

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической физиологии имени профессора В.В.Иванова

Основы патологии

**Сборник методических указаний для обучающихся к внеаудиторной (самостоятельной) работе по
направлению подготовки 34.03.01 Сестринское дело (очная форма обучения)**

Красноярск

2022

Основы патологии : сборник методических указаний для обучающихся к внеаудиторной (самостоятельной) работе по направлению подготовки 34.03.01 Сестринское дело (очная форма обучения) / сост. А.С. Аверчук, М.Б. Аксененко, Я.В. Бардецкая, Р.Н. Белоногов, Е.Ю. Сергеева, Ю.А. Фелелова. - Красноярск : тип. КрасГМУ, 2022.

Составители:

к.б.н. А.С. Аверчук
к.м.н. М.Б. Аксененко
к.м.н. Я.В. Бардецкая
к.б.н. Р.Н. Белоногов
д.б.н., профессор Е.Ю. Сергеева
д.б.н., доцент Ю.А. Фелелова

Сборник методических указаний предназначен для внеаудиторной работы обучающихся. Составлен в соответствии с ФГОС ВО 2017 по направлению подготовки 34.03.01 Сестринское дело (очная форма обучения), рабочей программой дисциплины (2022 г.) и СТО СМК 8.3.12-21. Выпуск 5.

Рекомендован к изданию по решению ЦКМС (Протокол № 10 от 26 мая 2022 г.)

© ФГБОУ ВО КрасГМУ
им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России, 2022

1. Тема № 1. Вводное занятие. Патофизиология клетки.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): патофизиология изучает закономерности жизнедеятельности больного человека, впервые вводятся понятия «болезнь», «типовой патологический процесс», «типичные формы патологии». Патофизиология разрабатывает проблемы этиологии и патогенеза заболеваний, механизмов их проявлений, формулирует принципы диагностики, лечения и профилактики болезней. Любое заболевание связано с нарушением нормальной работы тех или иных клеток организма, поэтому так важно понимание развития патологических процессов на клеточном уровне.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, патофизиологические методы исследования: эксперимент на живых объектах, клиническая патофизиология, метод физического и математического моделирования, теоретическая разработка философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии., **уметь** пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., формулировать цели и задачи исследования, анализировать результаты исследований, формулировать выводы., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Патофизиология изучает и описывает конкретные причины, механизмы и общие закономерности возникновения, развития и завершения болезней, патологических процессов состояний и реакций; формулирует принципы и методы их выявления (диагностики), лечения и профилактики; разрабатывает учение о болезни и больном организме, а также теоретические положения медицины и биологии.

Признаки типового патологического процесса:

- полиэтиологичность (вызывается большим числом причин различной природы и происхождения);
- монопатогенетичность (имеет стандартные, стереотипные, общие механизмы развития);
- комплексность (механизм развития типового патологического процесса – комплекс взаимосвязанных изменений повреждения и одновременно развивающихся процессов защиты, компенсации, репарации и приспособления-адаптации);
- стандартность проявлений.

Примеры: воспаление, лихорадка, голодание.

Типовые формы патологии – это различные патологические процессы, поражающие конкретную ткань или орган, сопровождаются рядом специфичных для этой ткани или органа патологических и адаптивных изменений.

Совокупность таких взаимосвязанных изменений обозначают как типовую форму патологии этой ткани или органа.

Общая нозология разрабатывает структуру и положения общего учения о болезни.

Компоненты общей нозологии:

- собственно нозология – учение о болезни в строгом, узком смысле этого термина;
- общая этиология – общие положения о причинах, условиях и закономерностях возникновения болезней и патологических процессов;
- общий патогенез – общее учение о закономерностях развития и исходов болезней и патологических процессов.

Основные понятия нозологии: болезнь, норма, здоровье, патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние.

Болезнь – это нарушение нормальной жизнедеятельности организма, возникающее вследствие наследуемого генетического дефекта и/или действия на организм повреждающего фактора, характеризующаяся развитием закономерного динамического комплекса взаимосвязанных патогенных и адаптивных изменений, а также ограничением диапазона биологических и социальных возможностей индивида.

Здоровье – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.

Норма – состояние оптимальной жизнедеятельности организма в конкретных условиях его существования.

Патологический процесс – закономерная динамическая совокупность патогенных и адаптивных изменений в тканях, органах и их системах, возникающих под действием повреждающего фактора, характеризующаяся нарушением жизнедеятельности организма.

Патологическая реакция – качественно и/или количественно неадекватный и биологически нецелесообразный (неадаптивный) ответ организма на или его части (ткани, органа, системы) на действие обычных или патогенных агентов.

Примеры: аллергические реакции, фобии, патологические рефлексy.

Патологическое состояние – длительное отклонение от нормы структуры, биохимических и/или функциональных свойств тканей, органов, их систем, возникающее под действием патогенного агента, характеризующееся, как правило, нарушением жизнедеятельности организма.

Общая этиология – учение о причинах и условиях болезней.

Причина болезни – фактор, вызывающий данную болезнь и придающий ей специфические черты.

Условия болезни – фактор или несколько факторов, способствующих, препятствующих или модифицирующих действие причинного агента и придающих болезни специфические черты.

Нормальная клетка предназначена для выполнения узкого спектра функций и имеет структуру, детерминированную ее метаболизмом, дифференцировкой и функциональной специализацией, влиянием соседних клеток и доступностью метаболических субстратов. В частности, она выполняет физиологическую функцию, поддерживая определенное состояние, называемое *гомеостазом*. *Адаптация* — обратимый функциональный и структурный ответ на более тяжелый физиологический стресс и некоторые патологические стимулы, в результате которых клетка приспосабливается, а также компенсирует утраченную функцию, для чего меняет свой статус, чтобы выжить и продолжать функционировать. Адаптивная реакция клетки может проявляться в виде *гипертрофии* (увеличения клетки в размерах), усиления функциональной активности, *гиперплазии* (увеличения количества клеток), *атрофии* (уменьшения клетки в размерах и снижения метаболической активности) или *метоплазии* (изменения фенотипа клеток). После удаления такого стимула клетка может полностью восстановиться без каких-либо серьезных последствий.

Последовательность событий, приводящая к *повреждению клетки*, запускается в том случае, когда ресурс адаптационной реакции исчерпан либо клетка подвергается действию повреждающего агента, а также стрессу, лишается основных питательных веществ или компрометируется мутациями, влияющими на изначальную сущность клетки. Повреждение клетки бывает *обратимым* до определенного момента, но если стимул присутствует постоянно или слишком сильный вначале, то клетка подвергается *необратимому* повреждению и наступает *смерть клетки*. Адаптация, обратимое повреждение и смерть клетки могут быть стадиями одного прогрессирующего процесса. Например, в ответ на увеличение гемодинамических перегрузок миокард увеличивается в размерах в процессе адаптации и даже может подвергнуться дистрофическим изменениям. Если кровоснабжение миокарда неадекватно выполняемой нагрузке, миокард подвергается обратимому повреждению, проявляющемуся определенными изменениями цитоплазмы. Однако при прогрессировании ишемии в клетках развивается необратимое повреждение, и они погибают.

Смерть клетки, конечный результат прогрессирующего повреждения, — наиболее важный момент в эволюции болезни любого органа или ткани. Причинами могут стать различные факторы, например ишемия (снижение кровотока), инфекция, токсины. Смерть клетки также является нормальным процессом эмбриогенеза, развития органов и становления гомеостаза. Существует два принципиально разных варианта смерти клетки: *некроз* и *апоптоз*. Потеря питательных веществ запускает адаптационный ответ клетки, называемый *аутофагией*, которая может, в свою очередь, завершаться смертью клетки. Детально эти варианты смерти клетки рассмотрены далее.

Разные варианты стресса могут вызвать в клетке и ткани изменения, отличные от адаптации, повреждения или смерти. Метаболические перестройки в клетке и сублетальное хроническое повреждение могут сопровождаться внутриклеточным накоплением разных субстанций, включая белки, липиды и углеводы. Часто отложение кальция приводит к *патологической кальцификации*. В итоге нормальный процесс старения клеток сопровождается характерными морфологическими и функциональными изменениями клетки.

Реакции адаптации роста клетки и дифференцировки

Реакции адаптации — обратимое изменение размера, количества, фенотипа, метаболической активности и функций клеток в ответ на изменения окружающей среды. Реакции адаптации могут иметь несколько форм.

ГИПЕРТРОФИЯ

Гипертрофия возникает за счет увеличения клеток в размерах, что приводит к увеличению размеров органа. Новообразованные клетки в гипертрофированном органе отсутствуют. Увеличение размеров органа происходит только за счет увеличения в размерах каждой клетки, но не за счет их количества. Клетки, способные к делению, могут реагировать на стресс двумя путями: *гипертрофией*, т.е. увеличением клетки в размерах за счет синтеза большего количества ее структурных компонентов, и *гиперплазией*, т.е. делением клеток. Клетки, неспособные к делению или с ограниченной способностью делиться (например, волокна кардиомиоцитов), увеличивают массу ткани только за счет гипертрофии. Нередко процессы гипертрофии и гиперплазии сосуществуют и совместно приводят к увеличению размера органа.

Гипертрофия может быть *физиологической* или *патологической* в результате увеличения функциональной нагрузки, стимуляции гормонами или факторами роста. Клетки поперечнополосатых скелетных мышц и сердечной мышцы имеют ограниченную способность к делению и отвечают на повышенные метаболические требования развитием гипертрофии. Самая характерная причина гипертрофии мышц — это повышенная рабочая нагрузка. Например, скелетные мышцы бодибилдеров — результат увеличения размеров мышечных волокон в ответ на повышенную нагрузку. Стимулом, запускающим гипертрофию сердца, обычно является гемодинамическая перегрузка, возникающая в результате гипертензии или клапанной недостаточности. В обоих видах ткани мышечные клетки синтезируют больше белков, и количество миофиламентов растет. Это, в свою очередь, увеличивает силу, которую может генерировать каждый отдельный миоцит. Таким образом, увеличиваются сила и работоспособность всей мышцы в целом.

Мощный физиологический рост матки во время беременности — яркий пример гормониндуцированного увеличения размера органа, который в большей степени является результатом гипертрофии мышечных волокон, чем гиперплазии. Увеличение клетки стимулируется эстрогенными гормонами, действующими на эстрогеновые рецепторы гладких мышц и в итоге приводящими к усиленному синтезу белков и увеличению размера клетки.

Традиционный взгляд на сердечную и скелетные мышцы: у взрослых эти ткани неспособны к пролиферации, таким образом, увеличение их массы является следствием гипертрофии. Однако сейчас собраны доказательства, что помимо гипертрофии мышечные клетки способны к делению, а также возможно повторное заселение клеток из клеток-предшественников.

Механизмы развития гипертрофии

Гипертрофия — результат повышенной продукции белков клетки. Понимание процессов гипертрофии в значительной степени основано на исследованиях сердечной мышцы. Гипертрофия может быть индуцирована совместным действием сенсоров к механическому воздействию (которые запускаются повышенной рабочей нагрузкой), факторами роста (включая трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста фибробластов) и вазоактивными факторами (α -адренергическими агонистами, эндотелином-1 и ангиотензином II). Несомненно, механические сенсоры сами по себе индуцируют продукцию факторов роста и агонистов. Эти стимулы совместно усиливают в мышечной ткани синтез белков, которые отвечают за гипертрофию. К мышечной гипертрофии приводят два основных биохимических пути: *путь PI3K/AKT*, считающийся наиболее важным при физиологической гипертрофии, например индуцированной физическими упражнениями, и *путь передачи сигнала по обратной связи через рецепторы, сцепленные с G-белком* (индуцированные факторами роста и вазоактивными агентами и считающиеся более важными при патологической гипертрофии). Гипертрофия также может сопровождаться сменой форм сократительных белков — взрослых на эмбриональные или неонатальные. Например, при мышечной гипертрофии α -форма тяжелой цепи миозина замещается β -формой тяжелой цепи миозина, которая характеризуется более медленным и энергоемким сокращением. К тому же некоторые гены, экспрессирующиеся только во время раннего развития, реэкспрессируются в гипертрофированных клетках, а продукты этих генов участвуют в ответе клетки на стресс. Например, ген предсердного натрийуретического фактора экспрессируется и в предсердиях, и в желудочках сердца эмбриона, но после рождения исчезает. Тем не менее гипертрофия сердца сопровождается реиндукцией экспрессии гена предсердного натрийуретического фактора. Предсердный натрийуретический фактор — это пептидный гормон, который вызывает выделение соли почками, уменьшает объем крови и снижает кровяное давление, т.е. снижает гемодинамическую нагрузку.

Какими бы ни были причина или механизм развития гипертрофии сердца, наступает момент, когда увеличенная в размерах сердечная мышца не может больше выполнять повышенные нагрузки. На этой стадии в миокардиальных волокнах происходят декомпенсационные изменения, самое важное из которых — потеря сократительных миофибрилл в результате лизиса. В крайних случаях кардиомиоцит погибает в результате апоптоза или некроза. В результате таких изменений развивается сердечная недостаточность, являющаяся следствием череды событий с момента адаптации в ответ на стресс до развития значимого повреждения клеток при продолжительном воздействии стресса.

Несмотря на то что гипертрофию рассматривают как увеличение размера клетки или ткани, иногда на субклеточном уровне гипертрофии могут подвергаться селективно отдельные органеллы. Например, у пациентов, принимавших барбитураты, обнаруживают гипертрофию гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭПР) гепатоцитов, которая является адаптационной реакцией, обеспечивающей усиленный синтез ферментов (смешанно-функциональных оксидаз цитохрома P450), необходимых для метаболизации лекарственных средств. Со временем в результате адаптационной реакции эти лекарственные средства у пациентов становятся менее эффективны. Адаптация к одному лекарственному средству может увеличить способность гепатоцитов метаболизировать и другие препараты. Например, алкоголь вызывает гипертрофию гладкого ЭПР и может привести к снижению концентрации барбитуратов, принятых с ним одновременно. Опосредованную P450 трансформацию часто понимают как процесс детоксикации. Но многие ее компоненты, вовлеченные в процесс, могут оказывать более сильное повреждающее действие, чем лекарственные средства. Кроме того, продуктом распада этой окислительной реакции является активная форма кислорода, которая сама по себе может повредить клетку. Нормальная генетическая вариация (полиморфизм) влияет на активность P450, и таким образом определяется чувствительность разных пациентов к лекарственным средствам.

ГИПЕРПЛАЗИЯ

Гиперплазия — увеличение количества клеток в органе или ткани, ведущее к увеличению размеров органа или ткани. Гипертрофия и гиперплазия — разные процессы, но часто они сопровождают друг друга и могут быть инициированы одними и теми же внешними стимулами. Гиперплазия развивается в органах и тканях, где клетки способны к делению, т.е. к увеличению своего количества. Гиперплазия может быть физиологической и патологической.

Физиологическая гиперплазия

Физиологическую гиперплазию подразделяют на:

(1) *гормональную гиперплазию*, которая при необходимости увеличивает способность ткани выполнять большую функциональную нагрузку; (2) *компенсаторную гиперплазию*, которая обеспечивает увеличение массы ткани после повреждения или частичного удаления. Пролиферация железистого эпителия женских молочных желез в пубертатном периоде и во время беременности, которая часто сопровождается гипертрофией клеток железистого эпителия, — яркий пример гормональной гиперплазии. Классический пример компенсаторной гиперплазии — миф о Прометее, который за кражу секрета огня у богов Олимпа был прикован цепями к скале; каждый день орел выклевывал почти всю его печень, оставляя лишь маленький кусочек, чтобы она могла за ночь восстановиться и попытка продолжилась бы. Этот миф подтверждает, что древние греки признавали способность печени к регенерации. У доноров, предоставивших одну долю печени для трансплантации, оставшиеся клетки пролиферировали, и в скором времени печень выростала до прежних размеров. Экспериментальные модели частичной гепатэктомии позволили определить механизмы, стимулирующие регенерацию печени.

Патологическая гиперплазия

Большинство форм патологической гиперплазии обусловлены чрезмерным действием *гормонов* или *факторов роста* на клетки-мишени. В норме менструальный период сменяется быстрым всплеском пролиферативной активности эпителия, вызванным гормонами гипофиза и эстрогенами яичников. Этот процесс обычно останавливается при подъеме уровня прогестерона за 10-14 дней до окончания менструации. В некоторых случаях нарушается баланс уровней эстрогенов и прогестерона, что приводит к абсолютному или относительному подъему уровня эстрогенов с последующей гиперплазией желез эндометрия. Эта форма патологической гиперплазии — частая причина аномального менструального кровотечения. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы — другой характерный пример патологической гиперплазии, вызванной ответом на действие гормонов, в данном случае андрогенов. Вследствие отсутствия мутаций в генах, регулирующих деление клеток, эти формы патологической гиперплазии являются нефизиологическими, остаются контролируруемыми и регрессируют при элиминации гормональной стимуляции. В результате генетических aberrаций при злокачественных опухолях рост клеток становится неуправляемым, контроль — неэффективным, что приводит к безудержной пролиферации клеток. Таким образом, гиперплазия отличается от злокачественных опухолей, но патологическая гиперплазия создает благоприятную почву для их развития. Например, пациенток с гиперплазией эндометрия относят к группе повышенного риска развития рака эндометрия.

Гиперплазия является характерным ответом на некоторые вирусные инфекции, например папиллома- вирусную инфекцию, которая вызывает появление кожных бородавок и некоторые другие повреждения слизистых оболочек, представленных массами гиперпластического эпителия. При этих состояниях пролиферацию клеток стимулируют факторы роста, продуцирующиеся генами вирусов или инфицированных клеток.

Механизмы развития гиперплазии

Гиперплазия является результатом пролиферации, управляемой факторами роста, с последующим созреванием клеток. В некоторых случаях источником гиперплазии становятся тканевые стволовые клетки. Например, в печени после частичной гепатэктомии продуцируются факторы роста, которые связываются с рецепторами на живых клетках и активируют сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию клеток. Но если пролиферативная способность клеток печени скомпрометирована, как при некоторых формах гепатитов, то гепатоциты могут регенерировать за счет промежуточных печеночных стволовых клеток.

АТРОФИЯ

Атрофия — уменьшение размеров органа или ткани, являющееся результатом уменьшения размеров и/или количества клеток. Атрофия может быть физиологической и патологической.

Физиологическая атрофия характерна для нормального развития. Некоторые структуры эмбриона, например спинная струна и щитовидно-язычная трубка, подвергаются атрофии во время фетального развития. Матка быстро уменьшается в размерах после родов, и это — форма физиологической атрофии.

Патологическая атрофия может быть местной или генерализованной. Причиной патологической атрофии может стать один из следующих процессов:

- *недостаточная функциональная нагрузка на орган* (атрофия от бездействия). При иммобилизации в гипс сломанной кости или длительном постельном режиме быстро наступает атрофия скелетных мышц. Первичное уменьшение размеров клеток в данном случае обратимо, при возобновлении активности все возвращается к норме. При более продолжительном бездействии уменьшаются количество волокон скелетных мышц (за счет апоптоза) и их размер; такая атрофия может сопровождаться повышенной резорбцией кости, ведущей к развитию остеопороза от бездействия;

- *денервация скелетных мышц* (денервационная атрофия). Нормальный метаболизм и функции скелетных мышц зависят от иннервации мышц. Повреждение нервов ведет к атрофии мышечных волокон, иннервируемых ими;

- *сниженный кровоток*. Снижение кровотока (ишемия) в ткани в результате медленно развивающейся артериальной окклюзионной болезни приводит к атрофии ткани. В пожилом возрасте мозг может подвергнуться массивной атрофии в основном за счет сниженного кровоснабжения при атеросклерозе; этот процесс называют *сенильной атрофией*, она также может поражать сердце;

- *недостаточное питание*. Белково-энергетическая недостаточность сопровождается использованием скелетных мышц в качестве источника энергии, после того как другие ресурсы (жировые депо) уже истощены. Это приводит к потере мышечной массы — *кахексии*. Кахексия может развиваться у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями и при злокачественных опухолях. Считается, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями постоянная гиперпродукция воспалительного цитокина фактора некроза опухоли (TNF) отвечает за подавление аппетита и истощение запасов липидов, что и приводит к мышечной атрофии;

- *прекращение эндокринной стимуляции* (недостаточное поступление тройных гормонов). Большинство гормонозависимых тканей, например, ткани молочной железы или органы репродуктивной системы, зависят от эндокринной стимуляции для осуществления нормального метаболизма и функционирования. Отсутствие эстрогеновой стимуляции после менопаузы приводит к физиологической атрофии эндометрия, эпителия влагалища и молочной железы;

- *увеличение давления* (атрофия от давления). Компрессия ткани в течение длительного времени может вызвать атрофию. Увеличивающаяся в размере доброкачественная опухоль может вызвать атрофию окружающих тканей. В таком случае атрофия становится результатом ишемических изменений, вызванных компрессией кровоснабжающих эту ткань сосудов растущей опухолевой массой.

Основные изменения, сопровождающие атрофию, идентичны во всех случаях. Первичный ответ — это уменьшение размера клеток и их органелл, что может снизить метаболические потребности клетки до уровня поддержания ее жизни. Клетки в атрофированной мышце содержат малое число митохондрий и миофиламентов и уменьшенное количество компонентов гранулярного ЭПР. Новое равновесие достигается путем достижения баланса между метаболическими потребностями и низкими уровнями кровоснабжения, питания или трофической стимуляции. На ранних стадиях атрофированные клетки могут снижать функциональную активность, но они не погибают. Однако атрофия, вызванная постепенным уменьшением кровоснабжения, может привести к необратимому повреждению клеток и их смерти, чаще в результате апоптоза. Смерть клетки вследствие апоптоза также становится результатом

атрофии эндокринных органов после отмены гормонов.

Механизмы развития атрофии

Атрофия развивается в результате ослабленного синтеза и усиленной деградации белков клетки. Синтез белков ослабляется за счет снижения метаболической активности. Деградация белков клетки в основном происходит через убиквитин-протеасомный путь. Недостаточность питательных веществ и бездействие могут активировать убиквитин-лигазы, которые прикрепляют малый пептид убиквитин к белкам клетки и маркируют их для деградации в протеасомах. Считается, что этот путь также участвует в усиленном протеолизе, описанном при разных катаболических состояниях, включая опухолевую кахексию.

Во многих ситуациях атрофия сопровождается усиленной *аутофагией*, которая приводит к увеличению количества аутофагических вакуолей. *Аутофагические вакуоли* — это мембранные вакуоли, содержащие фрагменты компонентов клетки. В конечном итоге вакуоли подвергаются расплавлению лизосомными ферментами. Некоторые из аутофагических вакуолей могут устоять при лизосомной атаке и сохраниться в качестве мембраносвязанных *резидуальных (остаточных) телец*, которые могут оставаться в цитоплазме в качестве саркофага. Примером таких резидуальных телец являются гранулы липофусцина. Когда гранулы липофусцина присутствуют в значительных количествах, ткань приобретает коричневый цвет. Это состояние называют *коричневой атрофией*. Аутофагия сопровождается различными вариантами повреждения клеток.

МЕТАПЛАЗИЯ

Метаплазия — обратимое повреждение клеток, при котором один тип дифференцированных клеток (эпителиальных или мезенхимальных) замещается другим типом в пределах одного вида ткани. Метаплазия может развиваться в качестве адаптационной реакции клеток, чувствительных к стрессу и замещающихся клетками, более устойчивыми к изменившимся условиям окружающей среды.

Чаще всего развивается *плоскоклеточная метаплазия цилиндрического (призматического) эпителия*, происходящая в дыхательных путях в ответ на постоянное раздражение. У постоянно курящих лиц нормальный реснитчатый цилиндрический эпителий трахеи и бронхов часто замещается многослойным плоским эпителием. Камни в выводящих протоках слюнных желез, поджелудочной железы или желчных протоках могут стать причиной замещения нормального секреторного цилиндрического эпителия многослойным плоским. Недостаток витамина А (ретиноевой кислоты) вызывает плоскоклеточную метаплазию респираторного эпителия. Во всех этих случаях более прочный многослойный плоский эпителий жизнеспособнее, чем цилиндрический. Однако эта замена имеет свою цену. Например, в дыхательных путях, несмотря на появление более прочного покрытия, теряются такие важные функции реснитчатого эпителия, как секреция слизи — важный механизм защиты от инфекций. Таким образом, эпителиальная метаплазия — это палка о двух концах, и в большинстве случаев она является нежелательным изменением. Более того, фактор, вызвавший метаплазию, при персистирующем воздействии может запустить злокачественную трансформацию метаплазированного эпителия. В дыхательных путях обычно развивается плоскоклеточный рак, который растет в местах метаплазии цилиндрического эпителия в плоский.

Бывает наоборот: происходит метаплазия плоского эпителия в цилиндрический, как при пищеводе Барретта, когда плоский эпителий пищевода замещается цилиндрическим эпителием кишечного типа под воздействием рефлюкса желудочной кислоты. В этих местах может развиваться злокачественная опухоль, обычно аденокарцинома.

Метаплазия соединительной ткани — это формирование хряща, кости или жировой ткани (мезенхимальных тканей) в тканях, которые в норме не содержат эти элементы. Например, формирование костной ткани в мышце (*оссифицирующий миозит*) развивается после внутримышечных кровоизлияний. Этот вид метаплазии редко рассматривается как адаптационная реакция и может быть результатом повреждения клеток.

Механизмы развития метаплазии

Метаплазия не является результатом смены фенотипа дифференцированной клетки. Это следствие перепрограммирования стволовых клеток, которые, как известно, существуют в нормальных тканях, или недифференцированных мезенхимальных клеток, присутствующих в соединительной ткани. При метаплазии эти клетки-предшественники дифференцируются в новом направлении. Дифференцировка стволовых клеток в специфическую линию запускается сигналами, генерируемыми цитокинами, факторами роста и компонентами ВКМ. Эти внешние стимулы запускают экспрессию генов, которые обеспечивают специфическую дифференцировку клеток. Известно, что витамин А в случае его недостатка или избытка регулирует транскрипцию генов напрямую через ядерные рецепторы ретиноевой кислоты, которые могут влиять на дифференцировку клеток-предшественников, происходящих из стволовых клеток тканей. Неизвестно, как другие внешние стимулы вызывают метаплазию, но очевидно, что они каким-то образом нарушают активность факторов транскрипции, регулирующих

дифференцировку.

Виды повреждения и смерти клетки

Повреждение клетки происходит в результате стресса, к которому она не может адаптироваться, воздействия повреждающих агентов или нарушения внутренней среды. Повреждение может прогрессировать через обратимую стадию к необратимой стадии и к конечной стадии — смерти клетки.

Обратимое повреждение клетки. На ранних стадиях или при повреждении средней тяжести функциональные и морфологические изменения являются обратимыми и исчезают после удаления повреждающего агента. Признаки обратимого повреждения — снижение интенсивности окислительного фосфорилирования, приводящее к истощению энергетических запасов в форме аденозинтрифосфата (АТФ), и набухание клетки, вызванное изменениями концентрации ионов и входом в клетку воды. Кроме того, повреждение может быть в некоторых клеточных органеллах, например митохондриях или цитоскелете.

Смерть клетки. При продолжающемся действии повреждающего агента изменение становится необратимым, т.е. клетка больше не может восстановиться. Существует два принципиально разных типа смерти клетки: некроз и апоптоз, отличающиеся морфологией, механизмами развития и ролью в нормальных физиологических и патологических процессах. При тяжелом повреждении мембран лизосомные ферменты выходят в цитоплазму и переваривают клетку, содержимое клетки просачивается наружу, развивается некроз. В ситуации, когда клетка не может восстановить ДНК или белки, начинается процесс *апоптоза*, характеризующийся растворением ядра, фрагментацией клетки на мембранные тельца и быстрым удалением остатков клетки. Апоптоз нужен для осуществления многих нормальных функций и необязательно связан с повреждением клетки, в то время как некроз — всегда патологический процесс. Иногда смерть клетки является результатом *аутофагии*. Понять механизмы развития этих процессов очень легко, рассмотрев их по отдельности, между ними есть много общего. И апоптоз, и некроз присутствуют при действии таких факторов, как ишемия, но, возможно, на разных стадиях. Апоптоз может прогрессировать в некроз, и при аутофагии могут проявиться биохимические черты апоптоза.

Причины повреждения клетки

Причиной повреждения клетки может быть как массивная травма (например, в результате автомобильной катастрофы), так и единичный генетический дефект, который завершается образованием дефектного фермента, обуславливающего специфическое нарушение обмена веществ. Большинство повреждающих агентов можно разделить на следующие группы.

Гипоксия. Гипоксия — недостаток кислорода, вызывающий повреждение клетки через уменьшение аэробного дыхания. Гипоксия — очень частая причина повреждения и смерти клетки. Причинами гипоксии являются снижение кровотока (ишемия клеток), недостаточная оксигенация крови из-за кардиореспираторной недостаточности и уменьшения способности крови переносить кислород (например, при анемии или отравлении монооксидом углерода, или угарным газом, когда происходит его стабильное соединение с гемоглобином (Hb), блокирующее возможность переноса кислорода) и массивная кровопотеря. В зависимости от тяжести гипоксии клетка может адаптироваться, подвергнуться повреждению или погибнуть. Например, если артерия сузилась, ткань, кровоснабжавшаяся этим сосудом, сначала уменьшается в размерах (атрофия), тогда как тяжелая или внезапная гипоксия вызывает необратимое повреждение и смерть клетки.

Физические факторы. К физическим факторам, способным вызвать повреждение клеток, относят механическую травму, экстремальные термические воздействия (ожоги и переохлаждение), внезапные изменения атмосферного давления, радиацию и поражения электрическим током.

Химические агенты и лекарственные препараты. Список химических агентов, способных вызывать повреждение клеток, огромен. Простые химические вещества, например глюкоза и соль, в гипертонических концентрациях могут вызывать повреждение клеток напрямую или посредством нарушения электролитного баланса клетки. Даже кислород токсичен в высоких концентрациях. Следовые количества ядов (мышьяка, цианида, солей ртути), разрушив значимое количество клеток за несколько минут или часов, вызывают смерть клеток. Другие потенциальные опасности сопровождают нас каждый день: загрязняющие факторы внешней среды, инсектициды и гербициды, вредные промышленные и профессиональные вещества, например монооксид углерода и асбест, рекреационные средства, такие как алкоголь, и увеличивающееся множество лекарственных препаратов.

Инфекционные агенты. Они варьируют от субмикроскопических вирусов до метровых солитеров. В состав этой группы также входят риккетсии, бактерии, грибы и простейшие.

Иммунные реакции. Основная цель иммунной системы — защита макроорганизма от патогенных микроорганизмов, но иммунные реакции могут вызвать повреждение клеток и тканей. Реакции повреждения

собственных эндогенных аутоантигенов лежат в основе нескольких аутоиммунных заболеваний. Иммуные реакции на множество внешних факторов, например микроорганизмы или вещества внешней среды, также могут стать причиной повреждения клетки и ткани.

Генетические нарушения. Наличие генетического дефекта опосредует *явные* патологические изменения (врожденные пороки развития, ассоциированные с синдромом Дауна) или *неявные* (единственная замена аминокислоты в гемоглобине S, приводящая к возникновению серповидно-клеточной анемии). Генетические дефекты могут вызвать повреждение клетки в результате дефицита функциональных белков, например ферментов (при врожденных нарушениях метаболизма), а также накопление поврежденной ДНК или неправильно свернутых белков (при этом индуцируется смерть не подлежащих репарации клеток). Вариации генетической последовательности также могут влиять на предрасположенность клеток к повреждению химическими веществами и другими экологическими факторами.

Расстройства трофики. Основная причина повреждения клетки — расстройства трофики. Белковоэнергетическая недостаточность вызывает огромное число летальных исходов, особенно среди малоимущих слоев населения. Недостаток специфических витаминов распространен по всему миру. Проблемы питания могут быть признаком заболевания, например нервной анорексии (самоиндуцированного голодания). Избыточное питание также может стать причиной повреждения клетки. Ожирение сопровождается увеличением частоты развития диабета и злокачественных опухолей, а избыток холестерина предопределяет развитие атеросклероза.

Морфологические изменения при повреждении клетки

Охарактеризуем основные изменения, происходящие в поврежденных клетках, до описания биохимических процессов, приведших к этим изменениям. Все вредные воздействия первично происходят на молекулярном или биохимическом уровне. Существует временной промежуток от момента вредного воздействия до проявления морфологических изменений; длительность этого интервала может варьировать в зависимости от методов, используемых для определения изменений. С помощью гистохимических или ультраструктурных методов изменения можно увидеть уже через несколько минут или часов после повреждения; гораздо больше времени (до нескольких дней) должно пройти до момента, когда изменения станут видны при световой микроскопии или на макроскопическом уровне. Для необратимых морфологических изменений (например, при некрозе) нужно больше времени, чем для обратимых. Например, при ишемии миокарда набухание клетки (обратимое морфологическое изменение) возникает за несколько минут и может стать необратимым через час или два. Однако неопровержимые микроскопические признаки смерти клетки будут видны только через 4-12 час после начала ишемии.

Обратимое повреждение характеризуется генерализованным набуханием клетки и ее органелл, образованием везикул плазматической мембраной, отделением рибосом из ЭПР и распадом ядерного хроматина на глыбки. Эти морфологические изменения сопровождаются сниженным образованием АТФ, утратой целостности клеточной мембраны, нарушениями синтеза белков, повреждением цитоскелета и ДНК. Если удалить повреждающий агент, клетка до определенного момента способна восстановить поврежденные элементы и вернуться к нормальному состоянию. Постоянное или усиливающееся повреждение заставляет клетку пройти «точку невозврата», за которой — необратимое повреждение и смерть клетки. Разные повреждающие агенты могут индуцировать смерть клетки, приводя к ее некрозу или апоптозу. Для некроза характерно тяжелое повреждение митохондрий с истощением запасов АТФ и разрывом лизосом и плазматических мембран. Некроз — основной итог большого количества повреждений, например ишемии, действия токсинов, различных инфекций и травм.

ОБРАТИМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

При световой микроскопии обнаруживаются два признака обратимого повреждения клетки — *набухание клетки* и *жировая дистрофия*. Набухание клетки происходит всякий раз, когда клетка не способна сохранять ионы и жидкостный гомеостаз. Набухание — результат дефицита энергозависимых ионных насосов в плазматической мембране. Жировая дистрофия обнаруживается при гипоксии или различных формах токсического или метаболического повреждения. Она манифестирует появлением в цитоплазме клетки липидных вакуолей. В основном обнаруживается в клетках, вовлеченных или зависимых от метаболизма жиров, например, гепатоцитов и кардиомиоцитов.

НЕКРОЗ

Морфологическая картина некроза — результат денатурации внутриклеточных белков и ферментативного переваривания необратимо поврежденной клетки лизосомными ферментами (клетки, помещенные в фиксаж, мертвы, но не некротизированы). Некротические клетки не могут сохранять целостность своих мембран, и их содержимое просачивается наружу, что вызывает воспалительный процесс в окружающей ткани. Ферменты,

переваривающие некротическую клетку, образуются из лизосом погибающих клеток и лизосом лейкоцитов, которые участвуют в воспалительной реакции. Для переваривания клеточных компонентов и развития воспалительной реакции нужно время, поэтому, если, например, инфаркт миокарда привел к внезапной смерти больного, в клетках будут отсутствовать явные изменения. Единственным значимым доказательством может быть окклюзия коронарной артерии. Самые ранние гистологические изменения после инфаркта миокарда становятся видимыми в промежутке от 4 до 12 час после начала события. Тем не менее из-за утраты целостности плазматической мембраны из некротической мышцы быстро высвобождаются кардиоспецифические ферменты и белки, которые можно выявить в крови через 2 час после начала некроза миокарда.

Виды некроза тканей

До сих пор обсуждение некроза касалось изменений в отдельных клетках. Когда погибает большое количество клеток, ткань или орган называют некротическими. Таким образом, инфаркт миокарда — некроз части сердца, вызванный смертью большого количества кардиомиоцитов. Некроз тканей представлен несколькими морфологически разными видами, которые важно различать, чтобы правильно определить вызвавшую его причину. Термины, которые используют при описании этих видов, несколько устарели, но они понятны и для патологоанатомов, и для клиницистов.

У живого пациента некротические клетки и детрит элиминируются путем фагоцитоза и ферментативного переваривания лейкоцитами. Если некротический детрит не был вовремя удален, туда откладываются соли кальция и других минералов, т.е. идет процесс кальцификации (обызвестления).

Механизмы повреждения клетки

Механизмы, вызывающие повреждение клетки, сложны. Однако существует несколько принципиальных моментов, характерных для большинства видов повреждения клетки:

- *ответ клетки на повреждение зависит от природы повреждения, его длительности и тяжести.* Малые дозы химических токсинов или короткие периоды ишемии могут вызвать обратимый процесс, тогда как большие дозы тех же токсинов или более длительный период ишемии приводят либо к мгновенной смерти клетки, либо к медленному необратимому повреждению, тоже заканчивающемуся смертью клетки;

- *последовательность событий при повреждении клетки зависит от типа, состояния и адаптационных возможностей поврежденной клетки.* Реакции клетки на повреждение обусловлены ее трофическим и гормональным статусом и метаболическими потребностями. В отличие от поперечнополосатых мышц миокарда поперечнополосатая мышца нижней конечности мало зависит от ее кровоснабжения, она может находиться в состоянии покоя и сохраняться. Воздействие на двух людей одинаковых концентраций тетрахлорида углерода (CC14) у одного вызовет смерть, а у другого пройдет бесследно. Это может происходить из-за наличия генетических вариаций, влияющих на количество и активность печеночных ферментов, метаболизирующих CC14 в токсические продукты. После полной расшифровки клеточного генома большой интерес вызывает выявление генетического полиморфизма, лежащего в основе разного ответа клеток на повреждающие агенты;

- *повреждение клетки является результатом действия разных биохимических механизмов на базовые (жизненно важные) компоненты клетки.* Каждый из этих механизмов описан далее. Чаще всего повреждающие агенты влияют на митохондрии, клеточные мембраны, механизм белкового синтеза и упаковки, а также ДНК в ядрах;

- *любой повреждающий агент может одновременно запустить несколько взаимосвязанных механизмов.* Это одна из причин затруднений в определении одной доминантной биохимической перестройки при каждом отдельно взятом повреждении клетки.

ИСТОЩЕНИЕ ЗАПАСОВ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА

Истощение запасов и снижение синтеза АТФ часто связаны и с гипоксическим, и с химическим (токсическим) повреждением. АТФ образуется двумя путями. Основной путь его образования в клетках млекопитающих — окислительное фосфорилирование. Эта реакция заканчивается преобразованием кислорода системой электронного транспорта митохондрий. Другой путь — гликозилирование, при котором синтез АТФ происходит в отсутствие кислорода с использованием глюкозы, поступающей из жидкостей тела или образующейся при гидролизе гликогена. Основные причины истощения запасов АТФ — сниженное поступление кислорода и питательных веществ, повреждение митохондрий, а также действие некоторых ядов (например, цианида). Ткани с большей способностью к гликозилированию (например, ткань печени) в отличие от обладающих ограниченной способностью к гликолизу (например, от ткани головного мозга) способны выживать в условиях низкой оксигенации и сниженного

окислительного фосфорилирования.

Высокоэнергетический фосфат в форме АТФ необходим практически для всех процессов синтеза и деградации в клетке: мембранного транспорта, синтеза белков, липогенеза и реакции деацелирования-реацелирования (переацелирования), необходимых для обмена фосфолипидов. Снижение содержания АТФ до 5-10% от нормального уровня оказывает широкий спектр действий на многие базовые клеточные системы:

- *снижает активность мембранного энергозависимого натриевого насоса* (уабаин-чувствительная Na^+/K^+ -АТФаза). Недостаточность системы активного транспорта вызывает вход и накопление натрия внутри клеток и выход из них калия. Такое увеличение растворенного вещества сопровождается изотоническим увеличением воды, вызывающим набухание клетки и дилатацию ЭПР;

- *нарушает энергетический метаболизм клетки*. Если доставка кислорода к клеткам снижена (как при ишемии), окислительное фосфорилирование прекращается, что, в свою очередь, приводит к снижению количества АТФ и связанному с этим повышению содержания аденозинмонофосфата. Эти изменения стимулируют активность фосфофруктокиназы и фосфоорилазы, повышающую уровень анаэробного гликолиза, который создан для поддержания энергозапасов клетки путем синтеза АТФ через метаболизм глюкозы, образованной из гликогена. В результате запасы гликогена быстро истощаются. Анаэробный гликолиз приводит к накоплению молочной кислоты и неорганических фосфатов, образованных при гидролизе фосфатных эфиров, вследствие чего снижаются рН внутри клетки и активность многих клеточных ферментов;

- *обуславливает приток Ca^{2+} в клетку из-за нарушений Ca^{2+} -насоса*, что повреждает множество клеточных компонентов;

- *длительное или усиливающееся истощение запасов АТФ структурно разрушает аппарат, синтезирующий белки*, начиная с отделения рибосом от гранулярного ЭПР и диссоциации полисом, что приводит к снижению синтеза белков;

- *запускает реакцию «ответ развернутого белка»* (в клетках, лишенных кислорода и глюкозы, белки могут стать неправильно свернутыми), что может закончиться повреждением клетки или ее смертью;

- в результате этих процессов происходит необратимое повреждение мембран митохондрий и лизосом, и клетка подвергается некрозу.

ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ

Митохондрии являются для клетки поставщиками жизненно необходимой энергии в форме АТФ. Также митохондрии участвуют в процессе повреждения и смерти клетки. Повреждение митохондрий может быть индуцировано повышением содержания Ca^{2+} в цитозоле, активными формами кислорода и гипоксией. Таким образом, митохондрии чувствительны практически ко всем видам повреждающих воздействий, включая яды. Кроме того, причинами некоторых наследственных заболеваний служат мутации в митохондриальных генах.

Известны два основных последствия повреждения митохондрий:

- формирование в митохондриальной мембране высокопроводящего канала, который называют *митохондриальной порой*. Открытие этого канала приводит к изменению митохондриальной проницаемости и к утрате мембранного потенциала, а в результате — к недостаточности окислительного фосфорилирования, истощению запасов АТФ, что заканчивается некрозом клетки. Белок циклофилин D является одним из структурных компонентов этих каналов. Циклофилин D представляет собой мишень для действия иммуносупрессивного лекарственного средства циклоспорина (используемого для предотвращения отторжения трансплантата). В некоторых экспериментальных моделях ишемии циклоспорин уменьшал повреждение клеток, предотвращая формирование и открытие пор и, как следствие, изменение митохондриальной проницаемости. Данное молекулярное воздействие — пример таргетной терапии поврежденной клетки (клиническая ценность терапии еще не определена);

- выход белков, расположенных между внутренней и наружной митохондриальными мембранами и способных активировать апоптоз, в результате повышения проницаемости наружной митохондриальной мембраны. К этим белкам относят цитохром C и белки, которые активируют апоптоз опосредованно, включая ферменты *каспазы*. Выход этих белков в цитозоль может привести к смерти клетки в результате апоптоза.

ПРИТОК КАЛЬЦИЯ И НАРУШЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ

Открытие факта, что истощение запасов кальция защищает клетку от повреждения, индуцированного различными стимулами, подтверждает, что ионы кальция являются важными медиаторами повреждения клетки. В норме в

цитозоле очень низкая концентрация свободного кальция (~ 0,1 мкмоль) в сравнении с внеклеточным уровнем (1,3 ммоль). В клетке кальций находится преимущественно в митохондриях и ЭПР. Ишемия и определенные яды вызывают повышение концентрации кальция в цитозоле сначала в результате высвобождения кальция из внутриклеточных депо, а позднее — вследствие повышенного притока через плазматическую мембрану.

Повышенное содержание внутриклеточного Ca²⁺ вызывает повреждение клетки несколькими путями:

о накопление Ca²⁺ в митохондриях приводит к открытию митохондриальных пор и, как следствие, изменению митохондриальной проницаемости и недостаточности синтеза АТФ; о повышенная концентрация Ca²⁺ в цитозоле активирует несколько ферментов с потенциально разрушительными для клетки эффектами: *фосфолипазы* (вызывают повреждение мембран), *протеазы* (повреждают и мембрану, и белки цитоскелета), *эндонуклеазы* (отвечают за фрагментацию ДНК и хроматина), *АТФазы* (ускоряют истощение запасов АТФ); о повышенный уровень внутриклеточного Ca²⁺ индуцирует апоптоз через прямую активацию каспаз и повышение митохондриальной проницаемости.

НАКОПЛЕНИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА

Повреждение клетки может быть индуцировано свободными радикалами при многих патологических состояниях, вызванных химическим или радиационным повреждением, повреждением при ишемической реперфузии (индуцированным восстановлением кровотока в ишемизированной ткани), старением клетки и киллингом микробов при фагоцитозе.

Свободные радикалы имеют один неспаренный электрон на внешней орбите. Энергия, созданная этой нестабильной конфигурацией, высвобождается через реакцию с соседними молекулами белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, многие из которых являются ключевыми компонентами мембран клеток и ядер. Более того, свободные радикалы запускают аутокаталитические реакции. Молекулы, с которыми они реагируют, самоконвертируются в свободные радикалы, продолжая процесс повреждения.

Активные формы кислорода (АФК) — это свободные радикалы кислорода, роль которых при повреждении клетки хорошо изучена. В норме АФК образуются в клетках при дыхании митохондрий и генерации энергии, но АФК расщепляются и удаляются системой защиты клетки. Таким образом, клетки способны сохранять стабильное состояние, при котором свободные радикалы присутствуют в низких концентрациях транзитивно и не вызывают повреждений. Когда продукция АФК повышается или «очистительные системы» клетки становятся неэффективными, это приводит к накоплению свободных радикалов. Такое состояние называют *окислительным стрессом*. Многие патологические процессы, например повреждение клетки, злокачественные опухоли, старение, некоторые дегенеративные заболевания (в частности, болезнь Альцгеймера) развиваются с участием окислительного стресса. АФК в большом количестве продуцируются лейкоцитами, особенно нейтрофилами и макрофагами, как медиаторы для уничтожения микробов, мертвых тканей и других ненужных субстанций. Вследствие этого повреждение, вызванное этими активными компонентами, часто сопровождается воспалительными реакциями и активацией лейкоцитов.

Генерация свободных радикалов. Свободные радикалы могут генерироваться внутри клеток вследствие:

- *окислительно-восстановительных реакций в ходе нормальных метаболических процессов.* Во время нормального дыхания молекула O₂ восстанавливается при переносе четырех электронов на H₂, в результате образуется молекула воды (H₂O). Эта конверсия катализируется ферментами окисления в ЭПР, цитозоле, митохондриях, пероксисомах и лизосомах. При этом продуцируются частично восстановленные медиаторы, на которые с молекулы O₂ переносится разное количество электронов: 1 электрон — на супероксид (O₂^{*}),

2 электрона — на пероксид водорода (H₂O₂) и

3 электрона — на гидроксильные ионы (*ОН);

- *поглощения радиоактивной энергии* (например, ультрафиолетовых лучей, рентгеновских лучей). В частности, ионизирующая радиация может гидролизовать воду в свободные радикалы: гидроксильный ион (*ОН) и ион водорода (H⁺);

- *реакции воспаления*, во время которой АФК в активированных лейкоцитах быстро разрушается. Этот процесс происходит под строгим контролем в мультипротеиновом комплексе плазматической мембраны, который для окислительно-восстановительной реакции использует оксидазу восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH-оксидазу). Кроме того, некоторые внутриклеточные оксидазы (например, ксантиноксидаза) генерируют O₂;

- (ферментативного метаболизма экзогенных химических веществ или лекарственных средств, при котором могут образовываться свободные радикалы, обладающие теми же эффектами, что АФК (например, CCl_4 может образовывать CCl_3 ; см. далее);

- донирования или акцептирования переходными металлами, например железом и медью, свободных электронов во время внутриклеточных реакций и катализации формирования свободных радикалов, как при реакции Фентона ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH$). Поскольку большинство внутриклеточного свободного железа трехвалентно (Fe^{3+}), для участия в реакции Фентона оно должно превратиться в двухвалентное (Fe^{2+}). Преобразование может быть усилено O_2^* , и, таким образом, железо совместно с O_2^* может участвовать в окислительном повреждении клетки;

- участия оксида азота (NO) — важного химического медиатора, образующегося в эндотелиальных клетках, макрофагах, нейронах и других типах клеток (см. главу 2). Он может действовать как свободный радикал и конвертироваться в высокоактивный пероксинитрит ($ONOO\cdot$) так же, как NO_2 и $NO_3\cdot$.

Удаление свободных радикалов. Свободные радикалы нестабильны и обычно спонтанно распадаются. Например, O_2^* превращается в O_2 и H_2O_2 в присутствии воды. Кроме того, в клетках существует множество ферментативных и ферментативных механизмов удаления свободных радикалов, посредством которых минимизируются повреждения:

- антиоксиданты либо блокируют образование свободных радикалов, либо инактивируют их. Примерами антиоксидантов являются жирорастворимые витамины E и A, а также аскорбиновая кислота и глутатион в цитозоле;

- железо и медь могут катализировать образование АФК. Уровни этих активных металлов минимизируются путем связывания ионов с накопительными и транспортными белками (например, трансферрином, ферритином, лактоферрином и церулоплазмином), что снижает образование АФК;

- некоторые ферменты удаляют свободные радикалы и расщепляют H_2O_2 и O_2^* . Эти ферменты располагаются рядом с участками генерации окислителей. К ним относятся:

- каталаза. Присутствующая в пероксисомах каталаза разлагает H_2O_2 ($2 H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2 H_2O$);

- супероксиддисмутаза (СОД). Обнаруживается во многих типах клеток и конвертирует O_2^* в H_2O_2 ($O^* + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Эта группа ферментов включает и марганец-СОД, которая локализуется в митохондриях, и медь-цинк-СОД, которая присутствует в цитозоле;

- глутатионпероксидаза. Защищает от повреждения, катализируя расщепление свободных радикалов ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG$ [гомодимер глутатиона] + $2 H_2O$ или $2OH + 2GSH \rightarrow GSSG + 2 H_2O$). Внутриклеточное отношение содержания окисленного глутатиона (GSSG) к восстановленному глутатиону (GSH) является отражением окислительного состояния клетки и важным индикатором способности клетки инактивировать АФК.

Патологические эффекты свободных радикалов.

Воздействие АФК и других свободных радикалов многостороннее, но для повреждения клетки наиболее значимы следующие реакции:

- перекисное окисление липидов мембран. В присутствии O_2 свободные радикалы могут вызвать перекисное окисление липидов цитоплазматической мембраны и мембран органелл. Окислительное повреждение начинается, когда двойные связи в ненасыщенных жирных кислотах мембранных липидов атакуются АФК, особенно при атаке $\cdot OH$. В результате взаимодействий свободных радикалов с липидами образуются пероксиды, которые сами по себе нестабильны и активны, запускается цепь аутокаталитических реакций (цепная реакция), которая заканчивается обширным повреждением мембран;

- окислительная трансформация белков. Свободные радикалы стимулируют окисление цепей аминокислот, формирование перекрестных связей белок-белок (например, дисульфидных связей) и окисление белкового скелета. Окислительная трансформация белков может повредить активные участки ферментов, разрушить конформационные структуры белков, усилить протеасомную деградацию развернутых или неправильно свернутых белков, увеличивая повреждение клетки;

- повреждение ДНК. Свободные радикалы способны вызывать разрывы одно- или двухцепочечных ДНК, перекрестное сшивание цепей ДНК и формирование побочных продуктов. Окислительное повреждение ДНК наблюдается при старении клеток и злокачественной трансформации клеток.

Принято считать, что свободные радикалы могут вызвать повреждение клетки и ее смерть в результате некроза: в

действительности продукция АФК часто предшествует некрозу. Сейчас полагают, что свободные радикалы также могут запускать апоптоз. Современные исследования выявили, что АФК участвуют в передаче различных сигналов через клеточные рецепторы и биохимические медиаторы. В соответствии с одной гипотезой, основное действие O* в большей степени обусловлено его способностью стимулировать выработку ферментов деградации, чем прямым повреждением макромолекул.

ДЕФЕКТЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ МЕМБРАН

Ранняя утрата селективной проницаемости мембран, в итоге приводящая к явному их повреждению, является особенностью большинства форм повреждения клетки (кроме апоптоза). Повреждение части мембран может действовать на функции и целостность всех мембран клетки.

Механизмы повреждения мембран. В ишемизированных клетках дефекты мембран могут быть результатом истощения запасов АТФ и кальций-зависимой активации фосфолипаз. Плазматическая мембрана также может быть повреждена в результате прямого воздействия бактериальных токсинов, вирусных белков, литических компонентов системы комплемента и различных физических и химических факторов.

Повреждение мембран ассоциируется с несколькими биохимическими механизмами:

- *воздействие АФК.* АФК вызывают повреждение клеточных мембран посредством перекисного окисления липидов;
- *снижение синтеза фосфолипидов.* Продукция фосфолипидов в клетках может быть уменьшена вследствие нарушения функций митохондрий или гипоксии, которые сокращают выработку АТФ и таким образом влияют на энергозависимую активность ферментов. Снижение синтеза фосфолипидов может отразиться на всех клеточных мембранах, включая митохондрии;
- *усиленный распад фосфолипидов.* Тяжелое повреждение клетки сопровождается повышенной деградацией мембранных фосфолипидов, возможно из-за активации эндогенных фосфолипаз повышенными уровнями цитозольного и митохондриального Ca²⁺. Распад фосфолипидов приводит к накоплению продуктов их распада, включая незфирные свободные жирные кислоты ацилкарнитин и лизофосфолипиды, которые оказывают разрушающее действие на мембраны. Они могут встраиваться в липидный бислой мембраны, а также замещать мембранные фосфолипиды, вызывая изменения проницаемости или электрофизиологические изменения;
- *повреждение цитоскелета.* Филаменты цитоскелета соединяют плазматическую мембрану с внутренней частью клетки. Активация протеаз повышенным уровнем кальция в цитозоле может вызвать повреждение элементов цитоскелета. В случае набухания клетки это повреждение приводит к отделению клеточных мембран цитоскелета (особенно в кардиомиоцитах), делая его предрасположенным к растяжению и разрыву.

Последствия повреждения мембран. Среди мембран клетки в основном повреждаются мембраны митохондрий, плазматическая мембрана и мембраны лизосом.

Повреждение мембран митохондрий приводит к открытию митохондриальных пор, которое изменяет митохондриальную проницаемость, ведущую к снижению содержания АТФ и высвобождению белков, запускающих апоптоз.

Повреждение плазматической мембраны приводит к утрате осмотического равновесия в клетке и входу и выходу ионов, а также к потере содержимого клетки. Клетки могут потерять метаболиты, которые жизненно необходимы для восстановления АТФ. Таким образом, происходит дальнейшее истощение энергетических запасов клетки.

Повреждение мембран лизосом приводит к высвобождению их ферментов в цитоплазму и активации кислых гидролаз во внутриклеточной среде с низким рН поврежденной клетки (например, ишемизированной). Лизосомы содержат рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, протеазы, фосфатазы, гликозидазы и катепсины. Активация этих ферментов приводит к ферментативному перевариванию белков, РНК, ДНК и гликогена, и клетка погибает в результате некроза.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ И БЕЛКОВ

В клетках есть механизмы восстановления ДНК. Но при очень тяжелом, не поддающемся коррекции повреждении (например, после действия на ДНК разрушающих препаратов, радиации или окислительного стресса) клетка запускает программу самоуничтожения, которая в итоге приводит к апоптозу. Подобная реакция запускается неправильно свернутыми белками, которые появились в результате наследственных мутаций или воздействия внешних факторов, например свободных радикалов.

Клиническая значимость этого вопроса очевидна: зная ответ на него, можно выбрать стратегию лечения, предотвращающую такой вариант развития событий. Тем не менее молекулярные механизмы, приводящие в результате повреждения к смерти клетки, достаточно иллюзорны по нескольким причинам. «Точка невозврата», в которой повреждение становится необратимым, еще не определена в большинстве случаев, и не найдено ни морфологических, ни клинических взаимосвязей необратимости процесса. Суть необратимости отражают два феномена: *неспособность восстановить функцию митохондрий* (нарушения окислительного фосфорилирования и генерации АТФ) даже после прекращения действия фактора повреждения и *обширные нарушения функции мембран*. Как описывалось ранее, повреждение мембран лизосом приводит к ферментативному расплавлению поврежденных клеток, что является характерным признаком некроза.

Выход внутриклеточных белков через поврежденную клеточную мембрану в окружающее пространство, а затем в кровоток дает возможность определить специфическое повреждение клетки и некроз, используя образцы сыворотки крови. Например, сердечная мышца содержит особые изоформы фермента креатинкиназы и сократительного белка тропонина, печень (и особенно эпителий желчных протоков) — изоформу фермента щелочной фосфатазы и гепатоциты — трансаминазы. Необратимое повреждение клетки и ее смерть в этих тканях отражаются подъемом уровней белков в крови, поэтому для оценки обширности повреждения в клинике используют измерение биомаркеров.

Клинико-морфологические взаимосвязи: примеры дистрофии клеток и некроза

Выяснив причины, морфологию и механизмы развития повреждения клетки и некроза, рассмотрим теперь некоторые часто встречающиеся и очень важные для клиницистов формы повреждения клетки, заканчивающиеся некрозом. Эти примеры иллюстрируют множество механизмов и последовательность событий при повреждении клетки, описанном ранее.

ИШЕМИЧЕСКОЕ И ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Это наиболее распространенный тип повреждения клеток в клинической практике. Его изучали на животных, клеточных культурах и в исследованиях с участием людей. Гипоксия, развивающаяся в результате снижения доставки кислорода, может возникнуть при различных клинических состояниях. С другой стороны, при ишемии доставка кислорода и питательных веществ снижена чаще из-за снижения кровотока вследствие механической обструкции артериальной кровеносной системы, а также из-за уменьшения венозного оттока. В отличие от гипоксии, во время которой может продолжаться выработка энергетических продуктов путем анаэробного гликолиза, при ишемии прекращается поставка субстратов для гликолиза. Таким образом, в ишемизированных тканях останавливается не только аэробный метаболизм, но и анаэробная выработка энергии после применения гликолитических субстратов или в результате блокирования гликолиза вследствие накопления метаболитов, которые должны удаляться с кровотоком. По этой причине ишемия вызывает более быстрое и тяжелое повреждение клеток, чем гипоксия в отсутствие ишемии.

Механизмы ишемического повреждения клетки

Последовательность событий при гипоксии и ишемии отражает многие биохимические изменения, происходящие при повреждении клетки. Поскольку парциальное давление кислорода в клетках падает, нарушается окислительное фосфорилирование и снижается генерация АТФ. Истощение запасов АТФ приводит к отказу натриевого насоса, потере калия, входу в клетку натрия и воды и набуханию клетки. В клетку входит много Ca^{2+} , что сопровождается множеством неблагоприятных эффектов, в частности увеличением потерь гликогена и снижением синтеза белков. Функциональные последствия на этой стадии могут быть тяжелыми. Например, сердечная мышца перестает сокращаться через 60 сек после коронарной окклюзии. Однако утрата сократительной способности не приравнивается к смерти клетки. Если гипоксия продолжается, усугубление истощения запасов АТФ вызовет дальнейшее повреждение. Повреждение цитоскелета приводит к утрате таких ультраструктурных признаков, как микроворсинки, и формированию пузырьков на поверхности клетки. Миелиновые тельца, производные распавшихся клеточных мембран, могут быть обнаружены в цитоплазме (в аутофагических вакуолях) или вне клетки. Считается, что это результат немаскирующихся фосфатидных групп, запускающих захват и интеркаляцию воды между плоскими (ламинарными) мембранными массами. В это время митохондрии, как правило, набухают в результате утраты контроля объема в органеллах, ЭПР дилатируется, вся клетка набухает из-за увеличенного количества воды, натрия и хлора, а также снижается концентрация калия. Если на данном этапе поступление кислорода восстанавливается, все эти изменения оказываются обратимыми.

При продолжающейся ишемии повреждение становится необратимым и приводит к некрозу. Морфологически необратимое повреждение проявляется тяжелым набуханием митохондрий, обширным повреждением плазматической мембраны (с образованием миелиновых телец) и набуханием лизосом. В митохондриальном

матриксе появляются большие, похожие на пучки шерсти аморфные включения — признак необратимого повреждения миокарда, который появляется через 30-40 мин от начала ишемии. Потом начинается массивный вход кальция в клетку, особенно при реперфузии. Смерть клетки наступает в результате некроза, но апоптоз тоже участвует в этом процессе. Апоптоз активируется в большей степени вследствие высвобождения проапоптотных молекул из распадающихся митохондрий. Начинается прогрессирующая деградация компонентов клетки, и происходит выход ферментов в межклеточное пространство, а также вход макромолекул в погибающую клетку из интерстициального пространства. В итоге мертвые клетки замещаются массами, состоящими из фосфолипидов в форме миелиновых телец, которые подвергаются фагоцитозу и разрушаются до жирных кислот. *Кальцификация* таких остатков жирных кислот происходит с образованием кальциевых мыл.

Выход внутриклеточных ферментов и других белков через аномально проницаемую плазматическую мембрану в кровь — важный клинический признак смерти клеток. Например, повышенные уровни изофермента креатинкиназы-MВ и тропонина в крови являются первыми признаками инфаркта миокарда. Эти признаки можно обнаружить морфологически намного раньше, чем у больного будет диагностирован инфаркт.

Клетки млекопитающих могут формировать защитную реакцию на гипоксию. Подробнее всего описан *гипоксия-индуцибельный фактор 1*, который индуцирует формирование новых кровеносных сосудов, стимулирует выживание клеток и запускает процесс анаэробного гликолиза.

Понимание кислород-чувствительных механизмов позволяет разработать новые стратегии для предотвращения и лечения ишемического или гипоксического повреждения клетки.

Несмотря на большое количество исследований и экспериментальных моделей, до сих пор нет однозначных терапевтических подходов, уменьшающих ишемические повреждения в клинических ситуациях. Наиболее используемая при ишемии (и травмах) головного мозга и повреждении спинного мозга стратегия — транзиторная индуцированная гипотермия (снижение температуры тела до ~ 33,3°C). Этот метод снижает метаболические потребности клеток, уменьшает их набухание, предотвращает формирование свободных радикалов и блокирует воспалительную реакцию. Все это способствует уменьшению повреждения клетки и ткани.

ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Восстановление кровотока в ишемизированных тканях может потенцировать восстановление клеток, если их повреждение обратимо. Но в определенных условиях, когда приток крови к ишемизированным, но еще живым клеткам восстанавливается, повреждение парадоксальным образом усиленно прогрессирует, вследствие чего реперфузированная ткань в дополнение к уже необратимо поврежденным клеткам может еще потерять клетки. Этот процесс назван *ишемически-реперфузионным повреждением*. Клиническим врачам всегда нужно помнить об этом парадоксе, выбирая терапевтический подход при лечении инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга.

Как происходит повреждение при реперфузии? Возможный ответ: это новый разрушающий процесс, который начинается при реперфузии и приводит к смерти клеток, функции которых могли бы быть восстановлены.

Возможны несколько механизмов его развития:

- новое повреждение может быть инициировано *повышенной генерацией АФК и азота* паренхиматозными и эндотелиальными клетками, а также лейкоцитами. Эти свободные радикалы могут продуцироваться в реперфузированных тканях в результате повреждения митохондрий, приводящего к неполному восстановлению кислорода, или действия оксидаз в лейкоцитах, эндотелиоцитах и паренхиматозных клетках. Механизмы антиоксидантной защиты клетки могут быть остановлены ишемией, усиливающей накопление свободных радикалов. Другие медиаторы повреждения клетки, например кальций, также могут входить в реперфузи- рованную клетку, повреждая различные органеллы (в т.ч. митохондрии) и повышая продукцию свободных радикалов;

- поскольку ишемическое повреждение сопровождается *воспалительной реакцией*, являющейся результатом продукции цитокинов и повышенной экспрессии молекул адгезии гипоксичной паренхимой и эндотелиоцитами, которые рекрутируют из кровотока в реперфузированную ткань нейтрофилы, это воспаление вызывает дополнительное повреждение ткани. Участие нейтрофилов в реперфузионном повреждении было подтверждено экспериментально: использование противовоспалительной терапии (лечение антителами, блокирующими цитокины или адгезивные молекулы) уменьшало размер повреждения;

- *активация системы комплемента* может вносить свой вклад в повреждение при ишемической реперфузии. Система комплемента, участвующая в защите организма-хозяина, может стать механизмом иммунного. Некоторые антитела к иммуноглобулину М (IgM) склонны откладываться в ишемизированных тканях. Причина этого неизвестна. При восстановлении кровотока белки системы комплемента связываются с отложенными антителами,

активируют их, тем самым вызывая еще большее повреждение и воспаление.

ХИМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Химическое (токсическое) повреждение остается проблемой в медицине и основным ограничивающим моментом лекарственной терапии. Поскольку большинство лекарственных средств метаболизируется в печени, этот орган является частой мишенью их токсического воздействия. Фактически токсическое повреждение печени — основная причина изъятия лекарственного средства из терапевтической практики.

Химические вещества вызывают повреждение, действуя один или два общих механизма:

- некоторые химические вещества оказывают на клетку *прямое повреждающее действие*, связываясь с основными молекулярными компонентами. Например, при отравлении хлоридом ртути ртуть присоединяется к сульфгидрильным группам белков клеточной мембраны, вызывая повышение их проницаемости и блокировку транспорта ионов. В таком случае обширное повреждение клеток, абсорбирующих, экскретирующих и концентрирующих химикаты, типично; в ситуации с хлоридами ртути повреждаются клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек. Цианид действует на митохондриальную оксидазу цитохрома и ингибирует фосфорилирование. Многие противоопухолевые химиотерапевтические препараты и антибиотики также вызывают повреждение клеток путем прямого цитотоксического воздействия;

- большинство химических веществ биологически неактивны в своей нативной форме, но после их конвертации в активные метаболиты они воздействуют на молекулярные мишени. Эта модификация, как правило, осуществляется системой цитохрома P450 (оксидазы со смешанными функциями) в гладком ЭПР печеночных клеток и других органах. Токсические метаболиты повреждают мембраны и клетки преимущественно путем формирования *свободных радикалов* с последующим запуском перекисного окисления липидов; в процесс может входить и прямое ковалентное связывание белков мембраны. Например, СС14, широко используемый в производстве чистящих средств, конвертируется цитохромом P450 в активный свободный радикал *СС13, который вызывает перекисное окисление липидов и повреждение многих структур клетки. Парацетамол, анальгетическое средство, также конвертируется в токсичные продукты при детоксикации в печени, повреждая клетки.

Апоптоз

Апоптоз — это процесс, запускаемый строго регулируемой программой уничтожения клетки, приводящий к ее смерти. Клетка должна погибать при активации ферментов, расщепляющих их собственные ДНК и ядра, а также цитоплазматические белки. Апоптотные клетки распадаются на фрагменты — *апоптотные тельца*, содержащие часть цитоплазмы и ядра. Плазматическая мембрана апоптотных клеток остается интактной, но ее структура изменена так, чтобы привлечь к себе фагоциты. Мертвые клетки и их фрагменты быстро удаляются фагоцитами до просачивания содержимого наружу, не вызывая, таким образом, воспалительной реакции в окружающей ткани. Процесс апоптоза был открыт в 1972 г. и описан морфологически как появление мембраносвязанных фрагментов клетки. Слово «апоптоз» в переводе с греческого означает «листопад». Апоптоз — уникальный механизм смерти клетки, отличный от некроза, который характеризуется утратой целостности мембран, ферментативным расплавлением клетки, просачиванием ее компонентов наружу и воспалительной реакцией в организме-хозяине. Иногда апоптоз и некроз сосуществуют друг с другом, и апоптоз индуцирует некоторые патологические факторы, способные перевести его в некроз.

ПРИЧИНЫ АПОПТОЗА

В норме апоптоз встречается и при развитии эмбриона, и при половом созревании организма, элиминируя ставшие ненужными, старыми или потенциально вредными клетки. К патологической ситуации относится элиминация большой клетки при ее повреждении без запуска программы репарации.

Физиологический апоптоз

Смерть клетки в результате апоптоза — нормальный феномен, при котором происходит элиминация ненужных клеток и поддерживается стабильное количество различных клеточных популяций в тканях. Апоптоз очень важен при следующих физиологических состояниях:

- физиологическом разрушении клеток при эмбриогенезе, включая имплантацию, органогенез, эволюционную инволюцию и метаморфоз. Термин «запрограммированная смерть клетки» изначально был использован для обозначения смерти специфических типов клеток в определенные периоды развития организма. «Апоптоз» — это общий термин, обозначающий смерть клетки, но его часто используют как синоним термина «запрограммированная

смерть клетки»;

- инволюции гормонозависимых тканей при удалении гормона, например эндометрия при менструальном цикле, атрезии фолликула яичника при менопаузе, регрессии лактирующей молочной железы после отнятия младенца от груди и атрофии предстательной железы после кастрации;
- потере клеток в пролиферирующей популяции для обеспечения их постоянного количества (*гомеостаза*), например незрелых лимфоцитов в костном мозге и тимусе, которые не экспрессируют необходимые рецепторы антигена, В-лимфоцитов в герминативных центрах и эпителиальных клеток крипт тонкой кишки;
- элиминации потенциально опасных аутоагрессивных лимфоцитов (либо до их созревания, либо после) с целью предотвращения их активности против собственных тканей;
- смерти клеток организма-хозяина, выполнивших свою функцию, например нейтрофилов в очаге острого воспаления и лимфоцитов в конце иммунного ответа. В этих случаях клетки погибают в результате апоптоза, т.к. лишены необходимых к выживанию факторов, например факторов роста.

Апоптоз при патологических состояниях

В процессе апоптоза удаляются клетки, которые не подлежат восстановлению после повреждения, таким образом ограничивается повреждение прилежащей ткани.

Смерть в результате апоптоза происходит при разных патологических состояниях:

- *при повреждении ДНК*. Радиация, цитотоксические противоопухолевые препараты и гипоксия могут повредить ДНК либо напрямую, либо опосредованно (через продукцию свободных радикалов). Если механизмы восстановления не могут справиться с повреждением, запускается апоптоз. В этой ситуации элиминация клетки может стать лучшей альтернативой, чем риск появления мутаций в поврежденной ДНК, что способно привести к злокачественной трансформации клетки. Повреждающие агенты могут вызвать апоптоз, если воздействие средней степени, более серьезное воздействие может привести к развитию некроза;
- *при накоплении неправильно свернутых белков*. Эти белки могут появиться из-за мутаций кодирующих их генов или действия внешних факторов, например повреждения свободными радикалами. Чрезмерное накопление этих белков в ЭПР ведет к стрессу, приводящему к апоптозу (*ЭПР- стрессу*). Апоптоз, вызванный накоплением неправильно свернутых белков, считают основным процессом при некоторых дегенеративных заболеваниях ЦНС и других органов;
- *при определенных инфекциях*, особенно вирусных, когда смерть инфицированных клеток происходит в большей степени за счет апоптоза, который может индуцироваться вирусом, например аденовирусом и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или иммунным ответом организма-хозяина, как при вирусном гепатите. Ответ организма-хозяина на вирусную инфекцию состоит из специфических к белкам вируса цитотоксических Т-лимфоцитов, которые индуцируют апоптоз инфицированных клеток в попытке элиминировать инфекцию. Во время этого процесса может произойти обширное повреждение ткани. Этот же опосредованный Т-клетками механизм ответствен и за смерть опухолевых клеток, и за отторжение трансплантата;
- *при патологической атрофии паренхиматозных органов после обструкции протоков*, как это происходит в поджелудочной железе, слюнных железах и почках.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ АПОПТОЗЕ

Перед обсуждением механизмов апоптоза рассмотрим биохимические характеристики процесса.

Биохимические признаки апоптоза

Апоптозные клетки обычно проявляются комплексом биохимических изменений, лежащих в основе структурных изменений, описанных ранее.

Активация каспаз. Каспазы — семейство цистеиновых протеаз. Активация некоторых из них является отличительным признаком апоптоза. Термин «каспаза» (caspase) отражает два свойства этого семейства: «с» означает принадлежность к цистеиновым протеазам (т.е. ферментам с цистеином в активной части), aspase свидетельствует об уникальной способности этих ферментов расщеплять остатки аспарагиновой кислоты. Семейство каспаз сейчас включает более 10 представителей. По функциональному признаку они могут быть разделены на две

группы: *инициаторов* и *эффекторов*, в зависимости от последовательности их активации во время апоптоза. К инициаторным каспазам относятся каспаза-8 и каспаза-9. Несколько других каспаз, например каспаза-3 и каспаза-6, являются эффекторами. Как и многие протеазы, каспазы существуют в неактивной проферментной форме и должны пройти ферментативное расщепление, чтобы стать активными. Присутствие расщепленных активных каспаз является маркером начала апоптоза в клетке

Распад белков и ДНК. В апоптозных клетках выявляются фрагменты ДНК протяженностью от 50 до 300 кб. Впоследствии происходит расщепление ДНК Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимыми эндонуклеазами на фрагменты длиной от 180 до 200 пар оснований, отражающее расщепление между субъединицами нуклеосом. Эти фрагменты ДНК можно визуализировать с помощью электрофореза, где они выглядят как «лестница». Активность эндонуклеаз также можно использовать в качестве базы для определения смерти клетки с помощью цитохимического анализа, который выявляет разрыв двухцепочечных ДНК. Смазанную форму фрагментации ДНК считают признаком некроза, но это может быть и аутолизом. В некротических клетках иногда видны «лестницы» ДНК.

Изменения мембран и распознавание фагоцитами.

Плазматическая мембрана апоптозных клеток меняется таким образом, чтобы быть замеченной фагоцитами. Одно из таких изменений — перемещение фосфолипидов (в основном фосфатидилсерина) от внутреннего слоя мембраны к внешнему, где они становятся узнаваемыми для некоторых рецепторов фагоцитов. Эти липиды также определяются путем связывания с ними белка аннексина V, поэтому окрашивание аннексина V обычно используют для выявления апоптозных клеток. Элиминация апоптозных клеток фагоцитами описана далее.

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Все клетки имеют внутренние механизмы выживания и смерти. Дисбаланс этих механизмов приводит к апоптозу. Поскольку апоптоз лежит в основе развития многих заболеваний, например дегенеративных болезней или злокачественных опухолей, к механизмам его развития проявляют большой интерес. Одним из ключевых моментов механизма апоптоза является участие генов и белков, контролирующих процесс и последовательность событий, которые происходят во всех многоклеточных организмах. Основные открытия были сделаны при исследовании нематоды *C. elegans*, процесс развития которой происходит через высоко репродуктивный вариант запрограммированного роста клеток, сменяющегося их смертью. Изучение мутантных червей позволило идентифицировать специфические гены (*ced*-гены) аномальной смерти клеток, инициирующие или ингибирующие апоптоз, для которых определены гомологи у млекопитающих.

Процесс апоптоза можно разделить на *инициальную фазу*, во время которой некоторые каспазы становятся каталитически активными, и *эффекторную фазу*, во время которой другие каспазы вызывают деградацию основных компонентов клетки. Инициация апоптоза происходит сигналами из двух путей: внутреннего и внешнего. Эти пути активируются разными стимулами и вовлекают различные участки белков, но у стимулов есть и нечто общее. Оба пути стремятся активировать каспазы, которые являются медиаторами смерти клетки.

Внутренний путь развития апоптоза

Внутренний (митохондриальный) путь развития апоптоза — основной механизм его развития во всех клетках млекопитающих. Его роль в различных физиологических и патологических процессах хорошо изучена. Этот путь развития апоптоза — результат повышения митохондриальной проницаемости и высвобождения проапоптозных молекул (индукторов смерти клетки) в цитоплазму.

Митохондрии — основные органеллы клетки, содержащие такие белки, как цитохром C, которые жизненно необходимы, но некоторые из них при высвобождении в цитоплазму (признак нездоровья клетки) инициируют апоптоз. Высвобождение этих митохондриальных белков четко контролируется балансом между про- и антиапоптозными белками семейства Bcl. Название семейства образовано от Bcl-2, онкогена в В-клеточных лимфомах, гомологичного белку Ced-9 *C. elegans*. Семейство Bcl включает более 20 белков, большинство из них регулируют апоптоз. Факторы роста и другие факторы выживания стимулируют продукцию антиапоптозных белков, основными среди них являются Bcl-2, Bcl-x и Mcl-1. В норме они располагаются в цитоплазме на мембране митохондрии, где контролируют проницаемость ее мембраны и предотвращают выход митохондриальных белков, способных вызвать смерть клетки. Когда клетки лишаются сигналов к выживанию либо повреждается их ДНК или неправильно свернутые белки индуцируют ЭПР-стресс, активируются сенсоры повреждения. Эти сенсоры также принадлежат к семейству Bcl и представлены белками Bim, Bid и Bad, которые содержат одиночный Bcl-2-гомологичный домен (третий из четырех таких доменов, присутствующих в Bcl-2). Эти белки называют *белками BH3-only*. В свою очередь, сенсоры активируют два основных (проапоптозных) эффектора Bax и Bak, формирующих олигомеры, которые встраиваются в мембрану митохондрии и образуют каналы, позволяющие белкам внутренней мембраны митохондрии просочиться в цитоплазму. Белки BH3-only могут связаться с Bcl-2 и Bcl-x и заблокировать их функцию. В то же время может снизиться синтез Bcl-2 и Bcl-x. Конечный результат активации Bax/Bak вместе с

утратой защитных функций анти- апоптозных белков семейства Bcl-2 — это высвобождение в цитоплазму нескольких митохондриальных белков, активирующих каспазы. Одним из них является цитохром C, играющий важную роль в дыхании митохондрий. При высвобождении в цитозоль цитохром C связывается с белком APAF1 (фактор активации протеаз апоптоза 1, гомологичный Ced-4 *C. elegans*), который формирует подобный колесу гексамер, названный *апоптосомой*. Этот комплекс способен связывать каспазу-9, основной инициатор внутреннего пути развития апоптоза, и соседние молекулы расщепляющих ферментов, тем самым начиная процесс аутоамплификации. Другие митохондриальные белки — Smac/DIABLO — входят в цитоплазму, где присоединяются к нейтрализованным цитоплазматическим белкам, являющимся физиологическими *ингибиторами апоптоза*. Нормальной функцией ингибиторов апоптоза является блокировка активации каспаз, включая эффекторную каспазу-3, и поддержание клетки в живом состоянии. Таким образом, нейтрализация ингибиторов апоптоза позволяет инициировать каспазный каскад.

Существует ряд доказательств, что внутренний путь развития апоптоза может быть активирован и без участия митохондрий. Апоптоз может начаться в результате активации каспазами верхнего потока митохондрий, и последующие повышение митохондриальной проницаемости и высвобождение проапоптозных молекул усиливают сигнал к запуску апоптоза. Механизмы развития апоптоза с независимой от митохондрий инициацией до конца не изучены.

Внешний путь развития апоптоза

Внешний путь развития апоптоза иницируется рецепторами смерти плазматической мембраны на разных клетках. Рецепторы смерти являются белками семейства рецепторов TNF, содержащими цитоплазматический домен, вовлеченный во взаимодействие белок-белок и называемый *доменом смерти*, поскольку он необходим для передачи сигналов к запуску апоптоза. (Некоторые белки семейства рецепторов TNF не содержат домена смерти, их функция состоит в активации воспалительного каскада, и их роль в запуске апоптоза не совсем понятна).

Подробно изучены рецепторы смерти TNF-1 и связанный белок Fas (CD95), но были описаны и другие. Механизм развития апоптоза, индуцированный этими рецепторами смерти, хорошо изучен на примере рецептора Fas, экспрессируемого на многих типах клеток. Его лиганд FasL экспрессируется на Т-клетках (распознающих собственные антигены и удаляющих аутоагрессивные лимфоциты) и на некоторых цитотоксических Т-лимфоцитах (убивающих инфицированные вирусом и опухолевые клетки).

Когда FasL присоединяется к Fas, три молекулы Fas или более собираются вместе и их цитоплазматические домены смерти формируют участок для связи с белком-адаптером, который содержит Fas-ассоциированный домен смерти (FADD).

В свою очередь, FADD, связанный с рецепторами смерти, через домен смерти присоединяется к неактивной форме каспазы-8 — прокаспазе-8 (и прокаспазе-10 у человека). Таким образом, множество молекул прокаспазы-8 собираются вместе и расщепляют друг друга для генерации активной каспазы-8. Затем фермент запускает активацию каскада каспаз, активируя другие прокаспазы, и активные ферменты опосредуют фазу, запускающую апоптоз. Этот путь развития апоптоза может быть ингибирован белком FLIP, который присоединяется к прокаспазе-8, но не может ее расщепить и превратить в активную форму, т.к. у него отсутствует протеазный домен. Некоторые вирусы и нормальные клетки продуцируют FLIP и используют его для защиты от Fas-опосредованного апоптоза.

Внутренний и внешний пути развития апоптоза разные, т.к. при инициации вовлекают совершенно разные молекулы, но эти пути могут быть взаимосвязаны. Например, в гепатоцитах и некоторых других видах клеток сигнал Fas активирует белок BH3-only (Bid), который затем активирует внутренний путь развития апоптоза.

Фаза, запускающая апоптоз

Два пути развития апоптоза сходятся в точке активации каспаз, которые опосредуют финальную фазу апоптоза. Как мы знаем, внутренний путь ведет к активации инициаторной каспазы-9, а внешний — инициаторных каспаз-8 и каспазы-10. После активации каспаза расщепляется, чтобы перейти в активную форму. Ферментативная программа смерти приводится в действие быстрой последовательной активацией эффекторных каспаз. Эффекторные каспазы, такие как каспаза-3 и -6, воздействуют на многие клеточные компоненты. Например, эти каспазы расщепляют ингибитор цитоплазматической ДНКазы, тем самым делая его ферментативно активным. Этот фермент индуцирует характерное расщепление ДНК на фрагменты размерами с нуклеосому. Каспазы также повреждают структурные компоненты ядерного матрикса, таким образом запуская фрагментацию ядра. Некоторые этапы апоптоза еще не полностью понятны. Например, мы не знаем, как меняется структура плазматической мембраны при апоптозе или как выпячивание мембраны формирует апоптозные тельца.

Удаление мертвых клеток

На этапе формирования апоптозных телец клетка разбивается на фрагменты, которые пригодны для фагоцитоза. В апоптозных клетках и их фрагментах происходят изменения мембран, что запускает процесс фагоцитоза. В результате апоптозные клетки исчезают до начала развития вторичного некроза, и высвобождение клеточных компонентов, которое могло бы привести к воспалительной реакции, не происходит. В нормальных клетках фосфатидилсерин присутствует на внутреннем слое плазматической мембраны, но в апоптозной клетке этот фосфолипид «переворачивается» и экспрессируется на внешнем слое мембраны, где распознается рецепторами макрофагов. Клетки, погибающие в результате апоптоза, секретируют растворимые факторы, привлекающие фагоциты. Некоторые апоптозные тельца экспрессируют тромбоспондин — адгезивный гликопротеин, распознаваемый фагоцитами. Макрофаги могут сами продуцировать белки, связывающиеся с апоптозными клетками (но не с живыми клетками). Апоптозные тельца также могут покрываться натуральными антителами и белками системы комплемента, особенно C1q, которые распознаются фагоцитами. Таким образом, многочисленные рецепторы на фагоцитах и лигандах, индуцированные апоптозными клетками, вовлечены в связывание и поглощение этих клеток. Процесс фагоцитоза апоптозных клеток идет настолько быстро, что они исчезают обычно за несколько минут без следа, поэтому воспалительная реакция не возникает даже при большой распространенности процесса.

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ: АПОПТОЗ В НОРМЕ И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Примеры апоптоза

Во многих случаях смерть клетки наступает в результате апоптоза. Приведенные далее примеры иллюстрируют роль апоптоза в норме и при заболеваниях.

Потеря факторов роста. Гормоночувствительные клетки, лишенные соответствующего гормона, лимфоциты, не стимулированные антигенами и цитокинами, и нейроны, лишенные фактора роста нервов, погибают в результате апоптоза. Во всех этих ситуациях апоптоз запускается внутренним сигнальным путем и имеет отношение к сниженному синтезу Bcl-2 и Bcl-x и активации белка Bim и других проапоптозных белков семейства Bcl.

Повреждение ДНК. Воздействие радиации или химиотерапевтических препаратов индуцирует апоптоз через механизмы, инициирующиеся повреждением ДНК (генотоксическим стрессом) и вовлекающие ген- супрессор опухолей p53. Белок p53 накапливается в клетках при повреждении ДНК и останавливает клеточный цикл в фазе G1; предоставляя время на восстановление ДНК. При невозможности успешного восстановления он запускает апоптоз. При мутациях или отсутствии p53 (например, при определенных формах злокачественных опухолей) апоптоз не начинается, и клетки с поврежденной ДНК остаются живыми. В таких клетках повреждение ДНК приводит к мутациям или транслокациям, что обеспечивает злокачественную трансформацию. Таким образом, после генотоксического стресса белок p53 служит переключателем «жизнь или смерть». Механизм, который использует p53 для запуска ведущей к смерти активации каспаз, сложен, но, вероятно, связан с активацией транскрипции. Среди белков, продукция которых стимулируется p53, есть несколько проапоптозных белков семейства Bcl, особенно Bax, Bak и белки BHI3-only.

Неправильное свертывание белков. Белки шапероны в ЭПР контролируют свертывание вновь синтезированных белков, а неправильно свернутые полипептиды убиквитинируются и готовятся к протеолизу в протеасомах. Если развернутые или неправильно свернутые белки накапливаются в ЭПР в результате наследственных мутаций или стрессов, они запускают множество клеточных реакций, собирательно называемых *ответом развернутого белка*. Этот ответ активирует сигнальные пути, повышающие продукцию шаперонов, усиливает протеасомное расщепление измененных белков и замедляет белковую трансляцию, уменьшая тем самым количество неправильно свернутых белков. Однако если цитопротекторный ответ не справляется с накоплением неправильно свернутых белков, то клетка активирует каспазы и вступает в апоптоз. Внутриклеточное накопление неправильно свернутых белков, вызванное генетическими мутациями, старением или неизвестными факторами внешней среды, происходит при многих нейродегенеративных заболеваниях, включая болезни Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона и, возможно, диабет типа II. Дефицит глюкозы или кислорода и тепловой стресс также приводят к накоплению в клетке неправильно свернутых белков, что ведет к смерти клетки.

Апоптоз, индуцированный рецепторами TNF. FasL на T-клетках связывается с Fas на тех же или соседних лимфоцитах. Это взаимодействие происходит при элиминации лимфоцитов, распознающих собственные антигены. Мутации, влияющие на Fas или FasF, обуславливают развитие аутоиммунных заболеваний. Цитокин TNF — важный медиатор воспалительной реакции, один из провоспалительных цитокинов, но он также может вызвать апоптоз. (Название «фактор некроза опухоли» этот цитокин получил не потому, что непосредственно убивает опухолевую клетку, а потому, что вызывает тромбоз в сосудах опухоли, и она прекращает свой рост в результате ишемии.) TNF-

опосредованную смерть клетки легко продемонстрировать на клеточных культурах, но физиологическая и патологическая важность TNF *in vivo* пока не установлена. Фактически основные физиологические функции TNF опосредованы не индуцированием апоптоза, а активацией важного фактора транскрипции — ядерного фактора каппа В (NF-κB), который обеспечивает выживание клетки, стимулируя синтез антиапоптотических белков семейства Bcl-2, и активирует несколько воспалительных реакций. С одной стороны, TNF может вызвать некроз клеток, а с другой — способствовать их выживанию. Неизвестно, что определяет эти два противоположных действия, но, возможно, это зависит от того, какой белок присоединяется к рецептору TNF после связывания с цитокином.

Апоптоз, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические Т-лимфоциты распознают чужеродные антигены, представленные на поверхности инфицированных клеток организма-хозяина. Помимо активации цитотоксические Т-лимфоциты секретируют *перфорин*, трансмембранную пороформирующую молекулу, которая обеспечивает вход в цитотоксические Т-лимфоциты гранул сериновой протеазы — *гранзимов*. Гранзимы могут расщеплять белки в местах аспарагиновых остатков, активируя этим различные клеточные каспазы. Таким образом, цитотоксические Т-лимфоциты убивают клетку-мишень прямым включением эффекторной фазы апоптоза. Цитотоксические Т-лимфоциты также экспрессируют FasL на своей поверхности и могут убить клетку-мишень путем лигирования рецепторов Fas.

Заболевания, ассоциированные с нарушениями процессов апоптоза

Нарушения процесса апоптоза (очень низкий или слишком высокий уровень) лежат в основе многих болезней. К ним относят заболевания:

- *связанные с недостаточностью апоптоза и повышенным выживанием клеток.* Неадекватно низкий уровень апоптоза позволяет выжить аномальным клеткам, что имеет различные последствия. Например, клетки с мутациями в p53 при повреждении ДНК не погибают, а накапливают мутации вследствие восстановления поврежденной ДНК. Такие изменения могут дать начало развитию злокачественной опухоли. Значимость апоптоза в предотвращении развития злокачественной опухоли подчеркивается тем фактом, что наличие мутаций в p53 является наиболее частой генетической патологией, обнаруживаемой в злокачественных опухолях человека. В других ситуациях недостаточный апоптоз приводит к невозможности элиминации потенциально опасных клеток (например, лимфоцитов, которые могут действовать против собственных антигенов) и мертвых клеток, являющихся источником собственных антигенов. Таким образом, недостаточный апоптоз становится основным процессом развития аутоиммунных заболеваний;

- *связанные с усилением процессов апоптоза и смерти клеток.* Эти заболевания представлены:

(1) нейродегенеративными болезнями, характеризующимися потерей специфических видов нейронов, когда апоптоз вызван мутациями и неправильно свернутыми белками; (2) ишемическим повреждением, как при инфаркте миокарда и инсульте; (3) многими вирусными инфекциями, при которых погибает много инфицированных вирусом клеток.

Аутофагия

Аутофагия (от греч. autos — сам; phagein — есть) — клеточный механизм утилизации избыточных или поврежденных белков, белковых комплексов и клеточных органелл, осуществляемый лизосомами той же клетки. Такая утилизация решает несколько важных задач: получение питательных веществ при их нехватке, поддержка клеточного гомеостаза и клеточного иммунитета и т.п. При аутофагии внутриклеточные органеллы и части цитозоля заключаются в *аутофагические вакуоли*, которые впоследствии соединяются с лизосомой, образуя *аутофаголизосому*, и лизосомные ферменты переваривают клеточные компоненты.

Интерес к аутофагии усилился, когда обнаружили, что процесс регулируется набором *аутофагических генов* (названные Atg) в одноклеточных организмах и клетках млекопитающих. Продукты многих из этих генов участвуют в образовании аутофагических вакуолей, но как они это делают — неизвестно. Предполагается, что аутофагия — это вариант смерти клетки, отличающийся от некроза и апоптоза. Однако механизм этого варианта смерти клетки еще не понят: клетка погибает в результате аутофагии или в результате стресса, индуцирующего аутофагию? Аутофагию рассматривают в качестве механизма потери клеток при многих заболеваниях, включая дегенеративные болезни нервной системы и мышц, поскольку поврежденные клетки в этих случаях содержат большое количество аутофагических вакуолей.

Внутриклеточные накопления

Внутриклеточное накопление в большом количестве различных веществ, встречающихся в норме, а также накопление патологических продуктов является признаком метаболических изменений в клетке. Эти вещества

делят на две категории: (1) *содержащиеся в клетке в норме* (например, вода, липиды, белки, углеводы); (2) *не содержащиеся в клетке в норме* — экзогенные (например, минералы или продукты инфекционных агентов) и эндогенные (например, продукты неадекватного синтеза или метаболизма). Эти вещества могут накапливаться в клетке временно или постоянно. Они безвредны для нее, но при определенных условиях становятся токсическими. Вещества могут располагаться в цитоплазме (чаще в фаголизосомах) или ядре. В одних случаях клетка сама продуцирует аномальные вещества, а в других — депонирует продукты патологических процессов, происходящих в организме в другом месте.

Многие процессы заканчиваются аномальным накоплением веществ, которое может происходить по следующим причинам:

- *нарушение метаболизма*: накопление эндогенного вещества, встречающегося в норме, продуцируемого в нормальных или повышенных количествах при условии снижения скорости его удаления. Примеры — отложения триглицеридов в клетках печени и реабсорбированных белков в эпителии почечных канальцев;

- *нарушение свертывания и транспорта белков*: накопление аномальных эндогенных веществ (обычно вырабатываемых мутантными генами), накапливающихся вследствие нарушения свертывания или транспорта белков или неспособности деградировать аномальный белок сразу. Примеры — накопление мутантного α 1-антитрипсина в клетках печени и различных мутантных белков при дегенеративных расстройствах ЦНС;

- *дефицит ферментов*: накопление встречающихся в норме эндогенных веществ из-за наследственного дефицита ферментов, которые необходимы для расщепления этих веществ. Пример — заболевания, вызванные генетическими дефектами ферментов, вовлеченных в метаболизм липидов и углеводов, приводящими к отложению этих веществ в лизосомах;

- *отсутствие ферментов или транспорта*: накопление экзогенных веществ, не встречающихся в норме, которые откладываются в клетках из-за отсутствия либо ферментов, необходимых для их метаболизма, либо транспорта для выведения. Пример — накопление частиц углерода и неметаболизируемых химикатов, например кварца.

Во многих случаях при установлении контроля или остановке накопления процесс может быть обратим. При наследственных болезнях накопления процесс прогрессирует, и перегрузка может вызвать повреждение клеток, ведущее в некоторых случаях к смерти ткани или пациента.

ЛИПИДЫ

В клетках могут накапливаться все основные классы липидов: триглицериды, холестерин и его эфиры, фосфолипиды. Фосфолипиды — компоненты миелиновых телец, обнаруживаемых в некротических клетках. Кроме того, аномальные комплексы липидов и углеводов накапливаются при лизосомных болезнях накопления. Рассмотрим подробно накопление триглицеридов и холестерина.

Жировая дистрофия

Термин «жировая дистрофия» (или стеатоз) описывает аномальное накопление триглицеридов внутри паренхиматозных клеток. Это нарушение часто встречается в печени, поскольку печень — важный орган для метаболизма жиров. Но жировую дистрофию можно обнаружить и в сердце, и в мышцах, и в почках. Причинами ее развития могут быть действие ядов, белковая недостаточность, сахарный диабет, ожирение и аноксия. В развитых странах наиболее частой причиной значительной жировой дистрофии печени является алкогольная зависимость и неалкогольная жировая дистрофия печени чаще всего связана с диабетом или ожирением.

Существует несколько механизмов накопления триглицеридов в печени. Свободные жирные кислоты из жировой ткани или переваренной пищи в норме транспортируются в гепатоциты. В печени жирные кислоты этерифицируются в триглицериды, эфиры холестерина и фосфолипиды или окисляются до кетоновых тел, CO₂ и H₂O. Некоторые жирные кислоты синтезируются непосредственно в печени из ацетата (соли уксусной кислоты). Для высвобождения из гепатоцитов триглицеридов необходимо их превращение с помощью апопротеинов в липопротеины, которые могут транспортироваться из крови в ткани. Повышенное накопление триглицеридов внутри печени может быть результатом их избыточного входа или недостаточности метаболизма и экспорта липидов. Некоторые из таких нарушений развиваются под воздействием алкоголя — гепатотоксина, нарушающего функцию митохондрий и микросом и приводящего к повышению синтеза и уменьшению распада липидов. СС14 и белковая недостаточность вызывают жировую дистрофию, снижая синтез апопротеинов, гипоксия блокирует окисление жирных кислот, а дефицит питания повышает мобилизацию жирных кислот из периферических депо.

Значимость жировой дистрофии для организма зависит от причины и степени накопления. При средней степени

жировая дистрофия может не влиять на функцию клеток. Более тяжелая степень жировой дистрофии способна снизить функцию клетки и стать предвестником ее смерти.

Холестерин и его эфиры

Метаболизм холестерина в клетках строго регулируется. Большинство клеток используют холестерин для синтеза клеточных мембран без внутриклеточного накопления холестерина и его эфиров. Гистологически это накопление проявляется внутриклеточными вакуолями, обнаруживаемыми при следующих патологических процессах:

- *атеросклерозе*. В атеросклеротических бляшках аорты и крупных артерий клетки гладких мышц и макрофаги интимы содержат жировые вакуоли, заполненные в основном холестерином и его эфирами. Клетки приобретают пенистый вид (пенистые клетки), их скопления в интиме образуют желтые, нагруженные холестерином атеромы, характерные для этой тяжелой болезни. Некоторые из нагруженных жиром клеток могут разрываться, высвобождая липиды во внеклеточное пространство. Внеклеточные эфиры холестерина могут образовывать кристаллы в виде длинных игл, формируя шели в срезах ткани;

- *ксантомах*. Внутриклеточное накопление холестерина в макрофагах также типично для приобретенных и наследственных гиперлипидемий. Кластеры (группы) пенистых клеток, обнаруживаемые в субэпителиальной соединительной ткани кожи и в сухожилиях, образуют опухолеподобные массы — ксантомы;

- *повышенном выведении холестерина с желчью (холестерозе)*. Это относится к очаговому накоплению нагруженных холестерином макрофагов в базальной мембране желчного пузыря. Механизм накопления неизвестен;

- *болезни Ниманна-Пика типа С*. Эту лизосомную болезнь накопления вызывают мутации, действующие на фермент, участвующий в распределении холестерина в организме, что приводит к накоплению холестерина во многих органах.

БЕЛКИ

При внутриклеточном накоплении белков обычно появляются округлые эозинофильные капли, вакуоли или скопления в цитоплазме. При электронной микроскопии они могут иметь аморфный, фибриллярный или кристаллический вид. При некоторых болезнях, например определенных формах амилоидоза, аномальные белки откладываются в ВКМ.

Избыток белков в клетке, способный вызвать морфологически видимое их накопление, обуславливают различные причины:

- *реабсорбция капель в проксимальных почечных канальцах* обнаруживается при болезнях почек, ассоциированных с потерей белка с мочой (протеинурией). Небольшое количество белка, профильтрованного через гломерулы, в норме абсорбируется пиноцитозом в проксимальных почечных канальцах. При заболеваниях с массивной потерей белка через гломерулярный фильтр происходит повышенная реабсорбция белка в везикулы, и белок выявляется в виде розовых гиалиновых капель в цитоплазме клеток канальцев. Этот процесс обратим; капли белка метаболизируются и исчезают;

- *накапливающиеся белки могут быть в норме секретированными белками, продуцированными в избытке*, как происходит в определенных клетках, задействованных в активном синтезе иммуноглобулинов (Ig). ЭПР становится сильно гранулированным, образуются большие гомогенные эозинофильные включения — *тельца Расселла*;

- *недостаточность внутриклеточного транспорта и секреции основных белков*. В отсутствие агантитрипсина значительно замедляется свертывание белков, приводя к построению частично свернутых белков, которые скапливаются в ЭПР печени и не секретируются. Отсутствие циркулирующих ферментов приводит к развитию эмфизем. При многих заболеваниях патология появляется не только из-за потери белками функции, но также из-за ЭПР-стресса, вызванного неправильно свернутыми белками, заканчивающегося апоптозом клеток;

- *накопление белков цитоскелета*. Существует несколько типов белков цитоскелета, включая микроканальцы (диаметр 20-25 нм), тонкие актиновые филаменты (диаметр 6-8 нм), толстые миозиновые филаменты (диаметр 15 нм) и промежуточные филаменты (диаметр 10 нм). Промежуточные филаменты, которые обеспечивают гибкие внутриклеточные перекрытия, организующие цитоплазму и создающие сопротивление силам, действующим на клетку, делятся на пять классов: кератиновые филаменты (характерны для эпителиальных клеток), нейрофиламенты (нейроны), десминовые филаменты (миоциты), виментиновые филаменты (соединительная ткань) и глиальные филаменты (астроциты). При определенном типе повреждения клетки происходит накопление кератиновых филаментов и нейрофиламентов. Например, алкогольный гиалин — эозинофильное цитоплазматическое включение в гепатоцитах, типичное для алкогольной болезни печени, — построен преимущественно из

промежуточных филаментов, а нейрофибрилярный клубок, обнаруженный в головном мозге при болезни Альцгеймера, содержит нейрофиламенты и другие белки;

- *накопление аномальных белков*. Аномальные (неправильно свернутые) белки могут откладываться в тканях и мешать их нормальному функционированию. Накопление может быть как внутриклеточным, так и внеклеточным, а также тем и другим. Накопление аномальных белков может непосредственно либо опосредованно вызывать патологические изменения. Определенные формы амилоидоза относятся к этой категории болезней. Иногда эти нарушения называют *протеинопатиями* или *белковыми болезнями накопления*.

ГИАЛИНОЗ

Термином «гиалиноз» обычно описывают изменения в клетках или внеклеточном пространстве, которые выглядят как гомогенные стекловидные розовые участки при рутинном гистологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Термин «гиалиноз» широко используют как описательный гистологический термин, а не в качестве маркера специфического повреждения клетки. Это морфологическое изменение появляется в результате различных повреждений и не представляет собой специфический вариант накопления. Реабсорбция капель, тельца Расселла, алкогольный гиалин являются примерами внутриклеточного накопления гиалина.

Внеклеточное накопление гиалина оказалось более сложным для анализа. Коллагеновая фиброзная ткань в старых рубцах может выглядеть гиалинизированной, но биохимические основы этого изменения пока неясны. При длительной гипертензии и сахарном диабете стенки артериол, особенно в почке, становятся гиалинизированными, что является результатом выхода белков плазмы крови и отложения веществ базальной мембраны.

ГЛИКОГЕН

Гликоген — готовый к употреблению энергетический ресурс, запасенный в цитоплазме нормальных клеток. Избыточное внутриклеточное накопление гликогена обнаруживают у пациентов с нарушениями обмена глюкозы либо гликогена. Безотносительно к клинической симптоматике массы гликогена имеют вид прозрачных вакуолей в цитоплазме. Гликоген растворяется в водных фиксаторах, поэтому для его выявления ткани лучше фиксировать в абсолютном спирте. Окрашивание кармином или PAS-реакция придают гликогену розово-фиолетовый цвет, а обработка параллельных срезов диастазой до окрашивания служит методом контроля, гидролизующим гликоген.

Ярким примером нарушения метаболизма глюкозы является сахарный диабет. При этом заболевании гликоген обнаруживают в эпителиоцитах почечных канальцев, а также в гепатоцитах, β -клетках островков Лангерганса и кардиомиоцитах.

Гликоген накапливается в клетках при генетических заболеваниях, которые называют *гликогенозами* или *болезнями накопления гликогена*. При таких заболеваниях дефекты ферментов, участвующих в синтезе и разрушении гликогена, приводят к его массивному накоплению, вызывая повреждение и смерть клеток.

ПИГМЕНТЫ

Пигменты — окрашенные вещества, одни из которых являются в норме компонентами клеток (например, меланин), другие — аномальными веществами, которые накапливаются в клетках только в определенных условиях. Пигменты могут быть *экзогенными*, приходящими из внешней среды, или *эндогенными*, синтезируемыми внутри тела.

Экзогенные пигменты

Наиболее распространенный экзогенный пигмент — угольная пыль, часто встречающийся загрязнитель воздуха в мегаполисе. При вдыхании угольная пыль накапливается в макрофагах альвеол и потом транспортируется по лимфатическим каналам в регионарные лимфоузлы в трахеобронхиальной зоне. При накоплении этого экзогенного пигмента в черный цвет окрашиваются легкие (*антракоз*) и лимфоузлы. При антракозе скопление угольной пыли может индуцировать фибропластическую реакцию и даже эмфизему и вызывать серьезное заболевание легких, известное как *пневмокониоз шахтеров*.

Татуаж является локализованной формой экзогенной пигментации кожи. Модифицированные пигменты фагоцитируются дермальными макрофагами, в которых они остаются (иногда с непредвиденными последствиями для носящего татуировку). Как правило, пигменты не вызывают воспалительной реакции.

Эндогенные пигменты

Липофусцин (от лат. *fuscus* — коричневый) — нерастворимый пигмент, известный также как *липохром* или *пигмент старения*. Липофусцин состоит из полимеров липидов и фосфолипидов в комплексе с белками. Предполагают, что липофусцин образуется при перекисном окислении полиненасыщенных липидов внутриклеточных мембран. Липофусцин не повреждает клетку и не нарушает ее функции, а является маркером повреждения свободными радикалами и перекисного окисления липидов. В срезах тканей липофусцин имеет желто-коричневый цвет, располагаясь в цитоплазме в виде гранул перинуклеарно. Его обнаруживают в клетках, подвергающихся медленным регрессивным изменениям. Хорошо визуализируется в клетках печени и сердца пожилых пациентов или пациентов, страдающих от недоедания или опухолевой кахексии.

Меланин (от греч. *melas* — черный) — эндогенный негемоглобиногенный коричнево-черный пигмент, образующийся в меланоцитах при катализе ферментом тирозиназой окисления тирозина до дигидроксифени- лаланина. Меланин — практически единственный коричнево-черный пигмент. Другое вещество, которое можно рассмотреть в этой категории, — гомогентизиновая кислота, черный пигмент, обнаруживаемый у пациентов с *алкаптонурией*, редким метаболическим заболеванием. При этой болезни пигмент откладывается в коже, соединительной ткани и хрящах, пигментацию называют *охронозом*.

Гемосидерин — гемоглобиногенный пигмент от золотисто-желтого до коричневого цвета, гранулированный или прозрачный, являющийся одним из важнейших депо железа в организме. В норме транспорт железа осуществляется специфическими белками трансферринами. В клетках гемосидерин связывается с белком апоферритином, формируя молекулы ферритина. Ферритин присутствует в большинстве типов клеток. При локальном или общем избытке железа ферритин формирует гранулы гемосидерина, которые хорошо визуализируются при световой микроскопии. Гемосидерин — это скопления молекул ферритина. В норме небольшие скопления гемосидерина могут обнаруживаться в мононуклеарных фагоцитах костного мозга, селезенке, печени, которые активно участвуют в утилизации эритроцитов.

Избыток железа приводит к накоплению гемосидерина в клетках. Локальный избыток железа является следствием кровоизлияния в ткани. Яркий пример *местного гемосидероза* — гематома (банальный синяк). Эритроциты, вышедшие за пределы сосуда в месте повреждения, фагоцитируются в течение нескольких суток макрофагами, которые расщепляют гемоглобин и восстанавливают железо. После высвобождения железа гем превращается в биливердин («зеленую желчь»), а потом в билирубин («красную желчь»). Параллельно с этим высвобожденное железо преобразуется в ферритин и в итоге в гемосидерин. Эти преобразования обеспечивают смену цвета гематомы от красно-синего до зелено-голубого и золотисто-желтого, пока она не рассосется.

При наличии общего избытка железа гемосидерин может накапливаться во многих органах и тканях, вызывая *общий гемосидероз*. Основные причины его развития: (1) повышенная абсорбция железа из пищи; (2) гемолитические анемии, при которых повышенное количество железа высвобождается из эритроцитов; (3) неоднократные переливания крови (перелитые эритроциты представляют собой экзогенный источник железа).

Патологическая кальцификация

Неадекватное отложение солей кальция в тканях вместе с солями железа, магния и других минералов называют *патологической кальцификацией*. Выделяют две ее формы. *Дистрофическая кальцификация* — очаговое отложение солей кальция в мертвые ткани при нормальном уровне кальция в крови и без нарушений его метаболизма. *Метастатическая кальцификация* — отложение солей кальция в нормальные ткани при повышенном его уровне в крови (гиперкальциемии) из-за нарушений его метаболизма.

ДИСТРОФИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ

Дистрофическую кальцификацию выявляют в очагах некроза независимо от его варианта (коагуляционный, казеозный, колликвационный, жировой). Кальцификация часто присутствует в атеромах при прогрессирующем атеросклерозе. Она обнаруживается в клапанах сердца при старении или повреждении, впоследствии ухудшая их функцию. Независимо от места локализации отложения солей кальция выглядят при макроскопии как мелкие белые гранулы или глыбки, часто напоминающие песок.

Патогенез. В патогенезе дистрофической кальцификации последнее звено — это формирование прозрачного минерала фосфата кальция в форме апатита, подобного гидроксипатиту кости. Считается, что кальций скапливается в мембраносвязанных везикулах в клетках в процессе, инициированном повреждением мембран и имеющем несколько стадий: (1) ионы кальция связываются с фосфолипидами, присутствующими на везикулярной мембране; (2) связанные с мембранами фосфатазы генерируют фосфатные группы, которые связываются с кальцием; (3) цикл связывания кальция и фосфата повторяется, увеличивая местные концентрации кальция и фосфата и образуя депозит около мембраны; (4) структурные изменения происходят в месте локализации кальция и фосфатных групп, генерирующих микрокристалл, который затем может увеличиваться, приводя к еще большему отложению кальция.

Дистрофическая кальцификация может быть свидетельством предыдущего повреждения клеток, часто она приводит к дисфункции органа. Примером этого является кальцификация при болезни клапанов и атеросклерозе.

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ

Метастатическая кальцификация развивается в нормальных тканях при гиперкальциемии, что отличает метастатическую кальцификацию от дистрофической. Основные причины развития гиперкальциемии:

(1) повышенная секреция паратиреоидного гормона (PTH) с последующей резорбцией костей (как при гиперпаратиреозидизме в результате паратиреоидных опухолей) и эктопическая секреция PTH-связанных белков злокачественными опухолями;

(2) разрушение ткани кости, вторичное по отношению к опухолям костного мозга (например, при миеломной болезни, лейкемии) или распространенным метастазами в костях (например, при раке молочной железы), усилившим их разрушение (например, при болезни Педжета), и иммобилизация; (3) витамин D-связанные нарушения, включая интоксикацию витамином D, саркоидоз (при котором макрофаги активируют предшественники витамина D) и идиопатическую гиперкальциемию раннего возраста (синдром Вильямса), характеризующуюся аномальной чувствительностью к витамину D; (4) почечная недостаточность, приводящая к задержке выведения фосфата, что вызывает вторичный гиперпаратиреозидизм. Менее характерными причинами могут быть алюминиевая интоксикация, возникающая у пациентов на постоянном почечном диализе, и синдром пищевой гиперкальциемии (синдром Бернетта), развивающийся вследствие избыточного приема кальция и абсорбируемых антацидов (например, молока или карбоната кальция).

Метастатическая кальцификация может быть распространенной, но в основном она локализуется на интерстиции слизистой оболочки желудка, почек, легких, системных артерий и легочных вен. Все эти ткани экскретируют кислоту, поэтому имеют щелочную среду, которая предрасполагает к метастатической кальцификации в них. На этих участках соли кальция морфологически выглядят так же, как при дистрофической кальцификации: они могут быть представлены как некристаллическими (аморфными) депозитами, так и кристаллами гидроксипатита.

Обычно соли минералов не приводят к клинической дисфункции, но иногда тяжелое поражение легких, отчетливо видимое на рентгенограммах, проявляется дыхательной недостаточностью. Массивные отложения солей кальция в почке (*нефрокальциноз*) могут вызвать ее повреждение.

5. Вопросы по теме занятия

1. Механизмы повреждения клетки. Повреждение мембран. Механизмы цитолиза.
2. Нарушение каскада передачи сигнальной информации в клетке.
3. Механизмы гипоксического повреждения клетки. Синдром реперфузионного повреждения клетки.
4. Механизмы клеточной гибели. Апоптоз и некроз. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции апоптоза. Роль нарушений процессов апоптоза в патогенезе заболеваний.
5. Механизмы защиты и адаптации клеток при повреждающих воздействиях. Антиоксидантные системы, система репарации ДНК, система белков теплового шока
6. Патология биологических мембран. Мембранотоксичность в действии повреждающих факторов внешней среды.
7. Особенности реакции клеток пульпы, слизистых оболочек и костной ткани на острое и хроническое повреждение.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. КЛЕТОЧНЫЕ ОРГАНЕЛЛЫ, КОТОРЫЕ, КАК ПРАВИЛО, В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ И В НАИБОЛЬШЕЙ МЕРЕ РЕАГИРУЮТ НА ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ:

- 1) эндоплазматический ретикулум;
- 2) комплекс Гольджи;
- 3) митохондрии;

2. К АКТИВНЫМ МЕХАНИЗМАМ ЗАЩИТЫ, КОМПЕНСАЦИИ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННЫХ КЛЕТОК ОТНОСЯТСЯ:

- 1) усиление продукции и эффективности действия защитных белков;
- 2) активизация генетического аппарата;
- 3) активизация антимутационных систем;
- 4) все ответы правильные;

3. ПРАВИЛЬНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ ПЕРЕХОДА ДИСТРОФИЙ В НЕОБРАТИМЫЕ СОСТОЯНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) некробиоз → обратимая дистрофия → паранекроз → некроз;
- 2) обратимая дистрофия → паранекроз → некробиоз → некроз;
- 3) обратимая дистрофия → некробиоз → паранекроз → некроз;
- 4) все последовательности не верны;

4. ПРОДУКТЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (ПОЛ) ОБРАЗУЮТСЯ В КЛЕТКАХ:

- 1) постоянно (и в норме, и при патологии);

- 2) только в условиях патологии;
 - 3) только в условиях нормы;
 - 4) все ответы правильные;
5. ПОЛ В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ОБЫЧНО ПРИВОДИТ К:
- 1) активизации антиоксидантов;
 - 2) стабильному функционированию мембран;
 - 3) ингибированию опухолевого роста;
 - 4) возникновению всех перечисленных состояний;
6. НАРУШЕНИЯ ДЕПОНИРОВАНИЯ И ОСВОБОЖДЕНИЯ КАЛЬЦИЯ ИЗ КЛЕТОК СВЯЗАНЫ С ПАТОЛОГИЕЙ:
- 1) аппарата Гольджи;
 - 2) эндоплазматического ретикулула;
 - 3) лизосом;
 - 4) рибосом;
7. АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ОБЛАДАЮТ:
- 1) свободные радикалы;
 - 2) супероксиддисмутаза (СОД);
 - 3) ультрафиолетовое облучение;
 - 4) все перечисленные факторы;
8. ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ГИПОКСИИ ТКАНЕВОГО ТИПА:
- 1) отравление метгемоглобинообразователями;
 - 2) отравление цианидами/отравление цианидами;
 - 3) острая кровопотеря;
 - 4) увеличение образования простагландина Е;
 - 5) повышение активности ферментов тканевого дыхания;
9. ПЕРЕЧИСЛИТЕ СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ УМЕНЬШАЕТСЯ СРОДСТВО ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ:
- 1) ацидоз, гиперкапния;
 - 2) алкалоз, гиперкапния;
 - 3) ацидоз, гипокапния;
 - 4) алкалоз, гипокапния;
10. КАК ИЗМЕНЯЕТСЯ ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА ТКАНЯМИ ПРИ ДЕЙСТВИИ РАЗОБЩИТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ:
- 1) увеличивается;
 - 2) уменьшается;
 - 3) без изменений;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. При иммуноцитохимическом исследовании биоптата костного мозга у больного острым лейкозом обнаружено значительное количество клеток с признаками специфической для апоптоза фрагментацией ДНК. Этот показатель возрос в динамике курса химиотерапии.

Вопрос 1: Объясните патогенетическую роль апоптоза в развитии злокачественного заболевания.;

Вопрос 2: Перечислите основные отличия апоптоза от некроза.;

Вопрос 3: Положительным или отрицательным прогностическим маркером является прогрессивное увеличение количества клеток, подвергающихся апоптозу в процессе химиотерапии лейкоза?;

1) При развитии опухоли происходит снижение способности опухолевых клеток к активации апоптоза, что является одним из факторов, способствующих росту опухоли.;

2) Для апоптоза характерно: относительная сохранность целостности и функции биомембран; фрагментация ДНК; формирование апоптотических телец, эффективно фагоцитируемых окружающими клетками; отсутствие воспалительной реакции; энергозависимость процесса. Для некроза характерно: повреждение биомембран; активация лизосомальных ферментов; развитие воспаления; энергонезависимость процесса.;

3) Положительным прогностическим маркером является прогрессивное увеличение количества клеток, подвергающихся апоптозу в процессе химиотерапии лейкоза.;

2. У больного ишемической болезнью сердца проведена операция аорто-коронарного шунтирования. В раннем послеоперационном периоде обнаружено значительное повышение в крови активности МВ-фракции креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, концентрации тропонина I, миоглобина. В биоптате миокарда, полученном в интраоперационном периоде, гистологически обнаружено большое количество клеток в состоянии некроза. В биоптате миокарда, полученном в послеоперационном периоде (5 дней после операции), обнаружено увеличение зоны повреждения за счет апоптотической гибели клеток.

Вопрос 1: Объясните причину изменения биохимических параметров крови у больного.;

Вопрос 2: Объясните возможный патогенез указанных реакций в период ишемии миокарда и в период реперфузии миокарда.;

Вопрос 3: Какой тип клеточной гибели кардиомиоцитов является более оптимальным с биологической точки зрения и почему?;

1) В результате ишемии миокарда происходит увеличение проницаемости мембран и некроз кардиомиоцитов, в

результате чего внутриклеточные ферменты попадают в системный кровоток.;

2) При ишемии развивается гипоксическое повреждение клеток, сопровождающееся усилением гликолиза, развитием ацидоза, увеличением проницаемости мембран и активацией лизосомальных ферментов, что приводит к некрозу. При реперфузии в клетках происходит усиление образования свободных радикалов вследствие притока кислорода, что приводит к запуску апоптоза.;

3) Наиболее оптимальный способ гибели кардиомиоцитов – апоптоз, т.к. при нем сохраняется целостность клеточных мембран и отсутствует воспалительная реакция.;

3. У больного с острым нарушением мозгового кровообращения удалось достичь снижения степени выраженности неврологической симптоматики путем применения препаратов, нормализующих функционирование митохондрий клеток и препятствующих активации каспаз.

Вопрос 1: Объясните, с какой целью проведено лечение указанными препаратами?;

Вопрос 2: Объясните, какова роль митохондриальной дисфункции и повышения специфической активности протеаз (каспаз) в клетках в патогенезе клеточной гибели, индуцированной ишемией/реперфузией?;

Вопрос 3: Как вы считаете, будет ли оправдано применение препаратов, регулирующих поступление в клетки кальция или его депонирование во внутриклеточных органеллах, и почему?;

1) Данные препараты препятствуют развитию апоптоза.;

2) При нарушении работы митохондрий происходит выход митохондриального белка цитохрома С в цитоплазму, который взаимодействует с каспазой-9 и формирует комплекс активации эффекторных каспаз. Каспазы являются непосредственными исполнителями процесса «умертвления» клетки - подвергают протеолитическому расщеплению различные белки, в том числе белки цитоскелета, ядра, регуляторные белки и ферменты.;

3) Применение препаратов, регулирующих поступление в клетки кальция или его депонирование во внутриклеточных органеллах, будет оправдано в связи с тем, что в реализации апоптоза участвуют Ca^{2+} , Mg^{2+} зависимые эндонуклеазы и другие Ca^{2+} зависимые ферменты.;

4. В эксперименте кратковременная гипертермия гепатоцитов (+42°C, 30 мин) приводит к значительному снижению токсического действия гепатотропного яда (акриламида), регистрируемого по цитолизу гепатоцитов, накоплению продуктов перекисного окисления липидов мембран, продуктов окисления и агрегации белков гепатоцитов. Этот эффект развивается в период с 6 по 48 часы после гипертермии и блокируется препаратами-ингибиторами белкового синтеза.

Вопрос 1: Объясните, за счет каких механизмов осуществляется протекторное действие гипертермии в гепатоцитах?;

Вопрос 2: Приведите примеры возможного использования этого эффекта в клинической практике.;

Вопрос 3: Какова функция шаперонов?;

1) При повышении температуры происходит увеличение синтеза белков теплового шока.;

2) Умеренное повышение температуры тела стимулирует адаптивные процессы в организме: • специфические и неспецифические механизмы системы ИБН. • пластические и репаративные процессы в костях, тканях и паренхиматозных органах (при их деструкции, повреждении, дистрофиях, после хирургических вмешательств). Местную гипертермию в комплексе с другими методами лечения, воспроизводят для стимуляции регионарных механизмов защиты (иммунных и неиммунных), репарации и кровообращения. Местную гипертермию индуцируют при хронических воспалительных процессах, эрозиях и язвах кожи, подкожной клетчатки, а также при отдельных разновидностях злокачественных новообразованиях.;

3) Шапероны (или белки теплового шока) являются белками, которые помогают сворачиванию нативных или денатурированных белков.;

5. У ребенка с гемолитической анемией обнаружена склонность к частым инфекционным заболеваниям, отмечается задержка умственного развития. При комплексном обследовании обнаружен наследственный дефект гена, кодирующего глутатион-синтетазу.

Вопрос 1: Объясните патогенетическую связь между недостаточностью глутатион-синтетазы и обнаруженными клиническими симптомами.;

Вопрос 2: Как называется состояние, характеризующееся развитием дисбаланса в окислительно-восстановительной системе клеток?;

Вопрос 3: Перечислите основные компоненты системы поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза клеток.;

1) Недостаточность глутатион-синтазы приводит к снижению образования глутатиона, и следовательно к снижению антиоксидантной защиты, в результате чего усиливается свободно-радикальное повреждение клеток.;

2) Окислительный стресс.;

3) Основные источники свободных радикалов – специализированные ферментные системы фагоцитирующих клеток, дыхательная цепь, NO-синтаза и др. Антиоксидантная система включает в себя ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионсинтаза и др.) и неферментативные антиоксиданты (глутатион, витамины А, Е, С, мочевая кислота, тиол-содержащие соединения, спирты и др.).;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа,

2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 3 : главы 21-29 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 500 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 2. Воспаление.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): воспаление – сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местные повреждения, характеризующаяся явлениями альтерации, расстройствами микроциркуляции с экссудацией, эмиграцией, фагоцитозом, пролиферацией, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей. Необходимо создать целостное представление и систематизировать знания о патогенезе воспаления, на базе которых будут формироваться представления о патогенезе и проявлениях ряда заболеваний, в основе которых лежит данный типовой патологический процесс.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., **уметь** оценивать результаты анализа. фагоцитарная активность нейтрофилов пациента., пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., **владеть** определением изменений лейкоцитарной формулы., методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Воспаление — результат взаимодействия организма с патогенными факторами различного генеза (причинами воспаления) в определенных условиях. Природа флогогенного фактора может быть физической, химической и биологической. В зависимости от происхождения флогогенные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные. Воспаление — местная комплексная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение. Основные «защитники» организма от внешних «захватчиков» — белки плазмы крови и циркулирующие в крови лейкоциты, а также тканевые фагоциты, образующиеся из циркулирующих в крови моноцитов.

Воспаление может быть *острым* или *хроническим* в зависимости от природы повреждающего агента и эффективности реакции организма, заключающейся либо в элиминации агента, либо в повреждении тканей. Острое воспаление имеет быстрое начало (несколько минут) и короткую продолжительность (несколько часов или дней). Его основными чертами являются экссудация жидкости и белков плазмы крови (отек) и миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов (полиморфно-ядерных лейкоцитов). Если при остром воспалении организму удается успешно уничтожить агент, его вызвавший, реакция затухает, в противном случае повреждающий агент персистирует в тканях, и воспаление переходит в хроническую фазу. Хроническое воспаление может следовать за острым или протекать без симптомов. Хроническое воспаление характеризуется более длительным течением и сопровождается лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, неангиогенезом, фиброзом и разрушением ткани. При элиминации повреждающего агента воспалительная реакция разрешается быстро, что связано с коротким периодом жизни лейкоцитов в тканях. Активируются противовоспалительные механизмы, которые контролируют реакцию и не ограничивают повреждение тканей. Воспалительная реакция тесно связана с процессом репарации. Одновременно с уничтожением повреждающего агента и отграничением его от окружающих тканей запускаются реакции, призванные восстановить поврежденную ткань. Репарация обычно начинается вместе с воспалением и завершается после нейтрализации повреждающего агента. Поврежденная ткань может заместиться собственными паренхиматозными клетками; этот процесс называют регенерацией (полным восстановлением, реституцией). Поврежденная ткань может заместиться фиброзной тканью, заполняющей дефекты; этот процесс называют репарацией (образованием рубца, субституцией). Но чаще всего эти два процесса комбинируются. В некоторых случаях воспаление может стать опасным. Механизмы, созданные для разрушения повреждающих агентов и некротических тканей, обладают способностью повреждать нормальные ткани. Если воспаление недостаточно регулируется макроорганизмом, то оно становится причиной повреждения собственных тканей и развития заболеваний, например ревматоидного артрита, атеросклероза и фиброза легких, а также смертельно опасных реакций гиперчувствительности.

Выделяют следующие компоненты воспаления: альтерация, сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения, экссудация, эмиграция лейкоцитов и выход других форменных элементов крови в ткань, фагоцитоз, пролиферация.

Инициаторы острого воспаления:

1. Инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) и микробные токсины. Являются наиболее распространенными и значимыми причинами развития воспаления. Наиболее важные рецепторы микробных продуктов — Toll-подобные рецепторы (TLR), которые могут определять бактерии, вирусы и грибы. Активация этих рецепторов запускает сигнальные пути, стимулирующие продукцию различных медиаторов;
2. Некроз ткани независимо от причины, его вызвавшей, включая ишемию (как при инфаркте миокарда),

травму, физическое и химическое повреждение (например, термическое при ожогах или обморожениях, облучение, воздействие некоторых химических веществ окружающей среды). Некоторые молекулы, высвобождаемые из некротических клеток, вызывают воспаление. Это относится к мочевой кислоте (метаболиту пуринового обмена), аденозинтрифосфату (фактору энергетического обмена в норме), ДНК-связанному белку из высокомолекулярной группы 1 (HMGB1) с неизвестной функцией и даже к ДНК, если она выходит в цитоплазму, а не располагается изолированно в ядре, как должно быть в норме. Гипоксия, часто лежащая в основе повреждения клетки, тоже является индуктором воспалительного ответа. Этот ответ в большей степени опосредован гипоксия-индуцибельным фактором 1 α (HIF-1 α), который продуцируется клетками при кислородном голодании и активирует транскрипцию множества генов, вовлеченных в воспаление, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, который увеличивает сосудистую проницаемость;

3. Инородные тела. Вызывают травматическое повреждение ткани или ее заселение микробами, что влечет воспаление;

2. Иммунопатологические реакции (реакции гиперчувствительности).

Воспалительный ответ координирует сосудистую реакцию и доставку лейкоцитов и белков плазмы крови в очаг воспаления. Сосудистый и клеточный воспалительные ответы запускаются гуморальными стимулами, продуцируемыми различными клетками и производными белков плазмы крови в ответ на действие инициаторов — медиаторов воспаления. Медиаторы запускают и усиливают воспалительный ответ и определяют его тип, тяжесть и клинико-морфологические проявления.

Медиаторы воспаления. Образование и реализация эффектов БАВ — одно из ключевых звеньев воспаления. БАВ обеспечивают закономерный характер развития воспаления, формирование его общих и местных проявлений, а также исходы воспаления.

Общие свойства и принципы продукции медиаторов воспаления:

- медиаторы имеют клеточное или плазменнобелковое происхождение. Медиаторы клеточного происхождения обычно сосредоточены во внутриклеточных гранулах и быстро секретируются путем экзоцитоза (например, гистамин в гранулах тучных клеток) или синтезируются *de novo* (например, простагландины, цитокины) в ответ на стимул. Основные типы клеток, продуцирующих медиаторы воспаления, — тромбоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и тучные клетки. Однако мезенхимальные клетки (эндотелий, клетки гладких мышц, фибробласты) и большинство эпителиальных клеток также могут продуцировать некоторые медиаторы.

- активные медиаторы продуцируются в ответ на различные стимулы. Этими стимулами могут быть микробные продукты, вещества, высвобожденные из некротических клеток, белки системы комплемента, кинины и система коагуляции, которые активируются микробами и повреждают ткани.

- один медиатор может активировать высвобождение другого. Например, цитокин TNF на эндотелиальных клетках стимулирует продукцию другого цитокина, IL-1, и многих хемокинов.

- медиаторы различаются по типу клеток мишеней.

- после активации и высвобождения из клетки большинство медиаторов имеют короткий период жизни. Они быстро разлагаются (например, метаболиты арахидоновой кислоты), или инактивируются ферментами (например, кининаза инактивирует брадикинин), или подвергаются элиминации.

Клеточные медиаторы высвобождаются в очаге воспаления уже в активированном состоянии непосредственно из клеток, в которых они синтезировались и накопились.

Клеточные медиаторы:

- вазоактивные амины: гистамин и серотонин;

- метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины, лейкотриены, липоксины;

- фактор активации тромбоцитов (PAF) — один медиатор фосфолипидного происхождения;

- активные формы кислорода;

- оксид азота;

- цитокины и хемокины;

- лизосомальные ферменты лейкоцитов;

- нейропептиды.

Плазменные медиаторы образуются в клетках и выделяются в межклеточную жидкость, лимфу и кровь, но в не активном состоянии, а в виде предшественников. Эти вещества активируются под действием различных промоторов преимущественно в плазме крови. Они становятся физиологически дееспособными и поступают в ткани.

Ряд событий при воспалительном ответе опосредуется действием белков плазмы крови, которые принадлежат к трем взаимосвязанным системам: системе комплемента, системе коагуляции и системе кининов.

Система комплемента.

В процессе активации системы комплемента образуются несколько продуктов расщепления белков, которые вызывают повышение сосудистой проницаемости, хемотаксис и опсонизацию.

Биологические эффекты системы комплемента делятся на три категории:

1. Воспаление. C3a, C5a и в меньшей степени C4a являются продуктами расщепления соответствующих компонентов системы комплемента, которые стимулируют высвобождение гистамина из тучных клеток и таким образом повышают сосудистую проницаемость и вызывают вазодилатацию.
2. Фагоцитоз. C3b и продукт его расщепления iC3b (неактивный C3b) при фиксации к стенке микробной клетки выступают в качестве опсонина и запускают фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами, которые имеют на поверхности клетки рецепторы для фрагментов компонентов системы комплемента;
3. Лизис. Отложение мембраноатакующего комплекса на микробных клетках делает их проницаемыми для воды и ионов, что приводит к их смерти.

Кинины — вазоактивные пептиды, образованные из кининогенов, белков плазмы крови, под действием специфических протеаз калликреинов. Система коагуляции и система кининов тесно связаны между собой. Ляци и система кининов тесно связаны между собой.

Фактор XIIa, активная форма фактора XII, превращает прекалликреин плазмы в активную протеолитическую форму — фермент калликреин, который расщепляет предшественники гликопротеина — высокомолекулярные кининогены — для образования брадикинина. Фактор XIIa (активированный фактор Хагемана) инициирует 4 системы медиаторов, участвующих в воспалительной реакции: (1) систему кининов, продуцирующую вазоактивные кинины; (2) систему коагуляции, индуцирующую формирование тромбина, имеющего воспалительные свойства; (3) фибринолитическую систему, продуцирующую плазмин и разрушающую фибринс образованием фибринопептидов, которые индуцируют воспаление; (4) систему комплемента.

Компонент воспаления «**сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения**» является результатом альтерации ткани. Сосудистые реакции подразделяют на последовательно развивающиеся в данном участке воспаления стадии ишемии, артериальной гиперемии, венозной гиперемии и стаза. Венозная гиперемия, стаз и повышение проницаемости стенок микрососудов в очаге воспаления сопровождаются выходом плазмы, а также форменных элементов крови из микрососудов в ткани и/или полости тела с образованием экссудата.

Процесс **экссудации** начинается вскоре после действия повреждающего фактора на ткань и продолжается до начала репаративных реакций в очаге воспаления. *Экссудат* — жидкость, которая скапливается вне сосудов в полостях тела, имеет высокую концентрацию белка и содержит клетки и клеточный детрит. Экссудат высокоспецифичен для определения тяжести процесса. Само его присутствие подразумевает повышение проницаемости мелких кровеносных сосудов в области повреждения и наличие воспалительной реакции.

Выделяют **три основных типа экссудата**: серозный, фибринозный и гнойный. В зависимости от наличия клеток, их типа, химического состава в экссудате различают также геморрагический и гнилостный его разновидности.

Основной маркер острого воспаления — повышенная сосудистая проницаемость, ведущая к выходу насыщенного белками экссудата во внесосудистое пространство, что приводит к воспалительному отеку.

Механизмы повышения сосудистой проницаемости:

- сокращение эндотелиальных клеток, приводящее к увеличению межэндотелиальных пространств (образованию межклеточных щелей). Это наиболее распространенный механизм повышения сосудистой проницаемости, который активируется гистамином, брадикинином, лейкотриеном, субстанцией P нейропептида и многими другими химическими медиаторами. Такие изменения называют немедленной транзиторной реакцией, т.к. они после действия медиатора развиваются быстро и длятся недолго (15-30 мин).

- повреждение эндотелия, приводящее к некрозу и отщеплению эндотелиальных клеток;

- увеличение транспорта жидкостей и белков через эндотелиальную клетку (транцитоз). В данный процесс могут вовлекаться канальцевые структуры, состоящие из безоболочечных везикул и вакуолей — везикуло-вакуолярные органеллы, которые располагаются преимущественно вблизи межклеточных контактов. Такие стимулы, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, вероятно, запускают процесс экссудации через сосудистую стенку частично путем увеличения количества и размера таких канальцевых структур.

Перечисленные механизмы увеличения сосудистой проницаемости в большей или меньшей степени участвуют в реакции на действие большинства провоспалительных активаторов. Спустя 1–2 часа после воздействия на ткань флогогенного фактора в очаге острого воспаления обнаруживается большое число вышедших (эмигрировавших) из просвета микрососудов нейтрофилов и других гранулоцитов, а позднее — через 15–20 и более часов — моноцитов, а затем и лимфоцитов. Лейкоциты при типичных воспалительных реакциях отвечают за фагоцитоз и представлены нейтрофилами и макрофагами, которые поглощают бактерии и другие микробы и элиминируют некротическую ткань и инородные субстанции. Цена этого защитного потенциала лейкоцитов высока. При излишней активации лейкоциты, разрушающие бактерии и некротические ткани, могут повредить и нормальную ткань, вызвать ее вторичное повреждение и продлить воспаление.

Участие лейкоцитов в воспалительном процессе осуществляется в следующей последовательности: (1) выход из кровотока через стенку сосуда в окружающую ткань; (2) распознавание микробов и некротической ткани; (3) фагоцитоз и удаление повреждающего агента.

Эмиграция лейкоцитов — активный процесс их выхода из просвета микрососудов в межклеточное пространство. Хронологическая упорядоченность эмиграции разных видов лейкоцитов в очаг острого воспаления обусловлена стадийностью образования и экспрессии на их поверхности молекул адгезии, а также стадийностью появления факторов хемотаксиса. Процесс эмиграции последовательно проходит стадии краевого стояния лейкоцитов, их адгезии к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку, а также направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления (в том числе хемотаксиса).

Мобилизация лейкоцитов из просвета сосуда через его стенку в интерстициальную ткань (экстравазация) может быть разделена на несколько последовательных этапов:

- маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда. В норме сосудистый эндотелий в неактивном состоянии не адгезирует клетки из кровотока и не препятствует их прохождению. При воспалении лейкоциты прилипают к эндотелию перед выходом из просвета сосуда через стенку;
- миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда;
- миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации.

Маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда. Процесс перераспределения лейкоцитов (они занимают периферическую позицию в кровотоке вдоль поверхности эндотелия) называют маргинацией. Далее отдельные лейкоциты или их скопления ненадолго прилипают к эндотелию, отделяются и опять прилипают, как бы перекатываясь по стенке сосуда. Такое перемещение лейкоцитов вдоль сосудистой стенки называют роллингом. В некоторой точке клетка останавливается и в этот момент плотно прилипает к эндотелию (происходит адгезия). Адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам опосредована молекулами адгезии, экспрессию которых усиливают цитокины. Начальные роллинговые взаимодействия опосредованы семейством белков селектинов. Существует три типа селектинов: один экспрессируется на лейкоцитах (L-селектин), другой — на эндотелии (E-селектин), а третий — на тромбоцитах и эндотелии (P-селектин). Тканевые макрофаги, тучные клетки и эндотелиальные клетки первыми взаимодействуют с микробами и некротической тканью и секретируют несколько цитокинов, в т.ч. TNF, интерлейкин-1 (IL-1) и хемокины (хемотаксические цитокины, хемоаттрактанты). TNF и IL-1 индуцируют скоординированную экспрессию множества молекул адгезии. В результате формируются низкоаффинные связи лейкоцитов с молекулами на эндотелиальных клетках. Эти связи легко разрушаются под действием сил кровотока. В итоге связанные лейкоциты прилипают, отделяются, опять прилипают, таким образом перемещаясь по поверхности эндотелия. Слабые роллинговые связи позволяют лейкоцитам замедлить ход и связаться с эндотелием более прочно. Плотность адгезии опосредована семейством лейкоцитарных поверхностных гетеродимерных белков интегринов. Интегрины обеспечивают распределение и фиксацию лейкоцитов на эндотелиальной поверхности.

TNF и IL-1 индуцируют экспрессию эндотелиальными клетками лигандов к интегрину, в основном к молекулам адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1) (для интегрина VLA-4) и к молекулам межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) (для интегринов LFA-1 и Mac-1). Лейкоциты перестают перемещаться, их цитоскелет реорганизуется, и они распределяются по эндотелиальной поверхности.

Миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда. Следующий этап в процессе мобилизации лейкоцитов — трансмиграция, или диапедез (миграция лейкоцитов через слой эндотелия). Трансмиграция

происходит преимущественно в посткапиллярных венулах. На адгезированные лейкоциты действуют хемокины, стимулируя выход лейкоцитов через межэндотелиальные пространства в соответствии с градиентом концентрации хемокинов и перемещение к месту раны или инфекции, где хемокины были образованы. В процессе миграции лейкоцитов участвуют несколько молекул, располагающихся в межклеточных соединениях между эндотелиальными клетками.

Эти молекулы включают тромбоцитарную молекулу адгезии эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1), или CD31, из суперсемейства Ig и несколько молекул адгезии. После прохождения через эндотелий лейкоциты просачиваются через базальную мембрану в окружающую сосуды ткань. Затем клетки мигрируют по градиенту концентрации хемокинов и накапливаются вне сосуда. Таким образом лейкоциты попадают в нужное место.

Доказательство важности лейкоцитарных молекул адгезии — существование генетических дефектов этих молекул, приводящих к интеркуррентным бактериальным инфекциям, развивающимся вследствие нарушения адгезии лейкоцитов и недостаточной воспалительной реакции.

Миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации. После выхода из просвета сосуда лейкоциты направляются в очаг повреждения. Этот процесс называют *хемотаксисом*. Хемоаттрактантами могут быть и экзогенные (*продукты бактерий*), в т.ч. пептиды, которые имеют в своем составе концевую аминокислоту JV-формилметионин и некоторые липиды, и эндогенные субстанции. Эндогенные хемоаттрактанты: (1) цитокины, особенно семейства хемокинов (например, IL-8); (2) компоненты системы комплемента, особенно C5a; (3) метаболиты арахидоновой кислоты, в основном лейкотриен B4. Все эти хемотаксические агенты связываются со специфическими 7-трансмембранными G-белок-связанными рецепторами на поверхности лейкоцитов. Сигналы, передающиеся через эти рецепторы, активируют вторичные мессенджеры, повышающие уровень кальция в цитозоле и, в свою очередь, активирующие малые гуанозинтрифосфатазы семейства Rac/Rho/ cdc42 и множество киназ. Эти сигналы вызывают полимеризацию актина, приводящую к увеличению его количества в передней части клетки и оттеснению миофиламентов назад. Лейкоцит передвигается, образуя свои филоподии, которые тянут заднюю часть клетки в направлении движения.

Понимание молекулярных механизмов мобилизации и миграции лейкоцитов привело к открытию большого количества потенциальных мишеней для лечения и контроля воспаления. Вещества, блокирующие TNF (один из основных цитокинов при мобилизации лейкоцитов), являются наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения хронических воспалительных заболеваний. Антагонисты лейкоцитарных интегринов (например, VLA-4), селектинов и хемокинов одобрены для лечения воспалительных заболеваний или находятся в стадии клинических исследований.

Удаление повреждающих агентов. Распознавание микробов и мертвых клеток рецепторами индуцирует активацию лейкоцитов. Активация является следствием запуска сигнальных путей лейкоцитов, приводящих к повышению содержания Ca²⁺ в цитозоле и активации таких ферментов, как протеинкиназа C и фосфолипаза A2. Функциональные ответные реакции, которые наиболее важны при разрушении микробов или других повреждающих агентов, — это фагоцитоз и внутриклеточный киллинг.

Когда лейкоциты достигают очага инфекции или некроза, они должны быть активированы для осуществления своих функций, которые состоят из двух последовательных задач:

(1) распознать повреждающий агент, который передает сигнал; (2) поглотить и разрушить повреждающий агент.

Дополнительно: Лейкоциты экспрессируют несколько рецепторов, распознающих внешние агенты и передающих сигнал к активации:

- Toll-подобные рецепторы узнают компоненты микробов. К настоящему времени у млекопитающих были идентифицированы 10 TLR, каждый из которых, вероятно, нужен для реакции на разные классы инфекционных патогенов.

- G-белок-связанные рецепторы, находящиеся на нейтрофилах, макрофагах и многих других типах лейкоцитов, распознают короткие бактериальные пептиды, содержащие остатки A-формилметионила.

- рецепторы к опсонинам, т.е. к белкам, покрывающим микробы. Процесс покрытия опсонинами микробов и других инородных частиц с целью сделать их более восприимчивыми к поглощению фагоцитами называют опсонизацией. К опсонинам относятся антитела, белки системы комплемента и лектины. Один из наиболее действенных способов усиления фагоцитоза — покрытие частиц специфическими антителами IgG. Компоненты системы комплемента, особенно фрагменты C3, являются потенциальными опсонинами, т.к. прикрепляются к микробам, а фагоциты экспрессируют рецепторы системы комплемента типа 1 (CR1), которые распознают продукты распада C3

- рецепторы к цитокинам, вырабатываемым в ответ на микробное воздействие. Один из наиболее важных цитокинов — интерферон (IFN) у - основной цитокин активации макрофагов.

Согласно представлениям И.И. Мечникова (1882), ключевым звеном механизма воспаления является фагоцитоз.

Фагоцитоз осуществляют специальные клетки — фагоциты (преимущественно макрофаги и нейтрофилы). В ходе фагоцитоза образуются большие эндоцитозные пузырьки — фагосомы. Фагосомы сливаются с лизосомами и формируют фаголизосомы. Фагоцитоз индуцируют сигналы, воздействующие на рецепторы в плазмолемме фагоцитов (например, АТ, опсонизирующие фагоцитируемую частицу).

В процессе фагоцитоза условно выделяют три последовательные стадии:

1. распознавание и связывание частицы, которую должен поглотить лейкоцит;

Дополнительно. Функция маннозных рецепторов, скавенджер-рецепторов и рецепторов к различным типам опсоинов состоит в связывании и поглощении микробов. Макрофагальный маннозный рецептор лектин связывает концевые маннозные и фукозные остатки гликопротеинов и гликолипидов. Эти сахара являются типичными частями молекул стенки микробных клеток.

Макрофагальные скавенджер-рецепторы связывают разнообразные микробы. Эффективность фагоцитоза значительно увеличивается после опсонизации микробов специфическими белками (опсонинами), для которых фагоциты экспрессируют высокоаффинные рецепторы. Основными опсонинами являются антитела IgG, продукты распада компонента СЗБ системы комплемента и определенные лектины плазмы крови, особенно маннансвязывающий лектин. Все они распознаются специфическими рецепторами на лейкоцитах.

2. поглощение частицы с последующим формированием фагоцитарной вакуоли (фагосомы) и фаголизосомы;

После присоединения частицы к рецепторам фагоцита ее окружают псевдоподии (цитоплазматические выросты), а цитоплазматическая мембрана обжимает ее и формирует фагосому, поглощающую эту частицу. Затем фагосома сливается с лизосомой и содержимое лизосомы (ее ферменты) переходит в фаголизосому.

3. киллинг или деградация поглощенной частицы. Киллинг микробов осуществляют АФК и активные формы азота, в основном NO. Образование АФК в основном происходит благодаря быстрой сборке и активации многокомпонентной NADPH-оксидазы (оксидазы фагоцита), которая окисляет NADPH и при этом восстанавливает кислород до O[•]. Эту быструю окислительную реакцию в нейтрофилах называют респираторным стрессом. Она запускается активирующими сигналами и сопровождается фагоцитозом. Оксидаза фагоцита — ферментный комплекс, содержащий как минимум 7 белков. В неактивных нейтрофилах разные компоненты фермента располагаются в цитоплазматической мембране и цитоплазме. В ответ на активирующий стимул цитозольные белковые компоненты транслоцируются к фагосомной мембране, где соединяются и формируют функционирующий ферментный комплекс. Таким образом АФК продуцируются внутри лизосомы, где сегрегируются поглощенные субстанции, а собственные органеллы клетки защищены от повреждающего действия АФК. NO, образованный из аргинина под действием синтазы оксида азота (NOS), также участвует в киллинге микробов [34]. NO взаимодействует с O[•]₂ и образует высокоактивный свободный радикал пероксинитрит (ONOO^{*}). Эти свободные радикалы атакуют и повреждают липиды, белки и нуклеиновые кислоты микробов, а также макромолекулы организма-хозяина. Киллинг микробов может осуществляться с помощью других веществ лейкоцитарных лизосом.

Другие бактерицидные компоненты лизосом:

- эластаза;

- дефенсины (катионовые, богатые аргинином, токсичные для микробов гранулы белка);

кателицидины (антимикробные белки нейтрофилов и других клеток);

- лизоцим (гидролизующий связь мурамовой кислоты и N-ацетилгликозамина, имеющих в гликопептидной оболочке всех бактерий);

- лактоферрин (железосвязывающий белок специфических лизосомных гранул);

- главный основной белок (эозинофильный катионный белок, имеющий ограниченную бактерицидную активность, но цитотоксический для многих паразитов);

- бактерицидный и повышающий проницаемость белок (связывает бактериальный эндотоксин и важен для защиты организма от некоторых грамотрицательных бактерий).

Нарушения функций лейкоцитов. Поскольку лейкоциты играют центральную роль в защите организма,

нарушения их функций, как наследственные, так и приобретенные, обуславливают повышенную восприимчивость организма к инфекциям. Возможны следующие варианты:

- наследственные нарушения адгезии лейкоцитов (генетические дефекты интегринов и лигандов селектинов, которые вызывают дефицит адгезии лейкоцитов).
- наследственные нарушения функции фаголизосомы. Одно из таких заболеваний — синдром Чедьяка-Хигаши.
- наследственные нарушения микробицидной активности, т.е. нарушения кислородозависимых бактерицидных, например при хронической гранулематозной болезни, характеризующейся нарушением функции уничтожения бактерий.
- приобретенный дефицит. Клинически самая распространенная причина дефицита лейкоцитов — супрессия костного мозга, приводящая к снижению образованию лейкоцитов.

Фагоцитарная активность нейтрофилов при лабораторных исследованиях оценивается по следующим показателям:

Фагоцитарное число – среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови, характеризует поглотительную способность нейтрофилов (норма – 5-10 микробных частиц).

Фагоцитарная емкость крови – количество микроорганизмов, которое могут поглотить нейтрофилы 1 л крови (норма – $12,5-25 \cdot 10^9/\text{л}$).

Фагоцитарный показатель – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (норма – 65-95%).

Количество активных фагоцитов – абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 литре крови (норма – $1,6-5,0 \cdot 10^9/\text{л}$).

Индекс завершенности фагоцитоза – переваривающая способность фагоцитов (норма $\geq 1,0$).

Лейкоцит-опосредованное повреждение ткани. Лейкоциты повреждают нормальные клетки при следующих условиях:

- при защитной реакции на инфекцию, когда соседние ткани страдают от сопутствующего повреждения. При некоторых инфекциях, которые сложно поддаются эрадикации, например туберкулезе или определенных вирусных инфекциях, пролонгированный ответ организма повреждает ткани организма больше, чем сам микроб;
- когда воспалительный ответ обращен против тканей организма, как это бывает при некоторых аутоиммунных заболеваниях;
- когда организм слишком сильно реагирует на безвредную субстанцию окружающей среды (аллергические реакции).

Поглощенные фагоцитами бактерии обычно погибают и разрушаются, но некоторые микроорганизмы, снабженные капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, захваченные фагоцитом, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов или способны блокировать слияние фагосомы и лизосомы. В силу этого они на длительное время остаются в фагоцитах в жизнеспособном состоянии. Такая разновидность фагоцитоза получила название незавершенного. Существует множество причин незавершенного фагоцитоза.

Значительная часть лейкоцитов, мигрировавших в очаг воспаления, подвергается дистрофическим изменениям и превращается в «гнойные тельца» или подвергается апоптозу. Часть лейкоцитов, выполнив свои функции, возвращается в сосудистое русло и циркулирует в крови.

Пролиферация — компонент воспалительного процесса и завершающая его стадия — характеризуется увеличением числа стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием межклеточного вещества в очаге воспаления. Эти процессы направлены на регенерацию альтерированных и/или замещение разрушенных тканевых элементов. Существенное значение на этой стадии воспаления имеют различные БАВ, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток (митогены). Пролиферативные процессы при остром воспалении начинаются вскоре после воздействия флоггенного фактора на ткань и более выражены по периферии зоны воспаления. Одним из условий оптимального течения пролиферации является затухание процессов альтерации и экссудации.

Контроль над процессом воспаления обусловлен тем, что сама воспалительная реакция снижается в результате

быстрой и краткосрочной (взрывоподобной) продукции медиаторов (только при наличии стимула), которые имеют короткий период жизни и деградируют после высвобождения. Нейтрофилы тоже имеют короткий период жизни в ткани и погибают в результате апоптоза через несколько часов после выхода из кровотока. Кроме того, в процессе развития воспаления запускаются разные стоп-сигналы, предназначенные для завершения реакции: переключение с продуцируемых метаболитов арахидоновой кислоты и провоспалительных лейкотриенов на противовоспалительные липоксины (липоксины образуются тоже из арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь, но, в отличие от простагландинов и лейкотриенов, являются ингибиторами воспаления); высвобождение противовоспалительных цитокинов, включая трансформирующий фактор роста (TGF) и IL-10, из макрофагов и других клеток; продукция противовоспалительных липидных медиаторов резолвинов и протектинов, происходящих из полиненасыщенных жирных кислот; нервные импульсы (холинергическая передача), которые ингибируют продукцию TNF в макрофагах.

Исходы острого воспаления. Все виды острого воспаления могут иметь, как правило, только один из трех вариантов исхода:

- разрешение, включающее удаление макрофагами клеточного детрита и микробов и резорбцию отечной жидкости лимфатическими сосудами. При благоприятном течении воспаления в очаге воспаления наблюдается, как правило, полная регенерация ткани — восполнение её погибших и восстановление обратимо повреждённых структурных элементов.

- заживление путем замещения соединительной тканью (фиброза). После существенного разрушения ткани, когда воспаление развивается в ткани, не способной к регенерации, или при наличии в ткани либо в серозных полостях (плевральной, брюшной) обильного фибринозного экссудата, который не может быть полностью удален, соединительная ткань замещает поврежденный участок ткани или экссудат, преобразовывая его в фиброзную массу. Этот процесс также называют организацией. При значительном разрушении участка ткани или органа на месте дефекта паренхиматозных клеток образуется вначале грануляционная ткань, а по мере её созревания — рубец, т.е. наблюдается неполная регенерация.

- прогрессирование процесса из острого воспаления в хроническое или развитие хронического воспаления с самого начала. Острое воспаление переходит в хроническое, если не может разрешиться вследствие персистенции повреждающего агента или нарушения процесса заживления.

Комплекс системных изменений, сопровождающих острое воспаление, называют **ответом острой фазы** или *синдромом системного воспалительного ответа*. Эти изменения связаны с реакциями цитокинов, продукция которых стимулируется бактериальными продуктами, такими как липополисахарид, и другими раздражителями воспаления.

Ответ острой фазы включает несколько клинических и патологических изменений:

- *лихорадка* (повышение температуры тела на 1-4°C, одно из наиболее частых проявлений ответа острой фазы, особенно когда воспаление вызвано инфекцией) является ответом организма на действие особых веществ — *пирогенов*, которые путем стимулирования синтеза простагландинов действуют на клетки сосудов и периваскулярных пространств гипоталамуса. Такие бактериальные продукты, как липополисахарид (*экзогенный пироген*), стимулируют высвобождение лейкоцитами цитокинов, например ИЛ-1, ИЛ6, ФНО, ИФН. (*эндогенных пирогенов*), что повышает уровни циклооксигеназы, конвертирующей арахидоновую кислоту в простагландины. В гипоталамусе простагландины, особенно PGE2, стимулируют образование нейротрансмиттеров, например циклического аденозинмонофосфата, функция которых заключается в регуляции температуры тела. Нестероидные противовоспалительные средства, включая аспирин, снижают явления лихорадки путем ингибирования синтеза простагландинов. Повышение температуры тела может индуцировать белки теплового шока, усиливающие реакцию лимфоцитов на микробные агенты.

- *белки острой фазы* — это белки, синтезированные преимущественно в печени, концентрации которых в плазме крови могут повышаться в несколько сот раз при реакции на воспалительный стимул. Самые известные белки острой фазы: С-реактивный белок, фибриноген и сывороточный амилоид А. Синтез этих молекул гепатоцитами регулируют цитокины, особенно IL-6 (для С-реактивного белка и фибриногена) и IL-1 или TNF (для сывороточного амилоида А). Многие белки острой фазы, например С-реактивный белок и сывороточный амилоид А, связываются со стенками микробных клеток, где могут выполнять функцию опсонинов и связывать компоненты системы комплемента. Они также связывают хроматин, возможно помогая в удалении ядер некротических клеток. Во время ответа острой фазы сывороточный амилоид А заменяет аполипопротеин А, компонент частиц липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что может нарушить передачу ЛПВП клетками печени макрофагам, которые могут использовать эти частицы как ресурс для продуцирующей энергию липидов. Фибриноген связывается с эритроцитами, и формируются «монетные столбики», которые быстрее выпадают в осадок, чем отдельные эритроциты. Поэтому именно которые быстрее выпадают в осадок, чем отдельные эритроциты. Именно скорость оседания эритроцитов является основным показателем наличия системного воспалительного ответа, вызванного

любим стимулом. Белки острой фазы оказывают благоприятные эффекты при остром воспалении, но, длительная продукция этих белков (особенно сывороточного амилоида А) при хроническом воспалении приводит к развитию вторичного амилоидоза. Повышенные уровни С-реактивного белка в сыворотке крови предлагается использовать в качестве маркера повышенного риска развития инфаркта миокарда у пациентов с болезнью коронарных артерий, поскольку С-реактивный белок продуцируется при воспалении, а гипотетически воспаление в атеросклеротической бляшке коронарной артерии предрасполагает к тромбозу и последующему инфаркту. Другой пептид, продукция которого повышается во время ответа острой фазы, — железорегулирующий пептид гепсидин. Постоянно повышенные концентрации гепсидина в плазме при хроническом воспалении снижают биодоступность железа и приводят к развитию анемии.

- *скорость оседания эритроцитов* является основным показателем наличия системного воспалительного ответа, вызванного любым стимулом. Белки острой фазы оказывают благоприятные эффекты при остром воспалении, но длительная продукция этих белков (особенно сывороточного амилоида А) при хроническом воспалении приводит к развитию вторичного амилоидоза. Повышенные уровни С-реактивного белка в сыворотке крови предлагается использовать в качестве маркера повышенного риска развития инфаркта миокарда у пациентов с болезнью коронарных артерий, поскольку С-реактивный белок продуцируется при воспалении, а гипотетически воспаление в атеросклеротической бляшке коронарной артерии предрасполагает к тромбозу и последующему инфаркту. Другой пептид, продукция которого повышается во время ответа острой фазы, — железорегулирующий пептид *гепсидин*. Постоянно повышенные концентрации гепсидина в плазме при хроническом воспалении снижают биодоступность железа и приводят к развитию *анемии*;

- *лейкоцитоз* — характерный признак воспалительных реакций, особенно индуцированных бактериальными инфекциями. Количество лейкоцитов обычно повышается до $15-20 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцитоз первично появляется в результате усиленного высвобождения клеток, вызванного цитокинами, включая TNF и IL-1, из постмитотического пула костного мозга. Таким образом, лейкоцитоз ассоциирован с увеличением количества преимущественно незрелых нейтрофилов в крови (сдвиг влево). Длительные инфекции тоже индуцируют пролиферацию клеток-предшественников в костном мозге, вызывая повышение продукции колониестимулирующего фактора. Следовательно, в костном мозге повышается продукция лейкоцитов для компенсации их потерь при воспалительной реакции. Большинство бактериальных инфекций приводят к абсолютному повышению в крови числа нейтрофилов (*нейтрофилия*). Вирусные инфекции, например мононуклеоз, инфекционный паротит и краснуха, вызывают абсолютное повышение количества лимфоцитов (*лимфоцитоз*). При бронхиальной астме, аллергии и паразитарных инфекциях обнаруживается абсолютное повышение количества эозинофилов (*эозинофилия*). Ряд инфекций (брюшной тиф и инфекции, вызываемые определенными вирусами, риккетсиями и некоторыми простейшими) сопровождаются уменьшением количества лейкоцитов в крови (*лейкопенией*). Лейкопения также появляется при инфекциях, поражающих пациентов, ослабленных диссеминированной злокачественной опухолью, активным туберкулезом или тяжелым алкоголизмом;

- *увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, снижение потоотделения* (главным образом из-за перераспределения кровотока с поверхностных на глубокие кровеносные русла для минимизации теплопотерь через кожу), *озноб, зябкость, анорексия, сонливость и недомогание*, вероятно из-за воздействий цитокинов на клетки мозга;

5. Вопросы по теме занятия

1. Воспаление. Определение. Этиология. Основные компоненты патогенеза воспалительного процесса.
2. Роль клеточных и гуморальных медиаторов воспаления в развитии стадии альтерации; значение для функционирования лейкоцитов и макрофагов.
3. Сосудистые реакции (изменение тонуса сосудов, скорости кровотока, микроциркуляции). Вещества - регуляторы ранних и поздних сосудистых реакций при воспалении.
4. Экссудация. Виды экссудатов.
5. Эмиграция форменных элементов крови из микрососудов. Стадии и механизмы.
6. Фагоцитоз при воспалении. Причины эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления. Механизмы фагоцитарной деятельности лейкоцитов.
7. Фаза пролиферации воспаления. Основные механизмы запуска и регуляции.
8. Ответ «острой фазы». Цитокины и белки ООФ. Основные изменения в периферической крови при ООФ.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЮ ЭКССУДАТА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ:

- 1) увеличение онкотического давления крови;
- 2) увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов;
- 3) понижение гидростатического давления в капиллярах;
- 4) резкое снижение онкотического давления интерстициальной жидкости;
- 5) постепенное снижение онкотического давления интерстициальной жидкости;

2. МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ИЗ ФОСФОЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН:

- 1) простагландины;

- 2) гистамин;
 - 3) серотонин;
 - 4) брадикинин;
 - 5) нейропептиды;
3. КАКИЕ ФАКТОРЫ СПОСОБСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ОТЁКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ:

- 1) повышение онкотического давления плазмы крови;
- 2) постепенное снижение онкотического давления межклеточной жидкости;
- 3) резкое снижение онкотического давления межклеточной жидкости;
- 4) повышение проницаемости сосудистой стенки;
- 5) снижение осмотического давления межклеточной жидкости;

4. ОСНОВНОЕ ЗВЕНО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЗАВЕРШЕНИЯ ФАГОЦИТОЗА:

- 1) замедление кровотока;
- 2) выход микрофагов;
- 3) выход макрофагов;
- 4) повреждение мембраны микроорганизма;
- 5) наличие протеолитических ферментов;

5. КОМПОНЕНТЫ (СТАДИИ) ВОСПАЛЕНИЯ:

- 1) последовательно сменяют друг друга;
- 2) протекают одновременно;
- 3) не зависят друг от друга;
- 4) ослабляют друг друга;
- 5) все одновременно, кроме пролиферации;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. У 6-летнего ребенка в анамнезе рецидивирующие инфекции с гноеродными бактериями, включая золотистый стафилококк и пневмококк. Инфекции сопровождаются нейтрофильным лейкоцитозом. В микроскопическом образце, полученном путем биопсии из области некроза мягких тканей, обнаружено большое количество микробных организмов, но очень мало нейтрофилов. Анализ функции нейтрофилов показывает дефект функции ролинга.

Вопрос 1: Дефектом какой молекулы определяется повышенная восприимчивость этого ребенка к инфекции?

Ответ обоснуйте.;

Вопрос 2: Можно ли предположить нарушение работы интегринов в данном случае? Ответ обоснуйте.;

Вопрос 3: Охарактеризуйте эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии.;

Вопрос 4: Какие рецепторы экспрессируют лейкоциты для распознавания чужеродных агентов?;

- 1) P-селектин и E-селектин на эндотелиальных клетках и L-селектин на нейтрофилах;
- 2) Можно;
- 3) Начальные роллинговые взаимодействия опосредованы семейством белков селектинов. Существует три типа селектинов: один экспрессируется на лейкоцитах (L-селектин), другой — на эндотелии (E-селектин), а третий — на тромбоцитах и эндотелии (P-селектин). Тканевые макрофаги, тучные клетки и эндотелиальные клетки первыми взаимодействуют с микробами и некротической тканью и секретируют несколько цитокинов, в т.ч. TNF, интерлейкин-1 (IL-1) и хемокины (хемотаксические цитокины, хемоаттрактанты). TNF и IL-1 индуцируют скоординированную экспрессию множества молекул адгезии. В результате формируются низкоаффинные связи лейкоцитов с молекулами на эндотелиальных клетках.;
- 4) Toll-подобные рецепторы и др.;

2. У 65-летнего мужчины развилось обострение сердечной недостаточности через 2 недели после перенесенного острого инфаркта миокарда. На эхокардиограмме выявлено снижение фракции выброса. Капилляры, фибробласты, коллаген и воспалительные клетки в значительной степени представлены в зоне инфаркта миокарда.

Вопрос 1: Какие из клеток, участвующих в реализации процесса воспаления наиболее важны для осуществления процесса заживления?;

Вопрос 2: Какие цитокины, секретируемые этими клетками важны для осуществления ангиогенеза и фиброобразования?;

Вопрос 3: Для каких этапов воспалительного процесса характерно существенное увеличение нейтрофилов?;

Вопрос 4: Выделите основные направления терапии воспалительного процесса.;

- 1) Макрофаги;
- 2) тромбоцитарный фактор роста, фибробласты фактор роста, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (TNF);
- 3) Острое воспаление;
- 4) Этиотропный принцип лечения подразумевает устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на ткани и органы флогогенных факторов. Патогенетический принцип лечения имеет целью блокирование механизма развития воспаления. При этом воздействия направлены на разрыв звеньев патогенеза воспаления, лежащих в основе главным образом процессов альтерации и экссудации. Стимуляция развития артериальной гиперемии, процессов резорбции жидкости, применение антигистаминных препаратов, иммуностимуляторов и иммуномодуляторов, активаторов эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и другие. Саногенетический принцип терапии направлен на активацию общих и местных механизмов

компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений в тканях и клетках, вызванных флогогенным агентом, а также — последствий его влияния.;

3. Больной 38 лет. Поступил в стационар с жалобами на плохое усвоение пищи, увеличение размеров брюшной полости. При обследовании выявлено скопление жидкости в брюшной полости. Для выяснения характера скопившейся жидкости произведен парацентез передней брюшной стенки. При пункции получен мутноватый пунктат светло - желтого цвета. Относительная плотность 1,029. Содержание белка - 0,39 гл. В осадке: значительное количество форменных элементов. Преобладают нейтрофилы. Микробная флора располагается внутриклеточно.

Вопрос 1: Имеются ли признаки, свидетельствующие о воспалительной природе заболевания у пациента?;

Вопрос 2: Каков характер жидкости, полученной при парацентезе?;

Вопрос 3: Механизм развития экссудации при воспалении;

Вопрос 4: Какие медиаторы воспаления увеличивают сосудистую проницаемость?;

Вопрос 5: Какие виды экссудатов при воспалении Вам известны?;

1) Да;

2) Серозная жидкость (гидроторакс);

3) Экссудат — жидкость, которая скапливается вне сосудов в полостях тела, имеет высокую концентрацию белка и содержит клетки и клеточный детрит. Экссудат высокоспецифичен для определения тяжести процесса. Само его присутствие подразумевает повышение проницаемости мелких кровеносных сосудов в области повреждения и наличие воспалительной реакции.;

4) Активируется гистамином, брадикинином, лейкотриеном, субстанцией Р нейропептида и многими другими химическими медиаторами;

5) Три основных типа экссудата: серозный, фибринозный и гнойный;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 3 : главы 21-29 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 500 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 3. Патология иммунитета.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): биологическое значение системы иммунобиологического надзора заключается в контроле за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма. Понимание механизмов этого контроля и механизмов его нарушений необходимо для эффективной оценки и коррекции иммунопатологических состояний.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, **уметь** оценивать иммунограмму пациента., пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинко-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Иммунная система

Иммунная система — комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки и обеспечивающая антигенную индивидуальность и однородность организма путём обнаружения и, как правило, деструкции и элиминации из него чужеродного Аг. Иммунная система состоит из центральных и периферических органов.

- К центральным (первичным) органам относят костный мозг и вилочковую железу. В них происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов, которые впоследствии мигрируют в периферические органы иммунной системы.
- К периферическим (вторичным) органам относят селезёнку, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные элементы ряда слизистых оболочек. В этих органах происходят как антигеннезависимая, так и антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Как правило, зрелые лимфоциты впервые контактируют с Аг именно в периферических лимфоидных органах.

Иммунитет подразделяют на две категории. *Врожденный иммунитет* (называемый также *естественным иммунитетом*) включает механизмы, предназначенные для распознавания и защиты от микробов, которые были в организме до развития инфекции. *Приобретенный иммунитет* (называемый также *адаптивным* или *специфическим иммунитетом*) включает иницилируемые микробами механизмы, посредством которых организм распознает как микробы и их продукты, так и вещества немикробной природы. Врожденный иммунитет — это первая линия защиты, т.к. он всегда готов предотвратить или устранить инфекцию. Адаптивный иммунитет развивается позднее, после контакта с микробами, и в борьбе с инфекциями он обеспечивает более мощную защиту, чем врожденный иммунитет.

Врожденный иммунитет.

Основными компонентами врожденного иммунитета являются эпителиальные барьеры, препятствующие проникновению микробов в организм, фагоцитарные клетки (главным образом нейтрофилы и макрофаги), дендритные клетки, естественные (нормальные) клетки-киллеры (NK-клетки) и некоторые белки плазмы, включая белки системы комплемента. К наиболее важным клеточным реакциям врожденного иммунитета относятся воспаление (процесс, при котором происходят мобилизация и активация фагоцитирующих лейкоцитов, способных уничтожать микробы), а также противовирусная защита (опосредуемая дендритными клетками и NK-клетками).

Эпителий кожи, ЖКТ и дыхательных путей создает механический барьер, препятствующий проникновению микробов из внешней среды в организм-хозяин. Эпителиальные клетки продуцируют также антимикробные молекулы, например дефензины, и лимфоциты, присутствующие в эпителии, и уничтожают микробы на этих участках. Если же микробы преодолевают эпителиальный барьер, начинают действовать другие защитные механизмы.

Моноциты и нейтрофилы — это фагоциты крови, быстро поступающие к любым инфицированным участкам тела. Дендритные клетки продуцируют IFN типа I — противовирусные цитокины, которые блокируют вирусную инфекцию и репликацию. NK клетки обеспечивают раннюю защиту от вирусов и внутриклеточных бактерий.

Белки системы комплемента относятся к наиболее важным белкам плазмы, участвующим в реакциях врожденной иммунной системы. В этих реакциях система комплемента активируется микробами по альтернативному и лектиновому путям, тогда как в приобретенном иммунитете активация осуществляется с помощью антител по классическому пути. Другие циркулирующие белки врожденного иммунитета — MBL и С-реактивный белок. Они оба

покрывают микробы, облегчая их фагоцитоз. Легочный сурфактант также является компонентом врожденного иммунитета, создавая защиту от попадающих в легкие микробов. Ранний врожденный иммунный ответ не только обеспечивает первоначальную защиту от инфекций, но и участвует в инициации последующего, более эффективного приобретенного иммунного ответа.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет.

Система приобретенного иммунитета состоит из лимфоцитов и их продуктов, включая антитела. Рецепторы лимфоцитов гораздо более разнообразны, чем рецепторы врожденной иммунной системы, однако изначально лимфоциты не являются врожденно специфическими для микробов и способны распознавать огромное число чужеродных веществ. Существует два типа приобретенного иммунитета: *гуморальный иммунитет*, создающий защиту от микробов, располагающихся внеклеточно, и их токсинов, и *клеточно-опосредованный* (или *клеточный*) *иммунитет*, ответственный за защиту от внутриклеточных микробов. Гуморальный иммунитет опосредован В-лимфоцитами и секретируемыми ими антителами — Ig, а клеточный иммунитет — Т-лимфоцитами. Лимфоциты обоих классов экспрессируют высокоспецифические рецепторы для самых разнообразных веществ, называемых *антигенами*.

Компоненты иммунной системы.

Зрелые лимфоциты, которые не встречались со специфическим антигеном, называют *наивными* (т.е. иммунологически «не обученными»). После активации в результате процесса распознавания антигена и под влиянием других сигналов лимфоциты дифференцируются в *эффекторные клетки*, выполняющие функцию элиминации микробов, и *клетки памяти*, которые существуют в состоянии готовности и лучше, чем наивные лимфоциты, приспособлены к борьбе с микробами в случае повторной инфекции.

Т-лимфоциты образуются из клеток предшественников в тимусе. Зрелые Т-клетки обнаруживаются в крови, где они составляют от 60 до 70% лимфоцитов, а также в Т-клеточных зонах периферических лимфоидных органов. Каждая Т-клетка распознает специфический, связанный с клеткой антиген с помощью антиген-специфического Т-клеточного рецептора (TCR). Хелперные Т-клетки CD4+ могут распознавать и отвечать на антиген, презентируемый только молекулами МНС класса II, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ распознают связанные с клетками антигены только в ассоциации с молекулами МНС класса I. Функция молекул МНС заключается в презентации пептидных фрагментов белков для распознавания их антигенспецифическими Т-клетками. Кодированные генами МНС антигены составляют комплекс *лейкоцитарных антигенов человека* (HLA). В зависимости от структуры, клеточного распределения и функций продукты МНС-генов делят на группы. Молекулы МНС класса I экспрессируются всеми ядросодержащими клетками и тромбоцитами. Молекулы МНС класса I презентуют пептиды, образующиеся из белков, например вирусные антигены, которые локализируются в цитоплазме и обычно продуцируются внутри клетки. Ассоциированные с молекулами МНС класса I пептиды распознаются лимфоцитами CD8+. Молекулы МНС класса II обычно презентуют антигены микробов, располагающихся внеклеточно, и растворимых белков.

В-лимфоциты развиваются из костномозговых клеток предшественников. В-клетки распознают антигены с помощью В-клеточного антигенного рецепторного комплекса. В-клетки распознают антиген через рецепторный комплекс В-клеточного антигена. Связанные с мембраной антитела, называемые IgM и IgD, присутствующие на поверхности всех зрелых, наивных В-клеток, являются антигенсвязывающим компонентом рецепторного комплекса В-клеток. Как и в случае с Т-клетками, каждый В-клеточный рецептор обладает уникальной антигенной специфичностью, происходящей из RAG-опосредованных перестроек генов Ig. После стимуляции антигеном и другими сигналами В-клетки дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела.

Макрофаги, фагоцитировавшие микробы и белковые антигены, осуществляют процессинг антигенов и презентуют пептидные фрагменты Т-клеткам. Таким образом, в процессе активации Т-клеток макрофаги функционируют в качестве АПК (антигенпрезентирующих клеток). Макрофаги являются ключевыми эффекторными клетками при некоторых формах клеточного иммунитета, элиминируя внутриклеточные микробы. При таком ответе Т-клетки активируют макрофаги и усиливают их способность уничтожать поглощенные микробы. Макрофаги участвуют также в эффекторной фазе гуморального иммунитета. Они макрофаги активно фагоцитируют и разрушают микробы, опсонизированные IgG или C3b.

Естественные клетки - киллеры. NK-клетки обладают способностью убивать инфицированные и опухолевые клетки, не нуждаясь в предварительном контакте с этими клетками или в активации под их влиянием. Эта способность делает NK-клетки первой линией защиты от вирусных инфекций и, возможно, от некоторых опухолей. Обычно для идентификации NK-клеток служат две молекулы на их поверхности — CD 16 и CD56. Молекула CD 16 представляет собой Fc-рецептор для IgG, и благодаря ее присутствию NK-клетки приобретают способность лизировать опсонизированные IgG клетки-мишени. Этот феномен известен под названием антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Функциональная активность NK-клеток регулируется балансом между

сигналами, идущими от активирующих и ингибирующих рецепторов. NK-клетки секретируют также цитокины, в частности IFN- γ , стимулирующий способность макрофагов разрушать микробы. Так макрофаги выполняют функцию ранней защиты от внутриклеточных микробных инфекций. Активность NK-клеток регулируют многие цитокины, включая IL-2, IL-12 и IL-15. IL-2 и IL-15 стимулируют пролиферацию NK-клеток, в то время как IL-12 активирует киллинг и секрецию IFN- γ .

Молекулы МНС: система презентации пептидов при приобретенном иммунном ответе.

Функция молекул МНС заключается в презентации пептидных фрагментов белков для распознавания их антигенспецифическими Т-клетками. У человека гены, кодирующие основные молекулы гистосовместимости, образуют кластер, занимающий небольшой участок в 6-й хромосоме, называемый главным комплексом гистосовместимости. Кодируемые этими генами антигены составляют комплекс лейкоцитарных антигенов человека (HLA). Комплекс HLA высокополиморфен, т.е. в популяции существует множество аллелей каждого МНС-гена и каждый индивид наследует одну серию этих аллелей, отличающихся от аллелей большинства других индивидов.

Молекулы МНС класса I. Экспрессируются всеми ядродержащими клетками и тромбоцитами. Их кодируют три тесно сцепленных локуса — *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*. Молекулы МНС класса I презентуют пептиды, образующиеся из белков, например вирусные антигены, которые локализуются в цитоплазме и обычно продуцируются внутри клетки. Ассоциированные с молекулами МНС класса I пептиды распознаются лимфоцитами CD8+. Цитоплазматические белки расщепляются в протеасомах, и пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где они связываются с вновь синтезированными молекулами МНС класса I. Связанные с пептидами молекулы МНС также связываются с β_2 -микроглобулином, образуя стабильный тример, который транспортируется на клеточную поверхность. Домен молекул МНС класса I имеет участок, связывающийся с молекулой CD8, поэтому комплексы пептид-МНС класса I распознаются Т-клетками CD8+, которые функционируют как цитотоксические Т-лимфоциты. В этом взаимодействии TCR распознает комплекс пептид-МНС, а молекула CD8, действуя как корецептор, связывается с тяжелыми цепями класса I. Так цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ распознают пептиды, образующиеся из присутствующих в цитоплазме микробов (обычно вирусов) или в опухолях, и убивают клетки, в которых находятся эти инфекционные патогены или опухолевые клетки.

Поскольку одна из важных функций цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ заключается в элиминации вирусов, способных инфицировать любые ядродержащие клетки, важно, что все эти клетки экспрессируют молекулы HLA класса I, поэтому находятся под надзором Т-клеток CD8+.

Молекулы МНС класса II. Эти молекулы кодируются в области, называемой *HLA-D*, состоящей из трех субрегионов — *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*. Молекулы МНС класса II обычно презентуют антигены микробов, располагающихся внеклеточно, и растворимых белков, интернализированные клетками в везикулы. Поглощенные белки протеолитически расщепляются в эндосомах или лизосомах, и образующиеся пептиды связываются в везикулах с гетеродимерами класса II; сформированные стабильные комплексы пептид-МНС транспортируются на клеточную поверхность. β_2 -домен класса II имеет связывающий участок для молекулы CD4, поэтому комплекс пептид-МНС класса II распознается Т-клетками CD4+, функционирующими как хелперные клетки.

Индукция и регуляция иммунного ответа связаны с множественными взаимодействиями лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, других клеток воспаления (в частности, нейтрофилов) и эндотелиальных клеток. Некоторые из этих взаимодействий происходят путем клеточного контакта, однако многие взаимодействия, как и эффекторные функции лейкоцитов, опосредованы секретруемыми, действующими на коротком расстоянии медиаторами — **цитокинами**.

Гуморальный иммунитет. Наивные В-клетки распознают антигены, и под влиянием хелперных Т-клеток и других стимулов активируются, пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела. В некоторых из активированных В-клеток происходит переключение класса тяжелых цепей и созревание аффинности, а некоторые становятся долгоживущими клетками памяти. Антитела, содержащие тяжелые цепи различных классов, выполняют разные эффекторные функции. Для полноценного ответа В-клеток на белковые антигены нужно участие хелперных Т-клеток CD4+. В-клетки поглощают белковые антигены, которые поступают в везикулы и разрушаются в них. Образующиеся после связывания с молекулами МНС пептиды распознаются хелперными Т-клетками, которые экспрессируют CD40L и секретируют цитокины, активирующие В-клетки. Каждая плазматическая клетка секретирует антитела, имеющие антигенсвязывающие участки, идентичные таковым у антител, присутствующих на клеточной поверхности (В-клеточных рецепторов) и распознающих антиген в первую очередь. Гуморальный иммунный ответ обуславливает гибель микробов различными путями. Антитела связываются с микробами, нейтрализуя их, т.е. лишая возможности инфицировать клетки. IgG антитела опсонизируют микробы, делая их мишенью для фагоцитоза, т.к. фагоциты (нейтрофилы и макрофаги) экспрессируют рецепторы для Fc-фрагмента молекулы IgG. IgG и IgM активируют систему комплемента по классическому пути, и компоненты системы комплемента способствуют фагоцитозу и разрушению микробов. Продукцию большинства опсонизирующих и комплементсвязывающих IgG-антител стимулируют хелперные T_H 1-клетки, отвечающие на многие бактерии и вирусы; так запускается защитный ответ на большинство бактерий и вирусов.

Клеточно-опосредованный иммунитет. Наивные Т-лимфоциты активируются антигеном и костимуляторами в

периферических лимфоидных органах, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые мигрируют в любой участок организма, где присутствует антиген. Одной из наиболее ранних реакций хелперных Т-клеток CD4+ является секреция цитокина IL-2 и экспрессия его высокоаффинных рецепторов. IL-2 представляет собой фактор роста, который действует на эти Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию, приводя к повышению числа антиген-специфических лимфоцитов. Некоторые из потомков размножившихся Т-клеток дифференцируются в эффекторные клетки, секретирующие различные наборы цитокинов и тем самым выполняющие различные функции. Лучше всего исследованы субпопуляции T_H1-клеток и T_H2-клеток — дифференцированных хелперных Т-клеток CD4+. T_H1-клетки секретируют цитокин IFN- γ , сильный активатор макрофагов. T_H2-клетки образуют IL-4, который стимулирует дифференцировку В-клеток в секретирующие IgE плазматические клетки, и IL-5, активирующий эозинофилы. Эозинофилы и тучные клетки связываются с покрытыми IgE патогенами (например, с паразитическими гельминтами) и элиминируют паразитов. Третья субпопуляция Т-клеток CD4+, открытая недавно, получила название «субпопуляция T_H 17-клеток», поскольку эти клетки продуцируют цитокин IL-17. Эти клетки характеризуются выраженной способностью мобилизовать нейтрофилы и моноциты и тем самым играют главную роль в некоторых воспалительных заболеваниях. Активированные лимфоциты CD8+ дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые уничтожают клетки, содержащие микробы. Разрушая инфицированные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты устраняют резервуар инфекции.

Дендритные клетки (ДК) захватывают микробные антигены в эпителии и тканях и транспортируют их в лимфоузлы. В течение этого процесса ДК созревают и экспрессируют на высоком уровне молекулы МНС и костимуляторы. Наивные Т-клетки распознают ассоциированные с МНС пептидные антигены, презентированные ДК. Т-клетки активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти, мигрирующие в очаг инфекции и выполняющие разнообразные функции. Эффекторные Т-клетки CD4+ субпопуляции TH1 распознают антигены микробов, поглощенных фагоцитами, активируют их и индуцируют воспаление. Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ убивают инфицированные клетки, содержащие микробы в цитоплазме. Некоторые активированные Т-клетки дифференцируются в долгоживущие Т-клетки памяти.

В результате инициальной активации лимфоцитов образуются **долгоживущие клетки памяти**, способные жить годами после инфекции. Клетки памяти представляют собой расширенный пул антиген-специфических лимфоцитов (более многочисленный, чем пул наивных клеток, специфических к любому антигену и присутствующих до встречи с ним), которые реагируют быстрее и более эффективно при повторной встрече с данным антигеном, чем наивные клетки.

Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты.

Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты — типовые формы патологии системы ИБН, характеризующиеся снижением эффективности или неспособностью иммунной системы организма к осуществлению реакций деструкции и элиминации чужеродного антигена.

- Первичные — наследуемые и врождённые (генетические) дефекты иммунной системы.
- Вторичные — иммунная недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией).

Этиология:

- Первичные иммунодефициты проявляются развитием инфекционных поражений организма вскоре после рождения, но могут не иметь клинических проявлений и до более позднего возраста.

Причина:

Генные и хромосомные дефекты (они приводят к многочисленным иммунодефицитам разных классов)

- Вторичные иммунодефициты, или иммунодефицитные состояния

Причины иммунодефицитных состояний многообразны:

- Лекарственные средства с иммуносупрессивным действием (включая фенитоин [дифенин], пеницилламины, глюкокортикоиды).
- Недостаточность питания, полостного и мембранного пищеварения, а также кишечного всасывания.
- Наркотики и токсические вещества.
- Лучевые воздействия, химиопрепараты.
- Рост злокачественных опухолей.
- Вирусы (например, ВИЧ).
- Состояния, приводящие к потере белка (например, нефротический синдром).

- Гипоксия.
- Гипотиреоз.
- Уремия.
- Отсутствие селезенки (аспления).

Комбинированные ИДС

Синдром ретикулярной дисгенезии

Врожденный агранулоцитоз, лейкопения. Тяжелый иммунодефицит, сочетающийся с гипоплазией тимуса. Ранняя гибель (инфекции, злокачественные опухоли).

Синдром Шедьяка-Хигаси

Блокада пролиферации миелостволовой клетки. Гипогаммаглобулинемия, нейтропения, тромбоцитопения, нарушения фагоцитоза. Проявления: гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, анемия, гиперпигментация кожи, нарушения со стороны ССС, СВД, изменения в костях, предрасположенность к инфекциям.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит. Отсутствует гуморальный и клеточный иммунитет. При ряде форм В-лимфоциты присутствуют.

Типы:

Швейцарский тип. Лимфоцитопения, гипогаммаглобулинемия.

Синдром голых лимфоцитов. Мутации, нарушающие экспрессию молекул МНС класса II и препятствующие развитию Т-клеток CD4+. Т-клетки CD4+ обуславливают клеточный иммунитет и помогают В-клеткам, поэтому недостаточность молекул МНС класса II приводит к развитию комбинированного иммунодефицита. Это заболевание обычно развивается вследствие мутаций факторов транскрипции, необходимых для экспрессии МНС-генов класса II.

Проявления: синдром мальабсорбции, диарея, бактериальные инфекции, интерстициальная пневмония.

Синдром Вискотта-Олдрича.

Иммунодефицит сочетается с тромбоцитопенией, тромбоцитопатией, дерматитом. Сцеплено с полом. Дефицит IgM и функций Т-лимфоцитов, избыток IgE, IgA. Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой обусловлен мутациями гена, кодирующего белок синдрома Вискотта-Олдрича, расположенного на хромосоме Xp 11.23. Этот белок относится к семейству белков, которые предположительно связывают мембранные рецепторы, например антигенные, с элементами цитоскелета. Белок синдрома Вискотта-Олдрича может играть определенную роль в зависимом от цитоскелета ответе, включая клеточную миграцию и передачу сигналов, однако основные функции этого белка в лимфоцитах и тромбоцитах неизвестны.

Синдром Луи-Бар. Дефицит IgE, IgA. IgM - мономер. Проявления: инфекционный синдром и задержка психомоторного развития.

ИДС, связанные с преимущественным поражением системы Т-лимфоцитов:

Синдром Незелофа. Изолированная гипоплазия тимуса. Блок посттимической дифференцировки ведет к нарушению формирования субпопуляций Т-лимфоцитов.

Синдром ДиДжорджи. Изолированное нарушение тимус-зависимого иммунитета - врожденная гипоплазия тимуса и парашитовидных желез (гипокальциемия). Эмбриопатия, связанная с хромосомной абберацией. Индивиды с этим синдромом в различной степени утрачивают Т-клеточный иммунитет вследствие гипоплазии или отсутствия тимуса. У пациентов с этим синдромом наблюдаются тетания (из-за отсутствия околощитовидных желез) и врожденные пороки сердца и крупных сосудов. Кроме того, возможны внешние аномалии рта, ушей и лица. Отсутствие клеточного иммунитета обусловлено снижением числа Т-лимфоцитов в крови и лимфоидной ткани; при этом страдает защита от некоторых инфекций, вызываемых грибами и вирусами. Т-клеточные зоны лимфоидных органов — паракортикальные области лимфоузлов и периартериолярные муфты селезенки — обеднены лимфоцитами. Уровень Ig может быть нормальным или сниженным в зависимости от тяжести дефицита Т-клеток. Синдром ДиДжорджи не принадлежит к семейным расстройствам. Он возникает в результате делеции гена, картированного на хромосоме 22q11.

ИДС, связанные с поражением системы В-лимфоцитов:

Гипогаммаглобулинемия Брутона. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (агаммаглобулинемия

Брутона) представляет собой одну из наиболее частых форм первичных иммунодефицитов. Она характеризуется отсутствием дифференцировки предшественников В-клеток (про-В-клеток и пре-В-клеток) в зрелые В-клетки. Сцепленную с X-хромосомой агаммаглобулинемию вызывают мутации гена цитоплазматической тирозинкиназы, называемой *тирозинкиназой Брутона (Btk)*; кодирующий ее ген расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq21.22). Тирозинкиназа Брутона (протеинтирозинкиназа, ассоциированная с Ig-рецепторным комплексом пре-В-клеток и зрелых В-клеток) необходима для передачи сигналов от рецептора. В случае мутации пре-В-клеточный рецептор утрачивает способность передавать сигналы и созревание клеток останавливается на этой стадии. Поскольку легкие цепи не образуются, сборка полной молекулы антигенного рецептора (содержащей тяжелую и легкую цепи Ig) не происходит и она не транспортируется на клеточную мембрану. Т-зависимый иммунитет в норме. Сцеплено с полом. Сцепленное с X-хромосомой заболевание почти всегда встречается у мальчиков, однако описаны спорадические случаи его развития у девочек. Вероятно, это обусловлено мутациями некоторых других генов, функционирующих таким же образом. Заболевание обычно не проявляется до 6-месячного возраста, когда у ребенка истощается запас Ig, полученных от матери.

Дефицит IgA. Дефект окончательной дифференцировки В-лимфоцитов. Аутомное наследование. Проявления: рецидивирующие бактериальные инфекции слизистых, ЛОР-органов и СВД с анафилактическими проявлениями, нарушения функций ЖКТ и мочеполовой системы. У большинства пациентов это заболевание протекает бессимптомно. Поскольку IgA представляет собой основной Ig в наружных секретах, защита слизистых оболочек у пациентов ослаблена и возникают инфекции дыхательных путей, ЖКТ и мочеполового пути. Симптомы обычно связаны с рецидивирующими синусно-легочными инфекциями и диареей. У некоторых индивидов с дефицитом IgA отмечается также дефицит подклассов IgG — IgG2 и IgG4. Пациенты этой группы особенно склонны к развитию инфекций. Кроме того, у лиц с дефицитом IgA отмечена высокая частота аллергических расстройств дыхательных путей и разнообразных аутоиммунных болезней, особенно СКВ и ревматоидного артрита. Причины повышенной частоты аутоиммунных и аллергических заболеваний неизвестны. Основной дефект при дефиците IgA состоит в нарушении дифференцировки наивных В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие IgA. Молекулярная основа этого дефекта у большинства пациентов все еще неизвестна. У некоторых индивидов описан дефект рецептора цитокинов BAFF, активирующего В-клетки.

Синдром гипер-М.

При синдроме гипер-IgM иммунная система пациентов продуцирует IgM-антитела, однако способность продуцировать антитела других классов — IgG, IgA и IgE — нарушена. Известно, что при данном заболевании страдает способность хелперных Т-клеток генерировать активирующие сигналы для В-клеток и макрофагов. Сыворотка лиц с данным синдромом содержит нормальное или повышенное количество IgM, однако в ней отсутствуют IgA или IgE и определяется крайне низкий уровень IgG. Число В- и Т-клеток близко к норме. Многие IgM-антитела реагируют с элементами крови, вызывая аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и нейтропению. Клиническая картина у пациентов с синдромом гипер-IgM характеризуется рецидивирующими пиогенными инфекциями вследствие низкого уровня опсонизирующих IgG-антител.

Дефицит IgG . Инфекционный синдром.

ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция — инфекция, вызываемая вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающими лимфоциты, макрофаги, нервные и многие другие клетки. Проявляется медленно прогрессирующим иммунодефицитом: от бессимптомного носительства до тяжёлых и смертельных заболеваний.

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) — вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфекции. СПИД является одним из наиболее клинически значимых иммунодефицитов.

Патогенез

- ВИЧ поражает в основном активированные CD4⁺-клетки (моноциты, макрофаги и родственные клетки, экспрессирующие CD4-подобные молекулы), используя молекулу CD4 в качестве рецептора; эти клетки распознают Ag и выполняют функции Т-хелперов/амплификаторов. Вирус реплицируется в течение различных промежутков времени в небольших количествах. Циркуляция ВИЧ в крови выявляется в различные сроки. Вирусемия достигает пика к 10–20 сут после заражения и продолжается до появления специфических АТ (до периода сероконверсии).
- Инфицирование CD4⁺-клеток возможно при фагоцитозе иммунных комплексов, содержащих ВИЧ и АТ. Заражение моноцитов и макрофагов не сопровождается цитопатическим эффектом, и клетки становятся персистивной системой для возбудителя.

В течение различных периодов времени (до 10–15 лет) у ВИЧ-инфицированных симптомы болезни отсутствуют. В этот период защитные системы организма эффективно сдерживают репродукцию возбудителя.

Гиперчувствительность — патологическая форма иммуногенной реактивности. Она формируется в результате повторного контакта клеток иммунной системы с чужеродным Аг и сопровождается изменением (обычно повышением) чувствительности к нему. Гиперчувствительность характеризуется обнаружением, как правило, деструкцией и элиминацией чужеродного Аг, и всегда — повреждением собственных структур организма, снижением его адаптивных возможностей и нарушениями его жизнедеятельности.

В динамике любой реакции гиперчувствительности можно выделить три последовательно развивающиеся стадии: иммуногенную, патобиохимическую и клинических проявлений.

Иммуногенная стадия (сенсibilизации, первичного контакта) заключается в развитии нескольких последовательных и взаимосвязанных явлений.

- Обнаружение аллергена (Аг) иммунокомпетентными клетками.
- Процессинг Аг антигенпредставляющими клетками и передача информации о нём лимфоцитам (презентация).
- Синтез плазматическими клетками пулов Ig и/или пролиферация сенсibilизированных лимфоцитов.
- Образование клеток иммунной памяти.
- Фиксации Ig и сенсibilизированных лимфоцитов преимущественно в регионе локализации сенсibilизирующего аллергена (при развитии её местной формы), либо в биологических жидкостях — крови, лимфе, ликворе (при её генерализованной форме).

Патобиохимическая стадия развивается при повторном попадании в организм или образовании в нём того же Аг, которым он был сенсibilизирован. При этом образуются комплексы аллергена со специфическими АТ и/или сенсibilизированными лимфоцитами. Иммунные комплексы фиксируются в местах наибольшей концентрации АГ, либо в биологических жидкостях (при генерализованной аллергии, например — анафилактическом шоке или сывороточной болезни). Под действием комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются БАВ различного спектра действия — медиаторы гиперчувствительности. При каждом типе реакций гиперчувствительности набор медиаторов иной.

Стадия клинических проявлений (патофизиологическая) характеризуется развитием как местных патологических процессов (в клетках- и тканях-мишенях), так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма.

Общие признаки гиперчувствительности:

- гиперчувствительность может быть вызвана экзогенными и эндогенными антигенами.
- развитие гиперчувствительности (как аллергических, так и аутоиммунных расстройств) часто ассоциировано с наследованием особых генов предрасположенности. Это могут быть HLA- гены и многие не- HLA- гены.
- гиперчувствительность отражает наличие дисбаланса между эффекторными механизмами иммунного ответа и механизмами регуляции, ограничивающими такой ответ в нормальных пределах.

Основные типы реакций гиперчувствительности:

- гиперчувствительность типа I (гиперчувствительность немедленного типа) — иммунный ответ опосредован Тн2-клетками, IgE-антителами и тучными клетками; высвобождаются медиаторы, действующие на сосуды и гладкие мышцы, и провоспалительные цитокины, мобилизующие клетки воспаления;
- гиперчувствительность типа II (гиперчувствительность, опосредованная антителами) — секретируемые IgG- и IgM-антитела непосредственно участвуют в повреждении клеток, усиливая их фагоцитоз или лизис, а также в поражении тканей, индуцируя воспаление. Антитела способны также нарушать функции клеток и вызывать заболевание, не повреждая ткани;
- гиперчувствительность типа III (гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами) — IgG- и IgM-антитела обычно связывают антигены в кровотоке, комплексы антиген-антитело откладываются в тканях, индуцируя воспаление. Рекрутируемые лейкоциты (нейтрофилы и моноциты) повреждают ткани в результате высвобождения лизосомных ферментов и образования токсичных свободных радикалов;
- гиперчувствительность типа IV (клеточно-опосредованная гиперчувствительность) — сенсibilизированные Т-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты, Тн1-клетки и Тн17-клетки) вызывают повреждения клеток и тканей.

Гиперчувствительность типа I (анафилактический тип) представляет собой быстро развивающуюся иммунологическую реакцию (в течение нескольких минут) после взаимодействия антигена с антителами, связанными с тучными клетками, у индивидов, сенсibilизированных антигеном. Эти реакции часто называют аллергией, а антигены, вызывающие ее, —аллергенами. Гиперчувствительность типа I может проявляться как системное расстройство или быть местной реакцией. Системное расстройство обычно возникает вслед за инъекцией

антигена сенсibilизированному индивиду. Иногда в течение нескольких минут пациент впадает в состояние шока, который может быть фатальным. Местные реакции разнообразны и варьируют в зависимости от входных ворот антигена: от локальной кожной припухлости (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктивы (аллергические ринит и конъюнктивит) до сенной лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Многие местные реакции гиперчувствительности типа I имеют две хорошо выраженные фазы. Немедленная, или инициальная, фаза характеризуется вазодилатацией, повышением сосудистой проницаемости и, в зависимости от локализации, спазмом гладких мышц или секрецией слизи. Эти явления обычно наблюдаются через 5-30 мин после воздействия аллергена и, как правило, уменьшаются через 60 мин. Однако во многих случаях (например, при аллергическом рините и бронхиальной астме) через 2-24 час наступает поздняя фаза без дополнительного воздействия антигена, которая может длиться несколько суток. Эта фаза характеризуется инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами, моноцитами и Т-клетками CD4+, а также разрушением тканей (обычно повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек).

Тн2-клетки играют главную роль в инициации и развитии реакций гиперчувствительности типа I, стимулируя продукцию IgE и способствуя воспалению. Первым этапом в генерации Тн2-клеток является презентация антигена хелперным Т-клеткам CD4+, вероятно, дендритными клетками, захватывающими антиген в месте его проникновения. В ответ на антиген и другие стимулы, включающие цитокины (например, IL-4), продуцируемые местно, Т-лимфоциты дифференцируются в Тн2-клетки. При последующей встрече с антигеном новообразованные Тн2-клетки секретируют ряд цитокинов. Типичными для этой субпопуляции цитокинами являются IL-4, IL-5 и IL-13. IL-4 действует на В-клетки, стимулируя переключение класса на IgE и способствуя появлению дополнительных Тн2-клеток. IL-5 участвует в развитии и активации эозинофилов, которые, как будет показано далее, представляют собой важные эффекторы гиперчувствительности типа I. IL-13 усиливает продукцию IgE и действует на эпителиальные клетки, стимулируя секрецию слизи. Кроме того, Тн2-клетки (помимо тучных и эпителиальных клеток) продуцируют хемокины, привлекающие дополнительное количество Тн2-клеток и других лейкоцитов в место реакции.

Тучные клетки и базофилы экспрессируют высокоаффинный рецептор FcεRI, специфический к Fc-фрагменту IgE и поэтому avidно связывающий с IgE-антителами. Когда тучная клетка, несущая IgE-антитела, подвергается воздействию специфического аллергена, происходит серия реакций, приводящих к высвобождению целого арсенала высокоактивных медиаторов, ответственных за клинические проявления реакций гиперчувствительности типа I. На первом этапе антиген (аллерген) связывается с IgE-антителами, уже фиксированными на поверхности тучных клеток. Поливалентные антигены связываются между собой и перекрестно связывают соседние IgE-антитела и, соответственно, Fc-рецепторы IgE. Такое перекрестное связывание Fcε-рецепторов активирует пути передачи сигналов, посылаемых цитоплазматическим компонентом рецепторов. Эти сигналы вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением преформированных (первичных) медиаторов, хранившихся в гранулах, а также синтез *de novo* и высвобождение вторичных медиаторов, включая липидные продукты и цитокины. Эти медиаторы ответственны за инициальные, иногда возникающие внезапно симптомы гиперчувствительности типа I; они также инициируют процессы, приводящие к развитию реакции поздней фазы.

Гиперчувствительность типа II (цитотоксический тип) вызывают антитела, реагирующие с антигеном, который присутствует на поверхности клеток или в В КМ. Антигенные детерминанты могут принадлежать клеточной мембране либо матриксу или относиться к экзогенному антигену, например метаболиту лекарственного средства, адсорбированному на поверхности клетки или матрикса. В обоих случаях реакция гиперчувствительности типа II возникает в результате связывания антител с нормальными или измененными антигенами клеточной поверхности.

Уничтожение клеток, покрытых антителами, в значительной степени обусловлено фагоцитозом. Клетки, опсонизированные IgG-антителами, распознаются Fc-рецепторами фагоцитов, специфическими к фрагментам Fc некоторых подклассов IgG. Кроме того, IgM или IgG-антитела, откладываясь на поверхности клеток, могут активировать систему комплемента по классическому пути. В результате образуются побочные продукты, в основном C3b и C4b, которые откладываются на поверхности клеток и распознаются фагоцитами, экспрессирующими рецепторы для этих белков. Конечным результатом является фагоцитоз опсонизированных клеток и их разрушение. Активация системы комплемента на клетках приводит также к образованию мембраноатакующего комплекса, нарушающего целостность мембраны путем «просверливания отверстий» через липидный бислой, что вызывает осмотический лизис клеток.

Гиперчувствительность типа III опосредована иммунными комплексами. Повреждение ткани происходит главным образом вследствие воспаления, вызываемого комплексами антиген-антитело в местах их скопления. Патологическая реакция инициируется, когда антиген связывается с антителами в кровотоке, образуя циркулирующие иммунные комплексы, затем эти комплексы обычно откладываются в сосудистую стенку. Иногда комплексы образуются вне сосудов, на участках, где антиген уже присутствует (так называемые иммунные комплексы *in situ*). Антигены, образующие иммунные комплексы, могут быть экзогенными (например, вводимые чужеродные белки либо белки, образуемые микробами) или эндогенными (если организм продуцирует антитела к аутоантителам). Введение белкового антигена вызывает иммунный ответ, проявляющийся образованием антител

обычно через 1 нед после введения белка. Эти антитела секретируются в кровь, где реагируют с антигеном, все еще присутствующим в кровотоке, и образуют комплексы антиген-антитело.

Отложение иммунных комплексов. Во время следующей фазы циркулирующие комплексы антиген-антитело откладываются в различных тканях. Значительное влияние на отложение комплексов в тканях оказывают свойства комплексов и местные сосудистые изменения. В целом комплексы средней величины, образовавшиеся при слабом избытке антигена, наиболее патогенны. Органы, где кровь фильтруется под большим давлением с образованием других жидкостей, подобно моче и синовиальной жидкости, являются благоприятным местом для отложения иммунных комплексов, поэтому они часто откладываются в почечных клубочках и суставах.

После отложения в тканях иммунные комплексы инициируют воспалительную реакцию (третья фаза). В течение этой фазы (наступающей через ~ 10 дней после введения антигена) появляются клинические признаки — лихорадка, уртикария, артралгия (боли в суставах), увеличение лимфатических узлов и протеинурия. Независимо от места отложения иммунных комплексов повреждения тканей сходны. Если поражаются кровеносные сосуды, заболевание называют васкулитом, почки —гломерулонефритом, суставы —артритом и др.

Гиперчувствительность типа IV (клеточно-опосредованную гиперчувствительность) вызывают активированные антигеном (сенсibilизированные) Т-лимфоциты, включая клетки CD4+ и CD8+. Опосредованная Т-клетками CD4+ гиперчувствительность, индуцированная антигенами окружающей среды или аутоантигенами, может быть причиной хронического воспалительного заболевания (в том числе – аутоиммунного). При некоторых аутоиммунных болезнях, обусловленных Т-клетками, определенную роль также могут играть Т-клетки CD8+. Т-лимфоциты CD4+, а именно Th1-клетки и Th17- клетки вносят свой вклад в развитие воспалительного процесса. При воспалительной реакции, ассоциированной с Th1 -клетками, немалую роль играют активированные макрофаги, тогда как в случае воспаления, индуцированного Th 17-клетками, доминирует нейтрофильный компонент.

Наивные Т-клетки CD4+ распознают пептиды, презентированные дендритными клетками, и секретируют IL-2, который функционирует как аутокринный фактор роста, стимулирующий пролиферацию антиген-реактивных Т-клеток. Последующую дифференцировку стимулированных антигеном Т-клеток в Th1- клетки или Th 17-клетки индуцируют цитокины, продуцируемые АПК во время активации Т-клеток. В некоторых случаях АПК (дендритные клетки и макрофаги) образуют IL-12, индуцирующий дифференцировку Т-клеток CD4+ в субпопуляцию Th1-клеток. IFN- γ , продуцируемый этими эффекторными клетками, стимулирует дальнейшее развитие Th1- клеток, тем самым усиливая реакцию. Если АПК образуют воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и IL-23 (близкородственный IL-12), они все вместе с TGF- β (продуцируемым клетками многих типов) стимулируют дифференцировку Т-клеток в субпопуляцию Th 17-клеток. Некоторые из дифференцированных эффекторных клеток поступают в кровоток и могут оставаться в пуле Т-клеток памяти в течение длительного срока, иногда исчисляемого годами.

При повторном воздействии антигена предварительно активированные Т-клетки распознают его после презентации АПК и отвечают на него. Th1-клетки секретируют цитокины, в основном IFN- γ , ответственные за многие проявления гиперчувствительности замедленного типа. Активированные IFN- γ макрофаги претерпевают ряд изменений: заметно возрастает способность макрофагов к фагоцитозу и киллингу микроорганизмов; увеличивается число молекул МНС класса II, экспрессируемых на поверхности макрофагов, и тем самым повышается эффективность дальнейшей презентации антигена; макрофаги секретируют TNF, IL-1 и хемокины, способствующие воспалению и продуцируют дополнительное количество IL-12, усиливая ответ Th1-клеток. Таким образом, активированные макрофаги служат инструментом элиминации патогенного антигена; если активация продолжается, воспаление не прекращается и происходит поражение тканей. Th 17-клетки активируются некоторыми микробными антигенами и аутоантигенами при аутоиммунных заболеваниях. Активированные Th 17-клетки секретируют IL-17, IL-22, хемокины и другие цитокины. Цитокины вовлекают в реакцию нейтрофилы и моноциты, тем самым способствуя воспалению. Th17-клетки также продуцируют IL-21, усиливающий ответ.

5. Вопросы по теме занятия

1. Понятие о структуре, функции и роли системы ИБН.
2. Факторы врожденной и приобретенной защиты организма как компоненты системы ИБН.
3. Механизмы Т-клеточного ответа.
4. Механизмы гуморального иммунного ответа.
5. Типовые формы патологии системы ИБН. Иммунодефицитные состояния (ИДС).
6. Первичные (наследственные и врожденные) ИДС. Примеры заболеваний и их патогенез.
7. Вторичные (приобретенные) иммунодефициты и иммунодепрессивные состояния при инфекциях, лучевых поражениях, потерях белка и др.; ятрогенные иммунодефициты.
8. Классификация реакций гиперчувствительности.
9. Общий патогенез реакций гиперчувствительности.
10. Механизм реакций гиперчувствительности, развивающихся по I типу иммунного повреждения.
 - 1) гиперчувствительность типа I — иммунный ответ опосредован Th2-клетками, IgE-антителами и тучными клетками; высвобождаются медиаторы, действующие на сосуды и гладкие мышцы, и провоспалительные

цитокины, мобилизующие клетки воспаления;

11. Механизм реакций гиперчувствительности, развивающихся по II типу повреждения (цитотоксический тип).
12. Механизм реакций гиперчувствительности, развивающихся по III типу повреждения (реакции иммунных комплексов).
13. Реакции гиперчувствительности IV типа.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, РАЗВИВАЮЩАЯСЯ ПО 3 (ИММУНОКОМПЛЕКСНОМУ) ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) крапивница;
- 2) сывороточная болезнь;
- 3) пылевая бронхиальная астма;
- 4) анафилактический шок;
- 5) отек Квинке;

2. СЛЕДСТВИЕ АКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ЭТО:

- 1) иммунологическая толерантность;
- 2) образование полноценного антигена из гаптена;
- 3) активация Т-супрессоров;
- 4) первичный иммунный ответ – иммунологическая память – вторичный иммунный ответ;
- 5) аутоиммунный процесс;

3. В ЧЕМ ВАЖНОЕ ОТЛИЧИЕ АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОТ ДРУГИХ ФАГОЦИТОВ:

- 1) не способны к завершению фагоцитозу;
- 2) обладают более высокой фагоцитарной активностью;
- 3) обладают фагоцитарной активностью только в кооперации с Т- и В-лимфоцитами;
- 4) способны передавать информацию о чужеродном Аг Т- и В-лимфоцитам;
- 5) способны к завершению фагоцитозу;

4. К ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТАМ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) ВИЧ-инфекция;
- 2) синдром Ди Джоржи;
- 3) агаммаглобулинемия Брутона;
- 4) агаммаглобулинемия швейцарского типа;
- 5) комбинированное Т- и В иммунодефицитное состояние;

5. ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ МОГУТ ВОЗНИКАТЬ ПРИ:

- 1) гемолитической анемии;
- 2) некоторых лечебных воздействиях (рентгеновском облучении, кортикостероидной терапии, тимэктомии);
- 3) сывороточной болезни 4) уремии;
- 4) уремии;
- 5) отеке Квинке;

6. УКАЖИТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К АУТОИММУННЫМ:

- 1) феномен Артюса;
- 2) ревматоидный артрит;
- 3) сывороточная болезнь;
- 4) полиноз;
- 5) экзогенный аллергический альвеолит;

7. УКАЖИТЕ РЕАКЦИИ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПО 4 ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) бронхиальная астма;
- 2) анафилактический шок;
- 3) отторжение трансплантата;
- 4) сывороточная болезнь;
- 5) крапивница;

8. АКТИВНУЮ СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ МОЖНО ВЫЗВАТЬ ПУТЕМ:

- 1) введения специфических антител;
- 2) введения антигенов;
- 3) введения сенсibilизированных лимфоцитов-эффекторов;
- 4) введения иммуностимуляторов;
- 5) введения иммунодепрессантов;

9. ЗАБОЛЕВАНИЯ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПО II ТИПУ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ:

- 1) крапивница;
- 2) сывороточная болезнь;
- 3) иммунный агранулоцитоз;
- 4) острый гломерулонефрит;
- 5) аллергический ринит;

10. К ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТАМ ОТНОСИТСЯ:

- 1) отсутствие стволовых кроветворных клеток;
- 2) синдром приобретённого иммунодефицита в детском возрасте;
- 3) синдром Шедьяка-Хигаси с парциальным поражением гранулоцитов;
- 4) синдром Клайнфельтера;
- 5) синдром Шерешевского-Тернера;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Больная Г., 34 лет, обратился с жалобами на зуд и покраснение глаз, слезотечение, выделение большого количества жидкой слизи из полости носа. Из анамнеза: аналогичные явления у больной отмечались весной на протяжении нескольких последних лет. При обследовании выявлен конъюнктивит и ринит. При аллергологическом обследовании обнаружены антитела к пыльце тополя. Диагноз: поллиноз.

Вопрос 1: Какой тип гиперчувствительности Вы можете предположить у женщины?;

Вопрос 2: Каков механизм развития данного типа гиперчувствительности?;

Вопрос 3: Можно ли предположить, что симптоматика у пациентки продолжится в течение последующих дней? Какая фаза гиперчувствительности определяет наличие такой вероятности у больной? Ответ обоснуйте.;

1) Поллинозы развиваются по механизму реакций гиперчувствительности типа 1 по классификации Джелла и Кумбса;

2) Механизм развития поллиноза включает следующие стадии: На I стадии впервые попавший в организм аллерген (пыльца тополя) процессируется в АПК. В последующем (в результате взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) плазматические клетки синтезируют IgE и IgG4, которые фиксируются на поверхности клеточных мишеней первого порядка - тучные клетки, базофилы. Вторичная встреча с аллергеном (пыльцой тополя) приводит к фиксации комплекса Ag-Аг на поверхности собственных клеток. II стадия - патофизиохимических реакций: поскольку образование комплекса АГ-АТ произошло на мембране тучных клеток соединительной ткани, то реализация эффекторных механизмов вызывает дегрануляцию этих клеток и выделение БАВ (гистамин, серотонин, лейкотриены, простагландины, протеазы, хемотаксические факторы), которые определяют развитие воспалительных процессов (у больного конъюнктивит, ринит) и активируют клетки-мишени второго порядка (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), которые также секретируют ряд БАВ. III стадия клинических проявлений: развиваются нарушения целостности мембран, ионный дисбаланс, нарушение ферментных систем и процессов регуляции, в виде отека и покраснения тканей, гиперсекреции желез (слезотечение, выделение слизи из полости носа), раздражения нервных рецепторов (боль, зуд), сокращение ГМК сосудов приводит к нарушениям микроциркуляции, которая также обусловлена развивающимся отеком. У данного пациента развились признаки конъюнктивита, ринита;

3) Да;

2. У 28-летнего мужчины жалобы на кровохарканье и гематурию в течение последних 2 дней. Объективно: температура тела составляет 36,8 ° С, ЧСС - 87 уд/мин, ЧДД - 19/мин, АД - 150/90 мм.рт.ст. Лабораторные исследования показывают повышение креатинина, азота, мочевины в крови пациента. Анализ мочи выявил гематурию, протеинурию, глюкозы в моче нет. Биопсия почечной ткани выявила повреждение клубочков. При прямой иммунофлюоресценции образца биопсии обнаружены IgG и C3 компоненты комплемента.

Вопрос 1: Какую форму гиперчувствительности можно предполагать у данного пациента?;

Вопрос 2: Что является антигеном при развитии этой патологии?;

Вопрос 3: Представьте патогенез данной формы патологии.;

1) 2 и 3 типы гиперчувствительности;

2) Нефритогенные штаммы бета-гемолитического стрептококка группы А (имеющие M12, 18, 25, 49, 55 и др. антигены);

3) Антигены нефритогенных штаммов стрептококков (эндострептолизин, стрептолизин-О, НАД-нуклеотидаза, дезоксирибонуклеаза В, гиалуронидаза) индуцируют выработку АТ, при этом часть АГ осаждается на базальной мембране клубочковых капилляров, а часть - циркулирует в крови. Образовавшиеся АТ связывают АГ с образованием иммунных комплексов, фиксирующихся на базальной мембране клубочковых капилляров.

Иммунные комплексы вызывают активацию системы комплемента, выделение хемотаксических,

привлечение нейтрофилов, что приводит к повреждению эндотелия и увеличению его проницаемости;

3. В эксперименте антиген используется для индукции немедленного ответа - гиперчувствительности типа I. Секретируются ряд цитокинов необходимых для стимуляции образования IgE плазматическими клетками. Затем происходит активация тучных клеток и эозинофилов.

Вопрос 1: Какая клетка является источником цитокинов, необходимых для реализации представленных в условии задачи событий?;

Вопрос 2: Какие это цитокины?;

Вопрос 3: Изложите патогенез гиперчувствительности типа I и приведите примеры заболеваний, развивающихся по этому типу?;

1) Лимфоциты;

2) Интерферон-γ;

3) Гиперчувствительность типа I (гиперчувствительность немедленного типа) — иммунный ответ опосредован Тн2-клетками, IgE-антителами и тучными клетками; высвобождаются медиаторы, действующие на сосуды и

гладкие мышцы, и провоспалительные цитокины, мобилизующие клетки воспаления;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

Российское Трансплантологическое Общество (<https://transpl.ru/specialists/rto/>)

1. Тема № 4. Канцерогенез. (в интерактивной форме)

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): злокачественные новообразования остаются одной из острых медико-социальных проблем. Онкологическая заболеваемость в России неуклонно растет. Контингент больных со злокачественными опухолями составляет более 2 млн. человек т.е. 1,4% населения страны. Новообразования возникают в результате искажения механизмов, контролирующих клеточный цикл, пролиферацию клеток и/или межклеточные взаимодействия. Для начала опухолевого роста достаточно одной клетки, утратившей механизмы контроля "поведения" в многоклеточном организме. Несмотря на то, что знания об особенностях строения, метаболизма и динамики развития злокачественных опухолей в настоящее время весьма глубоки и обширны, не существует достаточно эффективных радикальных методов лечения опухолей. Кроме того, в последние десятилетия произошло значительное увеличение частоты заболеваний опухолями. В определенной степени оно является относительным, поскольку с каждым годом улучшается онкологическая диагностика.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, **уметь** пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Доброкачественные и злокачественные опухоли

Опухоль считают *доброкачественной*, когда микроскопические и макроскопические особенности свидетельствуют о ее доброкачественном характере: она является локализованной, не распространяется на другие участки, поддается местному хирургическому удалению, не приводит к смерти пациента.

Злокачественные опухоли называют раковыми опухолями, раком (от лат. cancer — краб, рак) из-за способности опухоли инфильтрировать любые ткани (врастать в них). Злокачественность применительно к новообразованиям означает, что опухоль может прорасти и разрушать прилежащие структуры, распространяться на отдаленные участки (метастазировать) и вызвать смерть пациента.

Все опухоли, доброкачественные и злокачественные, имеют два основных структурных компонента:

1. *паренхиму*, построенную из опухолевых клеток;
2. *строму*, построенную из соединительной ткани, кровеносных сосудов и клеток воспалительного инфильтрата организма-хозяина.

Строма обеспечивает адекватное кровоснабжение и образует структурную основу, необходимую для роста паренхиматозных клеток. Стромальные и паренхиматозные опухолевые клетки осуществляют двухсторонние межклеточные взаимодействия, напрямую определяющие рост опухоли.

Доброкачественные опухоли

Названия доброкачественных опухолей образуются путем присоединения суффикса *-ом* к типу клеток, из которых развивается опухоль.

фиброма - из фиброзной ткани;

хондрома - из хрящевой ткани;

аденома - доброкачественные неоплазии из железистого эпителия;

папилломы — эпителиальные опухоли.

Доброкачественные опухоли построены из зрелых, хорошо дифференцированных клеток. Подавляющее большинство доброкачественных опухолей характеризуется локализованным ростом в месте своего возникновения. Эти опухоли не способны инфильтрировать, инвазировать прилежащие ткани или метастазировать в отдаленные органы, как это делают злокачественные опухоли.

Злокачественные опухоли, возникающие из мезенхимальной ткани или ее производных, называют *саркома*ми (от

греч. *sar* — мясо рыбы). Злокачественные неоплазии эпителиального происхождения из клеток всех трех эмбриональных листков называют *карциномами*. В некоторых случаях опухолевые клетки могут подвергнуться дивергентной (множественной) дифференцировке, в результате формируются *смешанные опухоли*. Типичный пример — смешанная опухоль слюнной железы.

Злокачественные неоплазии отличаются широким диапазоном дифференцировки паренхиматозных опухолевых клеток: от хорошо дифференцированных до полностью недифференцированных неоплазий.

Утрата дифференцировки, или анаплазия, — отличительный признак злокачественности. Буквальное значение термина «анаплазия» — «возврат к прошлому», что соответствует процессу дедифференцировки (утраты структурной и функциональной дифференцировки нормальной клетки). Большинство злокачественных опухолей возникают не в результате дедифференцировки зрелых нормальных клеток, а развиваются из не полностью дифференцированных клеток, по свойствам подобных стволовым клеткам, например из тканевых стволовых клеток.

Стволовые клетки обнаруживают в нишах, образованных так называемыми поддерживающими клетками, которые продуцируют паракринные факторы, обеспечивающие жизнедеятельность стволовых клеток. Тканевые стволовые клетки делятся асимметрично, в результате образуются два типа дочерних клеток: с ограниченным пролиферативным потенциалом (они достигают окончательной дифференцировки и погибают) и сохраняющие свойства стволовых клеток. Злокачественные опухоли бессмертны. Их клетки не имеют лимита пролиферации. Следовательно, злокачественные новообразования, как и нормальные ткани, должны содержать клетки со свойствами «стволовости».

Злокачественные опухолевые стволовые клетки имеют высокую устойчивость по отношению к терапии, так как у них низкий уровень пролиферативной активности и они экспрессируют **ген поливалентной лекарственной устойчивости 1 (MDR1)**, который противодействует лекарственным химиопрепаратам. Злокачественные опухоли растут за счет инфильтрации, инвазии и разрушения прилежащих тканей, что обеспечивает их проникновение в окружающие ткани. В целом злокачественные опухоли плохо отграничены от окружающих нормальных тканей, т.е. отсутствуют четко выраженные границы опухоли.

Метастазирование.

Термин *метастазирование* означает появление вторичных очагов опухоли в отдаленных тканях (метастазов). Инвазивный рост и метастазирование опухоли однозначно свидетельствуют о ее злокачественности. Именно за счет инвазии злокачественные опухоли проникают в кровеносные и лимфатические сосуды, полости тела и распространяются в другие ткани. Всем злокачественным новообразованиям, за небольшим исключением, свойственно метастазирование.

Злокачественные опухоли диссеминируют в организме одним из трех путей: (1) имплантационным по поверхности предсуществующих полостей; (2) лимфогенным; (3) гематогенным.

Имплантационный путь метастазирования. Этот путь метастазирования отмечается при врастании опухоли в естественную полость. Наиболее часто имплантация происходит по брюшной полости, но встречается и в грудной полости, полости перикарда, субарахноидальном пространстве и в полости суставов.

Лимфогенный путь метастазирования. Этот путь метастазирования более типичен для карцином, но иногда и метастазирование сарком идет по этому пути. В опухолях нет функционирующих лимфатических сосудов, поэтому для лимфогенного пути метастазирования наибольшее значение имеют лимфатические сосуды, находящиеся в краях опухоли.

Гематогенный путь. Этот путь метастазирования приводит к наиболее фатальным последствиям. Он наиболее характерен для сарком, но иногда этим путем идет распространение карцином. Как и следует ожидать, врастание опухолевых клеток в стенки артерий менее вероятно, чем в стенки вен. С венозным кровотоком опухолевые клетки достигают первого капиллярного барьера, где они и оседают. Ввиду того что вся портальная кровь дренируется через печень, а вся кровь из полых вен — через легкие, наиболее часто в процессы гематогенного распространения злокачественных опухолей вовлекаются печень и легкие.

Молекулярные основы канцерогенеза

Причинами опухолей являются канцерогенные агенты химической, биологической и физической природы, а главным условием, способствующим реализации их действия (фактором риска) — снижение эффективности антиканцерогенных механизмов противоопухолевой защиты организма.

Канцерогенез становится возможным при нелетальном повреждении генома клетки. Гены-мишени при повреждении генома клетки: протоонкогены; гены-супрессоры опухолей; гены регулирующие апоптоз; гены репараций ДНК. В

дальнейшем происходит накопление множественных мутаций и прогрессирующее опухолевое рост.

Основные изменения в физиологии опухолевой клетки:

О *автономности роста*. Опухоль обладает свойством пролиферировать без внешних стимулов, обычно в результате активации клеточных онкогенов;

О *нечувствительности к сигналам, ингибирующим рост*. Опухоль может не отвечать на молекулы, блокирующие рост нормальных клеток, например TGF- β и ингибиторы циклин-зависимых киназ;

О *уклонении от апоптоза*. Опухолевые клетки обладают резистентностью к апоптозу в результате инактивации p53 или активации антиапоптозных генов;

О *безграничном потенциале репликации*. Опухолевые клетки имеют способность к неограниченной пролиферации, преодолевая клеточное старение и избегая митотической катастрофы;

О *постоянно поддерживаемый ангиогенез*. Опухолевые клетки, как и нормальные, не могут расти без доставки к ним питательных веществ и кислорода, а также удаления образующихся метаболитов по сосудам;

О *способность к инвазии и метастазированию*. Метастазирование опухолей — основная причина смерти от злокачественных опухолей — инициируется как самой опухолевой клеткой, так и ее микроокружением;

О *геномная нестабильность в результате нарушения восстановления ДНК*. В результате возникают мутации в протоонкогенах, генах-супрессорах, генах регуляторах апоптоза.

Протоонкоген — ген нормального генома человека; участвует в регуляции пролиферации клеток. Продукты экспрессии протоонкогенов важны для нормальной дифференцировки клеток и межклеточных взаимодействий. В результате соматических мутаций протоонкоген может стать онкогенным.

Онкоген — один из генов, в обычных условиях (т.е. в норме в качестве протоонкогена) кодирующий белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций (протеинкиназы, ГТФазы, ядерные белки, факторы роста). Так, ген *c-erbB* кодирует рецептор фактора роста эпидермиса, а ген *erbA* — рецептор стероидных гормонов. У опухолевых ДНК-вирусов онкогены кодируют нормальные вирусные белки; онкогены, однако, могут спровоцировать — в случае их мутаций или активации ретровирусами — злокачественный рост. Идентифицировано множество онкогенов, например, *ras* (опухоль мочевого пузыря); p53, мутантный ген хромосомы 17 (нормально принимает участие в репарации вызванных ультрафиолетом генных дефектов). Мутации p53 ответственны за развитие рака молочной железы, шейки матки, яичника, лёгкого; *RET* важен для морфогенетических процессов в эмбриогенезе, экспрессируется в озлокачествлённых С-клетках (продуцирующих кальцитонин) щитовидной железы, клетках феохромоцитомы. Малигнизующие эффекты онкогенов могут быть усилены ретровирусами, так называемыми прыгающими генами, мутациями.

Антионкогены. Белок p53 — один из важнейших регуляторов клеточного цикла. Этот белок специфически связывается с определенными участками ДНК и подавляет рост клеток в фазе G₁. При альтерации клетки различного генеза p53 блокирует клеточный цикл до тех пор, пока эти нарушения не будут устранены. В повреждённых клетках содержание p53 возрастает. Это создаёт условия для восстановления ДНК и выживания клетки путём блокирования клеточного цикла. При грубых повреждениях p53 может инициировать апоптоз.

Белок p27 связывается с циклином и белками Cdk (от англ. *cyclin dependent protein kinase* циклин-зависимая протеинкиназа) и блокирует входение клетки в S-фазу цикла. Определение p27 используют при диагностике рака молочной железы. Снижение уровня p27 является прогностически неблагоприятным признаком.

Факторы роста. Для пролиферации всем нормальным клеткам нужна стимуляция факторами роста. Многие опухолевые клетки способны синтезировать те факторы роста, к которым они чувствительны (*аутокринный механизм*). В большинстве случаев гены факторов роста не подвергаются изменениям и не мутированы. Наиболее часто продукты онкогенов, участвующих в передаче сигналов во многих сигнальных путях, например *RAS*, вызывают повышение экспрессии генов, кодирующих факторы роста, в результате клетка секретирует большие количества факторов роста, например TGF- α .

Рецепторы факторов роста. Обнаружен ряд онкогенов, кодирующих образование рецепторов факторов роста. Мутантные рецепторы постоянно посылают сигнал клетке в отсутствие фактора роста в ее окружении. Рецепторы факторов роста в опухоли могут активироваться по нескольким механизмам, включая мутации, перегруппировку генов и повышение экспрессии. Примером онкогенной конверсии в результате мутаций и перегруппировки генов может служить протоонкоген *RET*, относящийся к рецепторам тирозинкиназного типа. Белок RET является рецептором нейротрофического фактора, продуцируемого клеточной линией глиальных клеток, и по структуре относится к белкам, поддерживающим жизнеспособность клеток во время развития нервной системы.

Значительно более часто, чем мутации в протоонкогенах, наблюдается повышение экспрессии генов неизмененных рецепторов факторов роста.

Белки сигнальной трансдукции. Некоторые онкопротеины могут имитировать функции различных нормальных цитоплазматических компонентов внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов факторов роста. Большинство белков, участвующих в такой передаче сигнала, связаны с внутренней поверхностью плазматической мембраны, где они получают сигналы извне (от активированных рецепторов факторов роста) и передают их к ядру клетки. С точки зрения биохимического строения белки сигнальной трансдукции гетерогенны. Наиболее хорошо изученным является семейство белков RAS, состоящее из гуанозинтрифосфатсвязывающих белков (G-белков).

Онкоген RAS

- Точечные мутации генов семейства RAS относятся к наиболее часто встречающимся изменениям протоонкогенов в опухолях человека.
- Белки RAS - активируются факторами роста, связывающимися с рецепторами на плазматической мембране. Это приводит к замене ГДФ на ГТФ и последующим конформационным изменениям RAS, обуславливающим его активацию.
- Активированный RAS стимулирует расположенные далее регуляторы пролиферации, например каскад MAPK, передающий пролиферативный сигнал в ядро клетки.
- Мутантный белок RAS постоянно находится в активированном состоянии, т.к. не способен гидролизовать ГТФ, что приводит к непрерывной стимуляции деления клеток без какого бы то ни было внешнего триггера.

Факторы транскрипции. Конечным результатом передачи сигналов от онкогенов, таких как RAS или ABL, является стимуляция ядерных факторов транскрипции, носящая непрерывный характер, а те, в свою очередь, подключают гены-промоторы роста. Факторы транскрипции содержат специфическую аминокислотную последовательность или фрагмент, которые позволяют им связываться с ДНК либо вызывать димеризацию для связывания ДНК. При связывании этих белков со специфическими последовательностями геномной ДНК происходит активация транскрипции генов. Таким образом, автономный рост также может стать следствием мутаций в генах, регулирующих транскрипцию ДНК. Множество онкопротеинов, включая продукты генов MYC, MYB, JUN, FOS, а также онкогены REL функционируют как факторы транскрипции, регулирующие транскрипцию таких генов-промоторов роста, как циклины. Среди перечисленных генов в опухолях человека наиболее часто активен ген MYC.

Гены супрессоры опухолей

Онкогены кодируют белки, которые стимулируют рост клеток, тогда как продукты генов-супрессоров опухолей тормозят пролиферацию клеток. Белковые продукты генов-супрессоров формируют сеть точек контроля, которые предотвращают бесконтрольный рост. Многие гены-супрессоры, например гены RB и p53, являются представителями сети, распознающей генотоксический стресс любой природы, и отвечают блокированием пролиферации. Белковые продукты генов-супрессоров могут функционировать как факторы транскрипции, ингибиторы клеточного цикла, поверхностные рецепторы, регуляторы клеточного ответа на повреждение ДНК.

Частое выявление мутаций p53 в разнообразных опухолях позволяет предположить, что белок p53 выполняет функцию стража генома и защищает организм от развития злокачественных опухолей, т.е. работает «молекулярным полицейским», предотвращая размножение клеток с поврежденным геномом. p53 — фактор транскрипции, являющийся центральным участником разветвленной сети сигналов, регистрирующих стрессовые состояния клетки, например повреждение ДНК, укорочение теломераз и гипоксию.

Уклонение от апоптоза.

Накопление опухолевых клеток может быть не только результатом усиленной пролиферации за счет активации стимулирующих рост онкогенов или инактивации подавляющих рост генов-супрессоров злокачественных опухолей, но также возникать вследствие мутаций генов, которые регулируют апоптоз. Апоптоз представляет собой барьер, который должны преодолеть клетки в ходе канцерогенеза. Во взрослом организме апоптоз является физиологическим ответом на ряд патологических ситуаций, которые могут привести к развитию злокачественных опухолей. Клетка с поврежденным геномом может самоуничтожиться, предотвратив тем самым накопление мутаций в потомстве. Апоптоз могут запускать множество разнообразных сигналов, начиная от повреждения ДНК и заканчивая утратой адгезивных свойств базальной мембраной. Идентифицировано большое семейство генов, регулирующих апоптоз.

Есть две отличающиеся между собой программы, которые активируют апоптоз по внешнему и внутреннему сигнальным путям: через рецептор смерти Fas (CD95) (внешний сигнальный путь) и после повреждения ДНК (внутренний сигнальный путь).

Каспазы могут быть подавлены с помощью семейства ингибирующих апоптоз белков. Некоторым опухолям удается уклониться от апоптоза при нарушении регуляции этих белков, что может быть использовано при разработке новых лекарственных средств, способных блокировать взаимодействие каспаз и ингибирующих апоптоз белков.

Ангиогенез

Без васкуляризации солидная опухоль не может увеличиться более 1-2 мм в диаметре, несмотря на все генетические аномалии. Как и нормальным тканям, опухолям нужны кислород и питательные вещества, а также удаление продуктов обмена. По-видимому, 1-2-миллиметровая зона представляет собой максимальное расстояние, через которое кислород и питательные вещества могут попасть в опухоль, а метаболиты — покинуть ее. Клетки злокачественной опухоли могут стимулировать неоангиогенез, характеризующийся почкованием новых сосудов от уже существующих капилляров, а в некоторых случаях — васкулогенез, при котором эндотелиальные клетки, формирующие новые сосуды, происходят из костного мозга. Сосудистое русло в опухоли отличается от нормального. Сосуды злокачественной опухоли обладают повышенной проницаемостью, расширены и имеют неупорядоченные связи.

Таким образом, ангиогенез — биологическое проявление злокачественности.

Ангиогенез в опухоли обусловлен балансом между ангиогенными факторами и факторами, ингибирующими ангиогенез. На ранних стадиях развития зло-качественных опухолей человека ангиогенез не индуцирован. Опухоль остается маленькой или растет *in situ* в течение многих лет, пока регуляторные механизмы ангиогенеза не заканчивают эту стадию сосудистого покоя. Молекулярный базис для запуска ангиогенеза заключается в увеличенном производстве ангиогенных факторов и/или потере ингибиторов ангиогенеза. Эти факторы могут образовываться непосредственно самими клетками опухоли, клетками воспаления (например, макрофагами) или стромальными клетками.

Инвазия и метастазирование

Инвазия и метастазирование — биологические маркеры злокачественных опухолей и основные причины клинических проявлений злокачественных опухолей и летальных исходов.

Каждая стадия метастатического процесса подвергается сложному многостороннему контролю, а опухолевая клетка может погибнуть на любой стадии. Распространение опухоли — сложный процесс, включающий отделение клеток от основного узла опухоли, внедрение в кровеносные или лимфатические сосуды, образование вторичного опухолевого узла в другом органе. Метастатический каскад можно подразделить на две фазы: (1) инвазии в ВКМ; (2) распространение опухолевых клеток по сосудам и колонизация.

Инвазия во внеклеточный матрикс

Нормальная структурная организация и функционирование здоровых тканей во многом определяются паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями. Все ткани состоят из структурно-функциональных компарментов, отделенных друг от друга двумя типами ВКМ: базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью, организованными по-разному, но состоящими из коллагенов, гликопротеинов и протеогликанов. Клетки опухоли взаимодействуют с ВКМ на нескольких стадиях метастатического каскада. Карцинома вначале должна разрушить базальную мембрану, затем проникнуть через интерстициальную соединительную ткань и далее — через базальную мембрану сосудов и получить возможность распространения в другие органы. Данный цикл повторяется, когда опухолевый эмбол с потоком крови или лимфы проникает через стенку сосуда в ткани отдаленного органа.

Инвазия во ВКМ инициирует метастатический каскад — активный процесс, который можно разделить на несколько этапов:

- О** нарушение межклеточных соединений (отделение опухолевых клеток друг от друга);
- О** деграция ВКМ;
- О** прикрепление к новым компонентам ВКМ;
- О** миграция опухолевых клеток.

Разобщение опухолевых клеток и их отделение друг от друга является результатом изменения молекул межклеточной адгезии. Неизмененные клетки плотно соединены друг с другом, их поверхности покрыты различными молекулами адгезии. Межклеточное взаимодействие обеспечивается трансмембранными белками из семейства кадгеринов.

В последние годы стало ясно, что ВКМ и стромальные клетки опухоли не являются неизменяющимся, статическим барьером по отношению к паренхиматозным клеткам опухоли, а скорее представляют собой постоянно изменяющуюся окружающую среду, в которой взаимная передача сигналов между паренхиматозными и стромальными клетками опухоли может стимулировать или предотвращать прогрессирование опухоли и/или онкогенез.

Сосудистая диссеминация и хоуминг опухолевых клеток

Диссеминация — перенос опухолевых клеток током крови или лимфы.

- Опухолевые клетки уязвимы в кровотоке (апоптоз, утрата адгезии с др. клетками, иммунное уничтожение)
- Защита – формирование опухолевых эмболов (адгезия опухолевых клеток с лейкоцитами и тромбоцитами)
- Возникновение покоящихся метастатических клеток (микрометастазы в стадии покоя)
- Взаимодействие этих опухолевых клеток и предсуществующих стромальных клеток в местах формирования метастазов: опухолевые клетки продуцируют цитокины, факторы роста и компоненты ВКМ, воздействующие на стромальные клетки, а те, в свою очередь, создают нишу для их обитания.
- Возможность опухолевой прогрессии.

Молекулярные механизмы метастазирования

В соответствии с теорией клональной эволюции происходит накопление мутаций в генетически нестабильных опухолевых клетках и опухоль становится гетерогенной. При этом только небольшая субпопуляция клеток опухоли имеет все мутации, необходимые для метастазирования. Следовательно, появление метастатического субклона — результат клональной эволюции, в результате которой только в отдельных клетках происходит генетическая перестройка, позволяющая преодолеть все этапы метастатического каскада. Однако в некоторых опухолях большинство, если не все клетки имеют склонность крайнему метастазированию уже на начальных стадиях канцерогенеза. Поэтому согласно альтернативной гипотезе, метастазирование является результатом генетических нарушений, возникающих во многих, возможно, в большинстве клеток первичной опухоли на ранних стадиях ее развития. При этом генетические нарушения как бы подготавливают опухолевые клетки к метастазированию, т.е. клетки несут в себе «метастатическую сигнатуру». Такая сигнатура может включать не только свойства опухолевых клеток, но и характеристики микроокружения, например строение стромы, наличие инфильтрата из иммунных клеток, ангиогенез.

Еще одна возможная гипотеза учитывает особенности опухолевой стволовой клетки. Согласно этой гипотезе опухоль развивается из единичной опухолевой стволовой клетки, а метастазирование является результатом ее распространения.

Стромальное микроокружение опухоли

Опухоль состоит не из одного типа клеток, а из клеток разного происхождения, включая опухолевые клетки, клетки врожденного и приобретенного иммунитета, фибробласты, эндотелий и другие. Кроме того, описаны множественные примеры взаимовлияния ВКМ и опухолевых клеток. Пролиферация опухолевых клеток, их выживаемость и метастазирование зависят от стромально-паренхиматозных взаимодействий. И эти взаимодействия и сама строма могут стать объектом таргетной терапии опухолей. Клетки воспаления и фибробласты в опухоли вступают в сложные взаимодействия как с опухолевыми клетками, так и между собой. Большое значение для развития злокачественных опухолей имеет хроническое воспаление. Различные механизмы, включающие продукцию клетками иммунной системы факторов, стимулирующих жизнеспособность и пролиферативную активность, не только способствуют возникновению опухоли, но и поддерживают выживаемость ее клеток и прогрессирование опухоли. Макрофаги, инфильтрирующие ткань опухоли, продуцируют факторы, стимулирующие метастазирование. Фибробласты также играют важную роль в опухолевом росте. Они формируют матрикс, что лежит в основе десмопластической реакции на опухоль. В экспериментах *in vitro* показано, что изменение только плотности матрикса может повлиять на агрессивность опухолевых клеток. Таким образом, десмопластическая реакция может стимулироваться самими опухолевыми клетками и может усиливать их рост.

В возникших карциномах отмечались множественные генетические аномалии, отсутствовавшие в исходных клеточных линиях. Это подтверждает предположение, что строма может вызывать генетические изменения, стимулирующие канцерогенез. При прогнозировании поведения опухоли следует учитывать не только экспрессию генов в ее клетках, но и профиль экспрессии в клетках стромы. Это создает основы для новых методов противоопухолевой терапии, нацеленной на клетки стромы.

Уклонение опухоли от иммунного ответа

Пути уклонения:

- селекция опухолевых клеток без антигенов.

- потеря или снижение экспрессии молекул гистосовместимости. Когда опухолевые клетки не экспрессируют молекулы HLA класса I, тогда им удается избежать атаки цитотоксических Т-лимфоцитов (но не НК-клеток);

- антигенная маскировка. Поверхностные антигены опухолевых клеток могут маскироваться от иммунной системы молекулами гликокаликса, например мукополисахаридами, содержащими сиаловую кислоту. Это может быть следствием того, что опухолевые клетки экспрессируют больше молекул гликокаликса, чем нормальные;

- апоптоз цитотоксических Т-клеток. Клетки некоторых меланом и гепатоцеллюлярных карцином экспрессируют FasL. Полагают, что так опухолевые клетки убивают Т-лимфоциты Fas+, вступающие с ними в контакт, и элиминируют

- иммуносупрессия. Многие канцерогенные агенты (например, химикаты и радиация) способны подавлять иммунный ответ. Сами опухоли или их метаболиты также могут вызывать иммуносупрессию. Например, TGF- β , секретируемый в больших количествах многими опухолями, представляет собой мощный иммуносупрессант.

Эпигенетические изменения

Эпигенетические изменения относятся к обратимым наследственным изменениям экспрессии генов, происходящим без их мутации. Подобные изменения включают посттрансляционную модификацию под воздействием гистонов и метилирования ДНК, влияющих на экспрессию генов. В нормальных, дифференцированных клетках большая часть генома не экспрессируется. Часть генома становится «молчащей» вследствие метилирования ДНК и модификации гистонами, что приводит к конденсации ДНК и формированию гетерохроматина. С другой стороны, опухолевые клетки отличаются глобальным гипометилированием ДНК и селективным гиперметилированием промоторов определенных генов [140]. В последние годы установлено, что гены-супрессоры иногда становятся «молчащими» вследствие гиперметилирования их промоторов, а не мутаций.

Метилирование генов характерно также для феномена, называемого *геномным импринтингом*, при котором происходит модификация генов и хромосом отца или матери путем метилирования с инактивацией. Также в опухолевых клетках может быть обратный феномен — деметилирование генов, приводящее к биаллельной экспрессии (*утрата импринтинга*). Особый интерес представляет разработка агентов, способных вызвать деметилирование последовательностей ДНК в генах-супрессорах в лечебных целях. Было установлено, что гипометилирование ДНК приводит к хромосомной нестабильности и развитию опухолей, т.е. эпигенетические изменения могут непосредственно влиять на рост опухолей.

МикроРНК и злокачественные опухоли

МикроРНК — некодирующие одноцепочечные РНК длиной приблизительно в 22 нуклеотида, встроенные в РНК-индуцированный ингибирующий комплекс. МикроРНК специфичны для определенных последовательностей мРНК и через РНК-индуцированный ингибирующий комплекс осуществляют посттрансляционное подавление генов. МикроРНК контролируют клеточный рост, дифференцировку, выживаемость, поэтому участвуют в канцерогенезе. В опухолевых клетках изменяется экспрессия микроРНК, а во многих злокачественных опухолях выявляются ампликации и делеции локусов микроРНК. МикроРНК может участвовать в опухолевой трансформации путем увеличения экспрессии онкогенов или снижения экспрессии генов-супрессоров злокачественных опухолей. Если мишенью микроРНК является онкоген, то уменьшение количества микроРНК или снижение ее функции приведет к перепроизводству соответствующего онкопротеина. И наоборот, если мишенью микроРНК — ген-супрессор злокачественных опухолей, то сверхактивность микроРНК может уменьшить количество белка гена-супрессора опухолей. Такие зависимости уже выявлены при определении профиля микроРНК из нескольких опухолей человека.

Лекарственные средства, стимулирующие или подавляющие функцию определенных микроРНК, могли бы стать полезными в химиотерапии злокачественных опухолей. Поскольку микроРНК регулируют нормальную клеточную дифференцировку, экспрессия микроРНК после определения их профиля может оказать помощь в установлении происхождения опухолевых клеток и классификации опухолей.

Для развития и прогрессирования злокачественных опухолей клетки должны иметь определенное количество существенных аномалий, обусловленных мутациями генов, т.е. каждая злокачественная опухоль — результат накопления множества мутаций. В каждой опухоли накапливается в среднем 90 мутантных генов. Еще не установлено, какие из этих мутаций ведут к трансформации клетки, какие вносят вклад в прогрессирование опухоли, а какие являются нейтральными, возникающими в клетках с нестабильным геномом. Нет ни одного онкогена, который мог бы один полностью трансформировать неиммортилизованную клетку *in vitro*, однако комбинации онкогенов могут вызвать полную злокачественную трансформацию клетки. Например, онкоген *RAS* стимулирует секрецию факторов роста и обуславливает рост клеток без прикрепления к нормальному субстрату (анкерная независимость), в то время как онкоген *MYC* делает клетки более чувствительными к факторам роста и

обеспечивает их бессмертие.

Установлено множество внутренних подавляющих опухоль механизмов, таких как апоптоз и старение клеток, которые препятствуют воздействию стимулирующих рост мутаций. Действительно, в клетках с компетентными точками контроля онкогенные сигналы от таких генов, как *RAS*, приводят клетку не к злокачественной трансформации, а к старению или апоптозу. Таким образом, для злокачественной трансформации нужны мутации многих генов, включая те, которые регулируют апоптоз и старение.

Химический канцерогенез

Концепция фазовости канцерогенеза, включающего фазы инициации и промоции:

- **Фаза инициации** является результатом воздействия на клетку достаточной дозы канцерогенного агента (*инициатора*); клетка повреждается (мутации ДНК) и становится потенциально способной начать опухолевый рост, однако только инициация не в состоянии вызвать развитие опухоли. На этапе инициации происходит взаимодействие конечного канцерогена с локусами ДНК, содержащими гены, контролирующими деление и созревание клетки (протоонкогенами), генами-супрессорами опухоли, генами-регуляторами апоптоза. При этом происходит либо мутация гена (геномный механизм изменения генетической программы), либо его регуляторная дерепрессия (эпигеномный механизм). В результате указанных изменений протоонкоген, под действием химических канцерогенов, превращается в онкоген. Это и обеспечивает опухолевую трансформацию клетки. И хотя такая клетка ещё не имеет опухолевого фенотипа, процесс инициации уже необратим. Иницированная клетка становится иммортализованной (бессмертной, от англ. *immortality* вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50).

- **Фаза промоции**. *Промоторы* воздействуют на иницированные клетки, но при этом сами не обладают онкогенностью. Более того, опухоли не развиваются, если промотор используют до инициатора. Это говорит о том, что промотор, в отличие от инициатора, вызывает изменения, которые непосредственно не ведут к повреждению ДНК и являются обратимыми. Процесс промоции индуцируют различные канцерогенные агенты, а также клеточные факторы роста. На этапе промоции: осуществляется экспрессия онкогена.

Молекулярные мишени химических канцерогенов. Поскольку злокачественные опухоли развиваются в результате накопления мутаций, неудивительно, что большинство канцерогенных химических веществ являются мутагенными. ДНК служит основной мишенью химических канцерогенов, но при этом нет одного уникального вида повреждения в результате инициации. Любой ген может стать объектом для канцерогенных химических веществ, но обычно мутации происходят в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, таких как *RAS* и *p53*, представляющих собой важнейшие мишени химических канцерогенов.

- **Фаза прогрессии опухоли**. Происходит неограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой, формируется новообразование.

Неустранные повреждения ДНК — это начало процесса инициации. Для того чтобы повреждение матричной ДНК стало постоянным, ДНК должна быть реплицирована. Для этого клетки, подверженные канцерогенному воздействию, обязаны хотя бы раз пройти через митотический цикл (пролиферацию).

Сами по себе потенциально канцерогенные вещества не вызывают опухолевого роста. В связи с этим их называют проканцерогенами, или преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами.

Этапы физического канцерогенеза. Мишенью канцерогенных агентов физической природы также является ДНК. Допускается либо их прямое действие на ДНК, либо через посредники — медиаторы канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.

Этапы вирусного канцерогенеза. Они включают пять последовательных событий:

- Проникновение онкогенного вируса в клетку.
- Включение вирусного онкогена в геном клетки.
- Экспрессию онкогена.
- Превращение клетки в опухолевую.
- Образование опухолевого узла.

Общие этапы канцерогенеза.

- На первом этапе происходит взаимодействие канцерогенов химической, физической и биологической природы с протоонкогенами, онкосупрессорами, генами-регуляторами апоптоза генома нормальной клетки.
- В дальнейшем (на втором этапе) подавляется активность онкосупрессоров и происходит трансформация в

онкогены.

- На третьем этапе канцерогенеза, в связи с подавлением активности онкосупрессоров и экспрессии онкогенов синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически изменённая клетка приобретает опухолевый фенотип.
- Четвёртый этап канцерогенеза характеризуется более или менее выраженной пролиферацией опухолевых клеток, что ведёт к формированию новообразования (опухолевого узла). Опухоль становится генетически и фенотипически гетерогенной, развиваются инвазия и метастазирование

Опухолевые маркёры — преимущественно нормальные дифференцировочные Аг гликопротеиновой или гликолипидной природы. Опухольеспецифических Аг в строгом смысле слова не существует. Однако число дифференцировочных Аг многократно увеличивается при росте опухоли. Поэтому определение их используют как дополнение к гистологической оценке новообразования, для выделения лиц с высоким риском возникновения злокачественных опухолей, контроля эффективности терапии и прогнозирования их рецидивирования. В тест-системах при помощи специфических моноклональных АТ оценивают концентрацию циркулирующих онкомаркёров в биологических жидкостях организма и их тканевую экспрессию *in situ*. При цитологической диагностике, особенно в случае опухолей из кровяных клеток, широко используются дифференцировочные Аг (CD-маркёры), число которых превышает сто.

Местные эффекты новообразования характеризуется следующими феноменами: инвазивным ростом; образованием и выделением в межклеточную жидкость метаболитов, в том числе обладающих свойствами БАВ; подавлением активности местных факторов системы ИБН.

Системное влияние новообразований проявляется развитием ряда общих неспецифических синдромов. Их называют паранеопластическими. К наиболее клинически значимым паранеопластическим синдромам относятся кахексия и иммунопатологические состояния.

Выделяют **антиканцерогенные, антимутационные и антицеллюлярные механизмы** противоопухолевой защиты.

Антиканцерогенные механизмы обеспечивают торможение и/или блокаду проникновения канцерогенов в клетку, её ядро, действие их на геном и инактивацию и элиминацию бластомогенных агентов из клетки и организма.

Антимутационные механизмы обеспечивают обнаружение, устранение или подавление активности онкогенов. Реализуются антимутационные механизмы при участии онкосупрессоров и систем репарации ДНК.

Антицеллюлярные механизмы обеспечивают обнаружение и разрушение генотипически и фенотипически чужеродных для организма опухолевых клеток или торможения их рост. Различают неиммунные и иммунные антицеллюлярные механизмы.

Персонализированная диагностика и терапия в онкологии.

Персонализированная медицина - это целевая диагностика (геномно-протеомная, метаболомная, транскриптомная) и лечение (индивидуально ориентированные воздействия, в том числе лекарственная, клеточная терапия) больного в соответствии с исходными результатами исследования его генетического профиля. Таргетные препараты целенаправленно воздействуют на клетки опухоли через белки, участвующие в передаче клеточных сигналов. В результате, они нарушают формирование патологической сети сосудов в опухоли и метастатических очагах, а также подавляют рост и размножение опухолевых клеток.

Стратегией лечения опухолей с низкой фракцией делящихся клеток (рака толстой кишки и рака молочной железы) является перевод опухолевых клеток из фазы G0 в митотический цикл. Затем возможны паллиативное (частичное) удаление новообразования или радиотерапия. Выжившие после этого опухолевые клетки имеют тенденцию входить в митотический цикл и становиться чувствительными к лекарственной терапии. Подобные подходы лежат в основе принципа комбинированной терапии.

Некоторые агрессивные опухоли (определенные лимфомы и лейкемии), содержащие крупный пул пролиферирующих клеток успешно уничтожаются при применении химиотерапии.

5. Вопросы по теме занятия

1. Этиология опухолей; канцерогенные факторы физического и химического характера, онкогенные вирусы.
2. Патогенез опухолей. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза.
3. Химические канцерогены. Особенности патогенеза при химическом канцерогенезе.

1) Концепция фазовости канцерогенеза, включающего фазы инициации и промоции: - Фаза инициации является

результатом воздействия на клетку достаточной дозы канцерогенного агента (инициатора); клетка повреждается (мутации ДНК) и становится потенциально способной начать опухолевый рост, однако только инициация не в состоянии вызвать развитие опухоли. На этапе инициации происходит взаимодействие конечного канцерогена с локусами ДНК, содержащими гены, контролирующие деление и созревание клетки (протоонкогенами), генами-супрессорами опухоли, генами-регуляторами апоптоза. При этом происходит либо мутация гена (геномный механизм изменения генетической программы), либо его регуляторная дерепрессия (эпигеномный механизм). В результате указанных изменений протоонкоген, под действием химических канцерогенов, превращается в онкоген. Это и обеспечивает опухолевую трансформацию клетки. И хотя такая клетка ещё не имеет опухолевого фенотипа, процесс инициации уже необратим. Иницированная клетка становится иммортализованной (бессмертной, от англ. immortality вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50). - Фаза промоции. Промоторы воздействуют на иницированные клетки, но при этом сами не обладают онкогенностью. Более того, опухоли не развиваются, если промотор используют до инициатора. Это говорит о том, что промотор, в отличие от инициатора, вызывает изменения, которые непосредственно не ведут к повреждению ДНК и являются обратимыми. Процесс промоции индуцируют различные канцерогенные агенты, а также клеточные факторы роста. На этапе промоции: осуществляется экспрессия онкогена. Молекулярные мишени химических канцерогенов. Поскольку злокачественные опухоли развиваются в результате накопления мутаций, неудивительно, что большинство канцерогенных химических веществ являются мутагенными. ДНК служит основной мишенью химических канцерогенов, но при этом нет одного уникального вида повреждения в результате инициации. Любой ген может стать объектом для канцерогенных химических веществ, но обычно мутации происходят в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, таких как RAS и p53, представляющих собой важнейшие мишени химических канцерогенов. - Фаза прогрессии опухоли. Происходит неограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой, формируется новообразование. Неустраненные повреждения ДНК — это начало процесса инициации. Для того чтобы повреждение матричной ДНК стало постоянным, ДНК должна быть реплицирована. Для этого клетки, подверженные канцерогенному воздействию, обязаны хотя бы раз пройти через митотический цикл (пролиферацию). Сами по себе потенциально канцерогенные вещества не вызывают опухолевого роста. В связи с этим их называют проканцерогенами, или преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами.;

4. Онковирусы. Особенности патогенеза при вирусном канцерогенезе.
5. Опухолевая прогрессия и формирование атипизма роста, обмена, структуры, функций опухолевых клеток.
6. Механизмы противоопухолевой защиты организма.
7. Причины неэффективности иммунного надзора при опухолевых заболеваниях.
8. Механизмы инфильтрирующего роста и метастазирования опухоли.
9. Сосудистая диссеминация опухолевых клеток.
10. Основные принципы профилактики и лечения новообразований. Персонализированная диагностика и терапия в онкологии.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. СТАДИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:
 - 1) компенсация и декомпенсация;
 - 2) инициация и стабилизация;
 - 3) дифференцировка и пролиферация;
 - 4) инициация и промоция;
 - 5) транслокация и трансформация;
2. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОНКОГЕНОВ В НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:
 - 1) мутации;
 - 2) иммунологическое распознавание;
 - 3) апоптоз;
 - 4) нарушение митоза;
 - 5) метастазирование;
3. ЧТО ТАКОЕ ОНКОБЕЛКИ:
 - 1) белки, тормозящие опухолевую прогрессию;
 - 2) белки, блокирующие клеточное дыхание;
 - 3) белки, угнетающие гликолиз;
 - 4) белки, обуславливающие опухолевую трансформацию нормальной клетки;
 - 5) белки, угнетающие липолиз;
4. КАКИЕ ФАКТОРЫ НАПРАВЛЕННЫ НА УНИЧТОЖЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗМЕ:
 - 1) белки, блокирующие клеточное дыхание;
 - 2) Т-лимфоциты регуляторы;
 - 3) фибриновая пленка на поверхности опухолевых клеток;
 - 4) Т-лимфоциты киллеры;
 - 5) блокирующие антитела;

5. ФАКТОРЫ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК:

- 1) Ca²⁺;
- 2) факторы роста;
- 3) снижение поверхностного натяжения клеток;
- 4) кейлоны;
- 5) цГМФ;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Женщина 44 лет, обнаружила у себя в подмышечной впадине безболезненные округлые образования, которые появились, по ее мнению, в течение последнего месяца. При осмотре выявляется подмышечная лимфоаденопатия, узлы плотные, безболезненные.

Вопрос 1: Какой диагноз, по Вашему мнению, наиболее вероятен у данной пациентки?;

Вопрос 2: Каковы биохимические особенности злокачественной опухоли?;

Вопрос 3: На что указывает отсутствие болезненности при пальпации лимфоузлов?;

Вопрос 4: Каковы механизмы метастазирования опухоли?;

- 1) Злокачественная опухоль (карцинома) молочной железы;
- 2) Основные биохимические особенности злокачественных клеток: "ловушка для глюкозы", энергетический атипизм, унификация изоферментного спектра, резко преобладают анаболические процессы над катаболическими, нарушение процессов переаминирования и дезаминирования аминокислот;
- 3) Отсутствие воспаления;
- 4) Небольшая субпопуляция клеток опухоли имеет все мутации, необходимые для метастазирования;

2. Мужчина 22 лет, предъявляет жалобы на пигментное пятно в области предплечья, которое увеличилось в размерах и приобрело неравномерную окраску за последние 4 месяца. Физикальное обследование показало: ассиметричное образование размером 0,5 × 1,2 см, цвет от черного до коричневого с неровной границей. Образец эксцизионной биопсии выявил скопление плеоморфных пигментированных клеток, которые проникают в ретикулярную дерму. Из семейного анамнеза известно, что дядя и дед пациента по материнской линии умерли от подобной опухоли.

Вопрос 1: Какой диагноз наиболее вероятен в данном случае?;

Вопрос 2: Мутация какого гена вероятнее всего передается по наследству в данной семье? Ответ обоснуйте.;

Вопрос 3: . Что такое гены-супрессоры опухоли? Приведите примеры и объясните механизмы действия подобных генов.;

Вопрос 4: Что такое инвазивный рост опухоли?;

- 1) злокачественная меланома;
- 2) одного из нескольких генов-супрессоров опухолей;
- 3) Продукты генов-супрессоров опухолей тормозят пролиферацию клеток;
- 4) Метастатический каскад можно подразделить на две фазы: (1) инвазии в ВКМ; (2) распространение опухолевых клеток по сосудам и колонизация.;

3. 76-летний мужчина предъявил жалобы на боль в животе в течение года. При физикальном обследовании в эпигастральной области обнаружено плотное образование. КТ брюшной полости выявило опухоль размером 10 см в теле поджелудочной железы. Образец тонкоигольной биопсии опухоли выявил умеренно дифференцированную аденокарциному. Мутационный анализ клеток карциномы показал инактивацию циклиннезависимого ингибитора киназы с потерей функции ингибирования деления.

Вопрос 1: Мутации каких генов, вероятнее всего, привели к потере функций ингибирования деления в данной опухоли?;

Вопрос 2: Какие пути, регулируемые этими генами, изменены в данном типе опухоли?;

Вопрос 3: Можно ли предположить мутации в семействе генов BCL2? Ответ обоснуйте.;

Вопрос 4: Объясните, что такое таргетные препараты, механизм их действия?;

- 1) TGF-β ингибирует пролиферацию клеток за счет активации генов, ингибирующих деление, таких как CDKIs;
- 2) TGF-β;
- 3) Апоптоз;
- 4) Таргетные препараты целенаправленно воздействуют на клетки опухоли через белки, участвующие в передаче клеточных сигналов. В результате, они нарушают формирование патологической сети сосудов в опухоли и метастатических очагах, а также подавляют рост и размножение опухолевых клеток.;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А.

К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.
Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 5. Патология обмена веществ.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): одной из патологий углеводного обмена является сахарный диабет. С ростом населения городов и развитием цивилизации случаи сахарного диабета из года в год учащаются, в настоящее время на планете насчитывается около 70 миллионов больных сахарным диабетом. Уровень заболеваемости среди городского населения в три раза выше, чем среди сельского. Острые и хронические осложнения сахарного диабета являются причиной инвалидизации пациентов, резкого снижения уровня качества жизни. Поэтому важно сформировать правильное представление об его этиологии, патогенезе, принципах лечения и профилактики. В последние годы увеличивается частота встречаемости патологий липидного обмена. За последнее десятилетие число таких больных в мире увеличилось почти в два раза и по оценке специалистов в ближайшее время их количество составит 300 млн человек. Ожирением страдает более трети взрослого населения в России. Помимо этого, с каждым годом увеличивается число молодых людей, страдающих ожирением, снижается общая продолжительность жизни населения земного шара в связи с тяжёлыми заболеваниями, сопутствующими ожирению (сахарный диабет, гипертония, атеросклероз). ВОЗ признала ожирение хроническим заболеванием. Существует также повышенный риск инсульта, а риск гангрены нижних конечностей на фоне атеросклероза возрастает в 100 раз. В связи с ростом населения Земного шара с каждым годом всё более актуальной становится проблема правильного и здорового питания людей, сбалансированного как по составу, так и по калорийности. В условиях социального неблагополучия одной из самых острых проблем современности является голодание. В рамках данной темы раскрывается патогенез нарушений функций всех органов и систем организма при различных видах голодания.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, патофизиологические методы исследования: эксперимент на живых объектах, клиническая патофизиология, метод физического и математического моделирования, теоретическая разработка философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии., **уметь** пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинко-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Углеводный обмен

Углеводы - обязательный и наиболее значительный компонент пищи. В сутки человек потребляет 400-600 г различных углеводов. Как важный компонент клеток и межклеточного вещества, углеводы входят в состав структурных белков (например, гликопротеинов), гликолипидов, гликозаминогликанов и др.

Типовые формы нарушений углеводного обмена: гипогликемии, гипергликемии, гликогенозы, гексоз- и петоземии, агликогенозы.

Гипогликемии - состояния, характеризующиеся снижением уровня глюкозы плазмы крови ниже нормы (в норме 3,58 - 6,05 ммоль/л). Возникают при патологии печени, почек, длительной значительной физической нагрузке, расстройствах пищеварения в кишечнике, эндокринопатиях, углеводном голодании.

Возможные последствия гипогликемии: гипогликемическая реакция (острое снижение концентрации глюкозы до 4,0-3,6 ммоль/л), гипогликемический синдром (острое снижение концентрации глюкозы до 3,3-2,5 ммоль/л), гипогликемическая кома (острое снижение концентрации глюкозы до 2,5-1,5 ммоль/л).

Гипергликемии - состояния, характеризующиеся увеличением уровня глюкозы плазмы крови выше нормы (более 6,05 ммоль/л натощак). Возникают при эндокринопатиях, неврологических и психогенных расстройствах, переизбытке, патологиях печени.

Возможные последствия гипергликемии: гипергликемический синдром (стойкое повышение концентрации глюкозы до 10,5-11,5 ммоль/л), гипергликемическая кома (повышение концентрации глюкозы до 22,5-28,0 ммоль/л и более, потеря сознания).

Сахарный диабет - группа метаболических заболеваний, выделенная на основе общего признака — гипергликемии. Гипергликемия возникает в результате нарушений секреции инсулина или его действия в

периферических тканях, часто эти процессы сочетаются. Хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические нарушения могут сопровождаться вторичными повреждениями различных органов, особенно почек, глаз, нервной системы и кровеносных сосудов.

Первичные формы СД:

- СД типа 1 (аутоиммунное заболевание, характеризующиеся повреждением β -клеток поджелудочной железы и приводящим к абсолютному дефициту инсулина);
- СД типа 2 (возникает в результате сочетания резистентности периферических тканей к действию инсулина и дисфункции β -клеток поджелудочной железы, что приводит к относительному дефициту инсулина)

Признак	СД 1 тип	СД 2 тип
Этиология	* деструкция островковой ткани поджелудочной железы *АТ и сенсibilизированные лимфоциты разрушающие β -клетки островков Лангерганса * острый или хронический панкреатит * удаление поджелудочной железы	* уменьшение числа рецепторов к инсулину * разрушение или блокада инсулиновых рецепторов АТ *пострецепторный блок эффектов инсулина *повышение зависимости β -клеток от стимуляторов продукции инсулина
Возраст к началу заболевания	чаще до 20 лет	чаще после 30 лет
Течение	нестабильное, склонное к кетоацидозу и кетоацидотической коме	относительно стабильное, кетоацидоз редко, чаще на фоне стресса
Характерные осложнения	характерно развитие кетоацидоза. микроангиопатии развиваются через 5-10 лет от начала заболевания	через 2-5 лет от начала заболевания характерны микроангиопатии и макроангиопатии
Наследственная предрасположенность	незначительная частота у родственников первой степени родства	высокое «семейное распространение»
Принципы лечения	диета + инсулин	основное лечение – диета, часто с гипогликемизирующими ЛС, иногда применение инсулина

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1

Как при большинстве аутоиммунных заболеваний, в патогенезе СД типа 1 основную роль играют генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды.

Установлена эпидемиологическая взаимосвязь между СД типа 1 и эпидемическим паротитом, краснухой, а также инфекциями, вызванными вирусом Коксаки В и цитомегаловирусом.

Роль вирусов в развитии аутоиммунной реакции можно объяснить тремя различными механизмами. Первый заключается в неспецифическом поражении, при котором вирусы индуцируют повреждение клеток островков Лангерганса и воспаление, приводящее к высвобождению отдельных β -клеточных антигенов и активации аутореактивных Т-клеток. Второй механизм заключается в выработке вирусами белков, которые имитируют β -клеточные антигены. Имунная реакция организма на вирусные белки повреждает и собственную ткань (молекулярная мимикрия). Третий механизм: вирусные инфекции, перенесенные в раннем возрасте (провоцирующий вирус), могут персистировать в некоторых тканях и вызывать в дальнейшем реинфекцию с высвобождением вируса (преципитирующий вирус), несущего антигенные детерминанты. Это приводит к иммунному ответу против инфицированных клеток островков Лангерганса. Этот третий механизм, также известный как вирусное дежавю, объясняет временной разрыв между перенесенной инфекцией и началом СД.

Несмотря на то что СД типа 1 часто манифестирует внезапно, аутоиммунный процесс до появления первых симптомов заболевания обычно идет в течение многих лет и сопровождается прогрессирующим снижением запасов инсулина. Классические проявления заболевания (гипергликемия и кетоз) наблюдаются на поздних стадиях болезни, когда разрушено > 90% β -клеток.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

СД типа 2 является классическим примером мультифакториальной комплексной болезни. В его развитии играют существенную роль такие факторы, как малоподвижный образ жизни и особенности диеты, поскольку установлена взаимосвязь заболевания с ожирением. Также в патогенезе участвуют и генетические факторы, поскольку уровень конкордантности данного заболевания среди монозиготных близнецов варьирует от 35 до 60% (среди дизиготных близнецов он меньше в 2 раза). Такая конкордантность даже выше, чем при СД типа 1, что указывает на большую роль генетического компонента в патогенезе СД типа 2. Кроме того, риск развития СД типа 2 у потомков

повышается более чем в 2 раза, если оба родителя страдают этим заболеванием. Полимофизмы генов, связанных с функцией β -клеток и секрецией инсулина, определяют повышенный риск развития СД типа 2. Однако в отличие от СД типа 1 СД типа 2 не связан с генами, участвующими в обеспечении иммунной толерантности и регуляции (HLA, CTLA4 и т.д.), и не имеет аутоиммунной основы.

Характерными для СД типа 2 метаболическими нарушениями являются: 1) снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность); 2) дисфункция β -клеток, которая проявляется неадекватной секрецией инсулина на фоне инсулинорезистентности и гипергликемии. Инсулинорезистентность предшествует развитию гипергликемии и обычно на ранних стадиях СД сопровождается компенсаторной гиперфункцией β -клеток и гиперинсулинемией.

Инсулинорезистентность — это нарушение реакции тканей-мишеней на инсулин, которое приводит к снижению поглощения глюкозы мышцами, уменьшению гликолиза и окисления жирных кислот в печени, а также нарушению подавления глюконеогенеза в печени. Самой важной причиной инсулинорезистентности является ожирение. Эпидемиологическая взаимосвязь ожирения с СД типа 2 была установлена много лет назад, при этом особое значение имеет висцеральный тип ожирения (80%). Ожирение оказывает сильное влияние на чувствительность тканей к инсулину и, как следствие, на системный гомеостаз глюкозы. Инсулинорезистентность отмечается даже тогда, когда ожирение не сопровождается гипергликемией, что свидетельствует о фундаментальных нарушениях передачи сигнала инсулина при избытке липидов. Риск развития СД повышается по мере увеличения индекса массы тела. При инсулинорезистентности важно не только абсолютное количество жира в организме, но также характер его распределения: абдоминальное (центральное) ожирение в большей степени ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, чем висцеральное (периферическое, т.е. в ягодичной области и подкожное).

Ожирение может снижать резистентность к инсулину различным образом:

Перекрестный анализ показал наличие отрицательной корреляции между уровнем ненасыщенных жирных кислот в плазме крови натощак и чувствительностью к инсулину. При ожирении в мышечной ткани и ткани печени часто значительно повышен уровень внутриклеточных триглицеридов, предположительно из-за большого количества циркулирующих ненасыщенных жирных кислот и отложения их в этих тканях. Висцеральная жировая ткань более «липолитическая», чем подкожная, что объясняет больший вред такого типа распределения жира. Избыточное количество внутриклеточных ненасыщенных жирных кислот перегружает пути их окисления, что приводит к накоплению в цитоплазме промежуточных продуктов обмена — диацилглицерола и церамида, что приводит к аномальному фосфорилированию серина в молекулах инсулинового рецептора и ослабляет передачу сигнала инсулина. При своем избытке свободные жирные кислоты конкурируют с глюкозой в качестве субстрата окисления, что подавляет гликолитические ферменты по механизму обратной связи и усугубляет имеющийся дисбаланс глюкозы.

Установлено, что жировая ткань является не только пассивным депо липидов, но и эндокринным органом, продуцирующим гормоны в ответ на изменения метаболического состояния.

Идентифицированы различные белки, секретируемые жировой тканью в кровь, обозначаемые термином «адипокины» (жировые цитокины). Есть прогипергликемические адипокины, например резистин, ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), и антигипергликемические адипокины — лептин и адипонектин. Лептин и адипонектин усиливают чувствительность к инсулину путем непосредственного повышения активности АМФ-активируемой протеинкиназы — фермента, способствующего окислению жирных кислот в печени и скелетных мышцах. При ожирении уровень адипонектина снижается, что способствует развитию инсулинорезистентности.

Жировая ткань также секретирует различные провоспалительные цитокины типа TNF, IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (привлекает макрофаги к местам отложения жира). Эксперименты показали, что снижение уровня провоспалительных цитокинов повышает чувствительность к инсулину. Эти цитокины индуцируют инсулинорезистентность, усиливая клеточный стресс, что в конечном итоге приводит к активации многочисленных сигнальных каскадов, препятствующих действию инсулина в периферических тканях.

При СД типа 2 β -клетки со временем исчерпывают свои возможности адаптироваться к длительной инсулинорезистентности периферических тканей. На ранних стадиях инсулинорезистентности, как и при ожирении, секреция инсулина в ответ на любой уровень глюкозы усиливается гораздо больше, чем в норме. Такая гиперинсулинемия является компенсаторным ответом организма на инсулинорезистентность периферических тканей и часто годами поддерживает нормальный уровень глюкозы в плазме крови. После истощения компенсаторных возможностей β -клеток развивается прогрессирующая гипергликемия.

Вторичные формы СД возникают вследствие:

- Заболеваний, повреждающих ткань поджелудочной железы (например, панкреатита)
- Других болезней эндокринной системы (например, семейный полиэндокринного адематоза)

- Воздействий на поджелудочную железу химических или физических агентов.

Осложнения СД:

- Острые (диабетический кетоацидоз, ацидотическая кома, гиперосмолярная кома)
- Хронические (ангиопатии, снижение активности факторов ИБН, невропатии, энцефалопатии, ретинопатии, нефропатии).

ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Длительно существующий СД любого типа характеризуется развитием серьезных осложнений, обусловленных поражением артерий мышечного типа крупного и среднего калибра (макроангиопатией), а также дисфункцией капилляров в органах-мишенях (микроангиопатией). Макроангиопатия у лиц с СД приводит к быстропрогрессирующему атеросклерозу с высоким риском развития инфаркта миокарда, инсульта и гангрены нижних конечностей. Микроангиопатия сильнее всего проявляется в сетчатке, почках и периферических нервах, приводя к диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии соответственно.

Патогенез осложнений СД многофакторный, однако ключевую роль, вероятно, играет персистирующая гипергликемия («глюкотоксичность»). Ведущая роль в профилактике поздних осложнений СД принадлежит контролю уровня глюкозы в крови. Гликемический контроль осуществляют, определяя уровень гликозилированного гемоглобина — HbA1c, который образуется в результате не опосредованного ферментами ковалентного присоединения остатка глюкозы к гемоглобину в эритроцитах. HbA1c обеспечивает гликемический контроль на протяжении всей жизни эритроцитов (120 дней), и его уровень в течение суток изменяется минимально. HbA1c у пациентов с СД должен оставаться на уровне менее 7%.

Конечные продукты гликирования (AGE) образуются в результате не опосредованных ферментами реакций между внутриклеточными предшественниками бикарбонатов, которые являются производными глюкозы (глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон), и аминоклассами внутри- и внеклеточных белков.

Скорость образования AGE при гипергликемии значительно повышается. AGE связываются со специфическим рецептором RAGE, который экспрессируется на клетках воспаления (макрофагах и Т-лимфоцитах), эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Отрицательное влияние сигнала AGE и RAGE на сосудистую систему заключается в: 1) выделении провоспалительных цитокинов и факторов роста из макрофагов интимы; 2) образовании активных форм кислорода в эндотелиальных клетках; 3) усилении воздействия прокоагулянтов на эндотелиальные клетки и макрофаги; 4) усилении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и увеличении синтеза основного вещества соединительной ткани. В капиллярах, включая капилляры почечных клубочков, белки плазмы, например альбумин, связываются с гликозилированной базальной мембраной, в результате происходит ее утолщение, что является характерным признаком диабетической микроангиопатии.

Гликогенозы - типовая форма патологии углеводного обмена наследственного или врожденного генеза, характеризующаяся накоплением избытка гликогена в клетках, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма. Почти все гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу, и развиваются вследствие мутации генов, кодирующих синтез ферментов расщепления гликогена, что приводит к отсутствию или низкой активности ферментов гликогенолиза.

Липидный обмен

Липиды - разнообразные по химическому составу вещества - комплекс сложных эфиров и ВЖК. Липиды не растворимы в воде, но растворяются в органических растворителях. Потребность человека в жирах 80-100 г в сутки.

Функции липидов: структурная (основа клеточных мембран), регуляторная (регулируют проницаемость мембран, их коллоидное состояние и текучесть, активность липидозависимых ферментов, мембранных рецепторов), энергообеспечивающая (липиды являются одним из главных источников энергии для поперечнополосатой мускулатуры, печени, почек и дополнительным источником энергии для нервной ткани).

Типовые формы патологии липидного обмена: в зависимости от уровня нарушения (расстройства переваривания и всасывания, нарушение трансмембранного переноса, расстройство метаболизма липидов в тканях), в зависимости от клинических проявлений (ожирение, истощение, дислипотеинемии, липодистрофии, липидозы).

Ожирение.

Нормальное содержание жировой ткани у мужчин 15-20% массы тела, у женщин 20-30%.

Ожирение - избыточное (патологическое) накопление жира в организме в виде триглицеридов. При этом масса тела увеличивается более чем на 20-30%.

Виды ожирения: по увеличению массы тела (1 степень - ИМТ 25-29,9, 2 степень - ИМТ 30-39,9, 3 степень - ИМТ более 40.), по преимущественной локализации жировой ткани (общее, местное: мужской тип - накопление жира в области живота, женский тип - избыток подкожного жира преимущественно в области бёдер и ягодиц), по преимущественному увеличению числа или размеров адипоцитов (гипертрофическое, гиперпластическое, смешанное), по происхождению (первичное - гипоталамическое, вторичное - симптоматическое).

Нейрогенные механизмы ожирения:

- центрогенный - расстройства психики
- гипоталамический - повреждение нейронов гипоталамуса

Эндокринные механизмы ожирения:

- лептиновый - абсолютная или относительная лептиновая недостаточность
- гипотиреоидный - недостаточность эффектов тиреоидных гормонов
- надпочечниковый - избыток эффектов глюкокортикоидов
- инсулиновый - увеличение числа и/или гиперсенситизация рецепторов инсулина

Истощение.

Истощение и кахексия - патологическое снижение массы жировой ткани ниже нормы.

Экзогенные причины: вынужденное или осознанное голодание, низкая калорийность пищи, не восполняющая энергозатрат организма.

Эндогенные причины: первичные - гипоталамические, вторичные - симптоматические.

Первичные эндогенные формы истощения и кахексии: гипоталамическая, кахектиновая, анорексическая.

Основные причины вторичного эндогенного истощения и кахексии: мальабсорбция, рост новообразований, гипоинсулинизм, гипокортицизм, недостаток эффектов гормонов тимуса.

Липодистрофии - состояния, характеризующиеся генерализованной или локальной утратой жировой ткани, реже - избыточным её накоплением в подкожной клетчатке.

Липидозы - типовая форма нарушений липидного обмена, проявляющаяся расстройствами метаболизма разных липидов (сфинголипидозы, ганглиозидозы, муколипидозы, адренолейкодистрофии, лейкодистрофии, липофусцинозы, церебросидозы) в клетках (паренхиматозные липидозы), жировой клетчатке (ожирение, истощение) или стенках артериальных сосудов (атеросклероз, артериосклероз).

Дислиппротеинемии - состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП. Характер течения определяется наследственными свойствами организма; факторами внешней среды; наличием сопутствующих заболеваний.

Виды липопротеинов в зависимости от их атерогенности: атерогенные (очень низкой плотности - ЛПОНП, низкой плотности - ЛПНП, промежуточной плотности - ЛППП), антиатерогенные (высокой плотности - ЛПВП).

Гиперлиппротеинемии - расстройство образования, транспорта и обмена ЛП и проявляющееся стойким повышением в плазме крови содержания холестерина и/или триглицеридов.

Гиполиппротеинемии и алипопротеинемии - состояния, характеризующиеся расстройством образования, транспорта и обмена ЛП и проявляющиеся стойким снижением их уровня в плазме крови или полным их отсутствием.

Атеросклероз - прогрессирующие изменения преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типа, заключающиеся в избыточном накоплении ЛП и других компонентов крови, в реактивном образовании фиброзной ткани и происходящих в ней комплексных изменений.

Атеросклероз характеризуется поражениями интимы — атеросклеротическими, или атероматозными, бляшками (атеромами), выступающими в просвет сосуда. Атеросклеротические бляшки могут не только механически препятствовать кровотоку и разрываться, приводя к тромбозу сосудов, а также ослабляют медию стенки сосуда, тем самым создавая условия для образования аневризм.

Формы атеросклероза: атероматозная (поражение артерий эластического и мышечно-эластического типа), неатероматозные (локальная кальцификация стенок артерий мышечного типа, артериолосклероз – дегенерация, гиалиноз, склероз стенок артериол и мелких артерий).

Стадии атерогенеза: жировой полоски, фиброзной бляшки и комплексных нарушений.

Патогенез атеросклероза представляет собой хроническую воспалительную реакцию и процесс заживления артериальной стенки в ответ на повреждение эндотелия. Поражение прогрессирует в результате взаимодействия модифицированных липопротеинов, макрофагов моноцитарного происхождения и Т-лимфоцитов с нормальными клеточными компонентами артериальной стенки. Можно выделить следующие патогенетические процессы:

- хроническое повреждение (дисфункция) эндотелия приводит к повышенной сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов и тромбозу;
- накопление липопротеинов (в основном ЛПНП и их окисленных форм) в стенке сосудов;
- адгезия моноцитов к эндотелию с их последующей миграцией и трансформацией в макрофаги и пенистые клетки;
- адгезия тромбоцитов;
- высвобождение факторов активированными тромбоцитами, макрофагами и клетками сосудистой стенки, включая миграцию гладкомышечных клеток либо из меди сосудистой стенки, либо из циркулирующих клеток-предшественников;
- пролиферация гладкомышечных клеток и образование ВКМ;
- накопление липидов как вне, так и внутри клеток (макрофагов и гладкомышечных клеток).

В основе атеросклероза лежит дисфункция эндотелия, а не утрата его вследствие любого типа повреждения (путем механического сдвигания, под влиянием гемодинамических сил, отложения иммунных комплексов, облучения или химических веществ), когда происходит лишь утолщение интимы. Ранние повреждения стенки сосуда в случае богатой липидами диеты и других факторов риска появляются в участках морфологически интактного эндотелия, но с нарушенной функцией. Такой эндотелиальный слой имеет повышенную проницаемость, усиленную адгезию лейкоцитов и измененную экспрессию генов.

Гемодинамические нарушения. Значение гемодинамических нарушений в патогенезе атерогенеза иллюстрирует факт, что бляшки имеют тенденцию локализоваться в устьях артерий крупного калибра, участках ветвления артерий и вдоль задней стенки брюшной аорты. Исследования *in vitro* показали, что нетурбулентный ламинарный кровоток в нормальной сосудистой сети индуцирует гены, продукты которых (например, антиоксидантная супероксиддисмутаза) защищают от атеросклероза.

Причастность гиперхолестеринемии к атерогенезу доказывают следующие данные: преобладающими липидами в атеросклеротических бляшках являются холестерин и его эфиры; генетические дефекты захвата и метаболизма липопротеинов, обуславливающие липопротеинемии, ассоциируются с ранним атеросклерозом; другие генетические или приобретенные заболевания (например, сахарный диабет, гипотиреоз), вызывающие гиперхолестеринемии, способны стать причиной раннего атеросклероза; эпидемиологический анализ показал корреляцию между тяжестью атеросклероза и уровнем общего холестерина или ЛПНП в плазме; снижение уровня холестерина в сыворотке при соответствующей диете или на фоне приема лекарственных средств замедляет скорость прогрессирования атеросклероза, вызывает регрессию некоторых бляшек и снижает риск сердечнососудистых осложнений.

Хроническая гиперлипидемия, особенно гиперхолестеринемия, может непосредственно нарушать функцию эндотелиальных клеток, повышая местную продукцию свободных радикалов кислорода, называемых активными формами кислорода (АФК). АФК способны повреждать ткани за счет ускоренного распада оксида азота, что снижает его вазодилаторную активность. При хронической гиперлипидемии липопротеины накапливаются в интимае. Эти липиды окисляются под действием АФК, продуцируемых макрофагами или эндотелиальными клетками местно. Окисленные ЛПНП поглощаются макрофагами с помощью сквенджер-рецепторов, отличающихся от рецепторов ЛПНП, и накапливаются в фагоцитах (пенистых клетках). Кроме того, окисленные ЛПНП стимулируют высвобождение факторов роста, цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками и макрофагами, что усиливает миграцию моноцитов в поврежденные участки. Наконец, окисленные ЛПНП цитотоксичны для эндотелиальных и гладкомышечных клеток и способны индуцировать дисфункцию эндотелия. На роль окисленных ЛПНП в атерогенезе указывает факт их накопления в макрофагах на всех стадиях формирования атеросклеротических бляшек.

Воспаление. Процесс воспаления способствует инициации, прогрессированию и развитию осложнений атеросклероза. В норме сосудистая стенка не адгезирует воспалительные клетки, но уже на ранних стадиях атерогенеза артериальные эндотелиальные клетки с нарушенной функцией экспрессируют молекулы, стимулирующие адгезию лейкоцитов. В частности, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1) обеспечивает адгезию моноцитов и Т-клеток к эндотелию. После этого они мигрируют в интиму под влиянием местноподуцируемых хемокинов. Моноциты трансформируются в макрофаги и с высокой avidностью поглощают липопротеины, включая ЛПНП. Миграция и дифференцировка моноцитов в макрофаги (и в конечном итоге в пенные клетки) теоретически носит протективный характер, поскольку эти клетки удаляют потенциально болезнетворные липидные частицы. Однако окисленные ЛПНП стимулируют активацию макрофагов и продукцию цитокинов (например, TNF). Это еще больше повышает адгезию лейкоцитов и продукцию хемокинов (например, моноцитного хемоаттрактантного белка 1), что дает стимул для миграции дополнительного количества мононуклеарных воспалительных клеток. Активированные макрофаги продуцируют также реактивные метаболиты кислорода, усиливающие окисление ЛПНП, и секретируют факторы роста, индуцирующие пролиферацию гладкомышечных клеток. Т-лимфоциты, привлеченные в интиму, взаимодействуют с макрофагами и поддерживают хроническую воспалительную реакцию. Вследствие хронического воспаления активированные лейкоциты и клетки сосудистой стенки высвобождают факторы роста, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез ВКМ. Проллиферация гладкомышечных клеток и формирование ВКМ превращают жировые полоски (наиболее ранняя стадия поражения) в зрелую атеросклеротическую бляшку и способствуют ее увеличению). Мигрировавшие гладкомышечные клетки синтезируют ВКМ (в т.ч. коллаген), стабилизирующий атеросклеротические бляшки, но активированные воспалительные клетки в атеросклеротической бляшке могут вызвать апоптоз гладкомышечных клеток интимы, а также повысить катаболизм ВКМ, приводя к нестабильности бляшек.

Осложнения атеросклероза:

- кальцификация, атерокальциноз; трещины в крышке фиброатеромы, образование пристеночного тромба, угроза эмболии; разрыв стенок новообразованных микрососудов по периметру атеромы, что может привести к кровоизлияниям в стенку артерии, пристеночным и интрамуральным тромбам.

Клинические осложнения: инфаркты органов, кровоизлияния и кровотечения, ишемия органов и тканей.

Белковый обмен

Построенные из аминокислотных остатков молекулы пептидов и полипептидов, а также макромолекулы белка и их комплексы выполняют в организме такие важные функции, как регуляторная (например, в качестве гормонов), рецепторная (необходимый компонент рецепторных структур), каталитическая (ферменты), структурная и др.

Баланс азота - интегральный показатель общего уровня белкового обмена - суточная разница между поступающим в организм азотом и выделенным.

- Нулевой (количество поступающего и выводящегося азота совпадает)

- Положительный (поступает азота больше, чем выводится), возможен в норме (при регенерации тканей или беременности) и при патологии (при гиперпродукции СТГ или полицитемии).

- Отрицательный (поступает меньше, чем выводится) наблюдается при голодании, стресс-реакциях, тяжёлом течении СД, гиперкортицизме.

Типовые нарушения белкового обмена:

* Несоответствие поступления белка в организм потребностям

* Нарушение расщепления белка в желудочно-кишечном тракте

* Нарушение содержания белков в плазме крови

* Нарушение трансмембранного переноса аминокислот

* Расстройство метаболизма аминокислот

* Расстройство конечных этапов катаболизма белков

Виды несоответствие количества и состава белка потребностям организма:

* Недостаточное поступление белка - основная причина - голодание.

* Избыточное поступление белка – переизбыток, несбалансированная диета, активация протеосинтеза.

* Нарушение аминокислотного состава потребляемого белка.

Недостаток отдельных незаменимых аминокислот приводит к появлению сходных общих проявлений: отрицательный азотистый баланс вследствие усиления катаболизма эндогенных белков для компенсации недостатка дефицитной аминокислоты, замедление роста и нарушение развития детей, снижение регенераторной активности тканей и органов, уменьшение массы тела, снижение аппетита и усвоения белка пищи.

Общие проявления избытка отдельных аминокислот: нарушение вкуса, снижение аппетита, уменьшение массы тела, расстройство обмена других аминокислот, нарушение функций органов и тканей.

Расстройства пищеварения в желудке и кишечнике:

* Нарушение расщепления белка в желудке (гипоацидные состояния – атрофия слизистой, снижение содержания и/или активности пепсина, резекция части желудка);

* Нарушение переваривания белка в тонкой кишке (например, синдром мальабсорбции)

Нарушение трансмембранного переноса аминокислот: по причине мембранопатий различного генеза (синдром Фанкони, цистинурия, цистиноз нефропатический, отравления солями тяжёлых металлов, эндотоксинемии).

Расстройства метаболизма аминокислот: первичные: фенилкетонурия, тирозинопатии, алкаптонурия, ацидемия изовалериановая, лейциноз, гомоцистинурия.

Типовые нарушения содержания белков в плазме крови:

гиперпротеинемии (гиперсинтетические, гемоконцентрационные), гипопропротеинемии (гипосинтетические, гемоделиционные), парапротеинемии.

Аминоацидурия – повышенное выведение из организма с мочой одной или нескольких аминокислот или наличие в моче промежуточных продуктов их обмена, в норме в ней не встречающихся. Причиной развития аминоацидурии является нарушение интермедиарного обмена или транспорта аминокислот на уровне клеточных мембран почечных канальцев. Различают почечные, предпочечные, смешанные и вторичные аминоацидурии.

В основе почечных аминоацидурий лежат нарушения дезаминирующей функции печени либо генетически обусловленные дефекты обмена аминокислот, протекающие без изменений реабсорбционной функции почек; наблюдаются у детей с: 1. Болезнью Вильсона-Коновалова (наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена меди, характеризующееся ее чрезмерным накоплением в печени, мозге, почках и токсическим действием на внутренние органы). 2. При фенилпировиноградной олигофрении, которая сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, проявляющемуся, в виде нарушения умственного развития. 3. Болезни кленового сиропа (врожденный дефект метаболизма аминокислот, приводящий к появлению в моче большого количества валлина, лейцина, изолейцина и аллоизолейцина, вследствие чего она приобретает запах кленового сиропа).

Почечные аминоацидурии обусловлены наследуемыми по доминантному типу нарушениями процессов обратного всасывания аминокислот в почечных канальцах; проявляются у детей при: 1. Болезни Фанкони (врождённое заболевание, наследуется по аутосомнорецессивному типу; комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната, одно из рахитоподобных заболеваний). 2. Болезни Хартнупа (редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена аминокислот (триптофана, лизина, метионина, глицина) – главного строительного материала для белков и мышечных тканей: причиной данного заболевания является мутация гена, который отвечает за обмен аминокислот, в первую очередь за обмен триптофана). 3. Цистинурии (редкое заболевание, которое сопровождается выделением цистина с мочой, что часто вызывает формирование в почках и мочевыводящих путях камней).

При смешанных аминоацидуриях выводятся не только аминокислоты, уровень которых в крови повышен, но и другие, содержание которых находится в физиологических пределах (пролинурии, цитруллинурии). Вторичные аминоацидурии возникают вследствие токсических воздействий на проксимальный отдел нефрона лизола, меди, свинца, урана, фосфора, щавелевой, яблочной кислот, а также витаминной недостаточности, наблюдаются при рахите.

Лечение проводят индивидуально (в зависимости от конкретного дефекта). Общие принципы: диета с пониженным содержанием белка, обильное питьё, ощелачивание мочи для предупреждения образования камней.

Расстройства финальных процессов катаболизма белка: нарушение образования и выведения мочевины, мочевой кислоты, аммиака, креатинина, индикана.

Диспротеинозы - патологические состояния, характеризующиеся изменением физико-химических свойств белков и расстройством их ферментативной, структурной, рецепторной и информационной функций. По преимущественной локализации патологического процесса различают клеточные (дистрофии) и внеклеточные (амилоидоз, гиалиноз, мукоидное и фибриноидное набухание) диспротеинозы.

Нарушения обмена нуклеиновых кислот характеризуется расстройствами синтеза и деструкции пуриновых (аденин, гуанин, метиладенин, метилгуанин) и пиримидиновых (урацил, Тимин, цитозин, метил- и оксиметилцитозин) оснований.

К расстройствам, сопровождающимся нарушением метаболизма пиримидиновых оснований, относятся оротацидурия, гемолитическая анемия и аминоизобутиратурия вследствие недостаточности 3-гидроксиизобутират дегидрогеназы.

К основным проявлениям, вызванным нарушениями обмена пуриновых оснований, относят подагру, гиперурикемию, синдром Леша-Найена и гипоурикемию.

Гиперурикемия - состояние, проявляющееся повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови и как следствие - в моче.

Подагра - типовая форма патологии пуринового обмена, характеризующаяся хроническим повышением содержания в крови мочевой кислоты, отложением избытка её солей в органах, тканях, суставах, уратной нефропатией, нефро- и уролитиазом.

Патогенез Подагры. Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуринов.

Снижение фильтрации и экскреции мочевой кислоты лежит в основе большинства наблюдений первичной подагры. Синтез пуринов происходит посредством двух сигнальных путей: 1) пути метаболизма *de novo*, когда пурины синтезируются из непуриновых предшественников; 2) патологического пути метаболизма нуклеиновых кислот. В регуляции второго пути участвует фермент гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (HGPRT). Дефицит этого фермента приводит к повышению синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo* и, соответственно, увеличению концентрации мочевой кислоты. Полное отсутствие HGPRT ассоциируется со сцепленным с X-хромосомой синдромом Леш-Найена и характеризуется гиперурикемией, тяжелым неврологическим дефицитом, нарушением умственного развития и подагрическим артритом. Менее выраженный дефицит HGPRT может вызвать гиперурикемию, подагрический артрит и незначительный неврологический дефицит. Дефицит и полное отсутствие HGPRT достаточно редки.

Переходу бессимптомной гиперурикемии в подагру способствуют многие факторы, среди которых:

возраст пациента и длительность гиперурикемии. Подагра редко развивается, если гиперурикемия длится менее 20-30 лет; *генетическая предрасположенность.* Помимо полного отсутствия HGPRT подагра ассоциируется со многими наследственными изменениями и передается из поколения в поколение; *тяжелая алкогольная зависимость,* увеличивающая риск приступов подагры; *ожирение,* которое повышает риск развития бессимптомной подагры; некоторые *лекарственные средства* (например, тиазиды), снижающие экскрецию уратов, что повышает вероятность развития подагры; *отравление свинцом.*

Центральным звеном патогенеза подагры является отложение в полости сустава кристаллов моновалентных уратов. Растворимость моновалентных уратов в суставной жидкости зависит от температуры (при более низкой температуре растворимость моновалентных уратов ниже) и концентрации ионов и мочевой кислоты внутри сосудов. Кристаллизация зависит от наличия ядрообразующих агентов, например растворимых волокон коллагена, хондроитина сульфата, протеогликанов, фрагментов хряща и других веществ. Поскольку суставная жидкость хуже растворяет мочевую кислоту, чем плазма, уровень уратов в суставной жидкости повышается быстрее, чем в плазме, особенно в периферических суставах (лодыжек и пальцев), где температура обычно ~ 20°C. На фоне длительной гиперурикемии в синовии и суставном хряще формируются кристаллы уратов и микротофусы. В результате, кристаллы попадают в синовиальную жидкость и запускается каскад острой воспалительной реакции, обуславливающей клинику подагрического артрита. Макрофаги фагоцитируют кристаллы моновалентных уратов и активируют протеазу каспазы 1. Каспаза 1 активирует ряд цитокинов, наиболее значимые из них — IL-1 и IL-18. IL-1 индуцирует экспрессию молекул адгезии и синтез нейтрофильных хемокинов. Нейтрофилы в синовии высвобождают свободные радикалы, лейкотриены (лейкотриен B4) и лизосомные ферменты. Так идет развитие острого подагрического артрита, симптомы которого исчезают через несколько дней или недель.

Повторяющиеся приступы острого подагрического артрита приводят к хронизации процесса и формированию

тофусов в воспаленной синовии и окружающей сустав ткани или где-либо еще. Через некоторое время поражается хрящ и нарушается функция сустава.

Гипоурикемия - снижение концентрации мочевой кислоты в крови ниже нормы.

5. Вопросы по теме занятия

1. Нарушение энергетического обмена. Факторы, влияющие на энергетический обмен, их особенности.
2. Нарушения углеводного обмена. Нарушения всасывания углеводов в пищеварительном тракте; процессов синтеза, депонирования и расщепления гликогена.
3. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы. Расстройства физиологических функций при гипогликемии; гипогликемическая кома.
4. Гипергликемические состояния, их виды и механизмы. Патогенетическое значение гипергликемии.
5. Типовые формы нарушения белкового обмена. Положительный и отрицательный азотистый баланс. Нарушения белкового состава плазмы крови. Классификация, механизмы развития.
6. Недостаточное поступление белка потребностям организма. Виды и периоды голодания. Белково-калорическая недостаточность: квашиоркор и алиментарная дистрофия.
7. Патологии конечных этапов обмена белка. Абсолютная и относительная недостаточность мочевинообразования. Нарушения обмена нуклеиновых кислот. Гиперурикемия. Подагра (этиология, патогенез, проявления, принципы лечения).
8. Типовые формы нарушений липидного обмена. Классификация.
9. Атеросклероз. Факторы риска (основные причины и условия) атеросклероза.
10. Ожирение. Виды ожирения: по генезу (первичное, вторичное); по степени увеличения массы тела; по преимущественной локализации жировой ткани; по преимущественному увеличению числа или размеров адипоцитов.
11. Этиология и патогенез сахарного диабета типа I и II. Принципы лечения и профилактики.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. В НОРМЕ ГЛЮКОЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ НАТОЩАК КОЛЕБЛЕТСЯ В ДИАПАЗОНЕ:

- 1) 1,22 - 2,34 ммоль/л;
- 2) 3,58 - 6,05 ммоль/л;
- 3) 2,35 - 3,35 ммоль/л;
- 4) 0,44 - 0,66 ммоль/л;
- 5) 5,58 - 8,56 ммоль/л;

2. ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ - ЭТО:

- 1) синтез измененного инсулина;
- 2) снижение синтеза инсулина;
- 3) повышение синтеза инсулина;
- 4) усиление эффектов инсулина;
- 5) нарушение реализации эффектов инсулина на уровне клеток-мишеней;

3. КЕТОЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДСТВИЕМ:

- 1) ослабления липолиза;
- 2) ослабления глюконеогенеза;
- 3) ослабления β -окисления жиров в печени;
- 4) ослабления окисления кетоновых тел в ЦТК;
- 5) усиления утилизации кетоновых тел мышцами;

4. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ:

- 1) лихорадки;
- 2) голодания;
- 3) тиреотоксикоза;
- 4) периода роста организма;
- 5) избыточной секреции глюкокортикоидов;

5. В ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОДАГРЫ ЛЕЖИТ:

- 1) гиперурикемия;
- 2) гипергликемия;
- 3) глюкозурия;
- 4) кетоацидоз;
- 5) гипоксия;

6. ЛИПОПРОТЕИДЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ СИНТЕЗИРУЮТСЯ:

- 1) в печени;;
- 2) в почках;;
- 3) в селезенке;;
- 4) в легких;;
- 5) в мышцах;;

7. ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ:

- 1) увеличением количества адипоцитов;;
- 2) снижением количества адипоцитов;;
- 3) увеличением размеров адипоцитов;;
- 4) увеличением размеров и количества адипоцитов;;
- 5) уменьшение размера адипоцитов;;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Больная Л., 52 лет, работница кондитерской фабрики обратилась к дерматологу с жалобами на кожный зуд и появление гнойничков. Считает себя больной в течение 2 лет. Больная повышенного питания. Из дополнительных жалоб отмечает повышенную утомляемость, сухость во рту. Врач назначил местное лечение, которое оказалось неэффективным.

Вопрос 1: К специалисту какого профиля надо направить больную на консультацию?;

Вопрос 2: О каком заболевании следует думать в данном случае? Обоснуйте.;

Вопрос 3: Какие исследования необходимы для подтверждения этого заболевания?;

Вопрос 4: Объясните патогенез симптомов больной.;

Вопрос 5: Какое лечение назначил врач с точки зрения принципов терапии данной патологии?;

1) Больную необходимо направить к эндокринологу.;

2) Сахарный диабет 2 типа (относительная инсулиновая недостаточность). Возраст (52 года), женский пол, род деятельности (работница кондитерской фабрики), симптомы сахарного диабета беспокоят только последние 2 года, особенности диеты (повышенное питание, не исключая кондитерские изделия).;

3) Определение глюкозы, кетоновых тел, мочевины в крови и моче; тест на определение толерантности к глюкозе; оценка кислотно-щелочного состояния крови; исследование уровня ЛПОНП в крови.;

4) Повышение концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости приводит к усиленному размножению в ней микроорганизмов и сухости кожи, что проявляется кожным зудом и гнойничками; в крови – к повышению осмотического давления и поступлению воды из межклеточного пространства, что сопровождается сухостью во рту, утомляемостью (следствие обезвоживания).;

5) Симптоматическое.;

2. Больной С., 46 лет, жалуется на приступообразные боли в суставах пальцев ног и рук. Боли сопровождаются повышением температуры тела. Объективно: больной гиперстенического телосложения. На хрящах ушных раковин мелкие круглые узлы. Суставы стоп резко деформированы. При рентгенографии плюсне-фаланговых суставов в эпифизах костей у суставных поверхностей обнаружены хорошо очерченные бесструктурные круглые очаги.

Вопрос 1: О каком заболевании следует думать в данном случае?;

Вопрос 2: Объясните патогенез указанных симптомов;

Вопрос 3: Какие дополнительные исследования нужно провести для подтверждения данной патологии?;

1) Подагра;

2) Симптомы обусловлены накоплением солей мочевой кислоты (уратов) в суставах пальцев ног и рук, в хрящах ушных раковин и образованием в этих местах узлов (тофусов). Данные скопления инициируют острое воспаление с участием системы комплемента и фагоцитов. Тофусы – это проявление хронизации воспаления и образования подагрических гранулём в суставах и хрящах.;

3) Содержание мочевой кислоты и её солей в крови и моче.;

3. Больная Н., 38 лет, бухгалтер по профессии, жалуется на прогрессирующее ожирение, одышку, сердцебиение, вялость, сонливость, головные боли, расстройство менструального цикла. Аппетит хороший. Употребляет много мучных и сладких блюд. Физическим трудом не занимается. Объективно: гиперстенического телосложения, рост – 150 см, масса тела – 105 кг. Подкожная жировая клетчатка распределена по всему телу относительно равномерно. Границы сердца несколько расширены. Тоны сердца ослаблены и приглушены. Пульс 90 в минуту. АД 150/100 мм.рт.ст. Печень выходит из-под рёберного края на 3 см. В крови обнаружено повышенное содержание жиров, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Основной обмен находится на нижних границах нормы.

Вопрос 1: Каков возможный патогенез ожирения у больной?;

Вопрос 2: Объясните патогенез указанных симптомов.;

Вопрос 3: Укажите факторы риска, способствующие развитию ожирения у больной.;

1) Нейрогенный (корковый), эндокринный (лептиновый, гипотиреоидный), метаболический.;

2) Нейрогенный (корковый) механизм. Деятельность, требующая повышенной концентрации внимания, увеличивает нагрузку на корковые отделы головного мозга. Это может привести к активации стресс-лимитирующих систем организма, обеспечивающих в норме чувство комфорта (опиоидергической, серотонинергической) и восприятию пищи как сильного положительного стимула, замыкающего порочный круг активизации стресс-лимитирующих систем. Отсюда – повышенный аппетит и употребление пищи, богатой углеводами. Эндокринный (лептиновый) механизм. Заключается в нарушении работы системы липостата (лептин-нейропептид У), а именно, снижении концентрации или функциональной активности лептина – гормона адипоцитов, снижающего чувство голода путём подавления инкреции нейропептида У (гормона гипоталамуса, стимулирующего это чувство). Как следствие – повышенный аппетит. Эндокринный (гипотиреоидный) механизм. Основанием для этого является снижение у пациентки уровня основного обмена, который контролируется тиреоидными гормонами. Следовательно, можно предположить гипотиреоз. В пользу данной патологии говорят такие симптомы, как вялость, сонливость, расстройство менструального цикла, повышенное

содержание жиров, ЛПНП и ЛПОНП, увеличение печени. Метаболический механизм. Расстройства системы регуляции метаболизма основных энергоносителей – углеводов и жиров: ТАГ запасаются в адипоцитах со снижением скорости их расщепления. Активация одного или нескольких механизмов развития ожирения у пациентки привела к атеросклеротическому поражению сосудов и появлению изменений со стороны сердца, клинически выражающихся высоким АД, гипертрофией миокарда.;

3) Стрессогенная профессия (бухгалтер), погрешности диеты (злоупотребление мучных и сладких блюд), гиподинамия (малоподвижный образ жизни), наследственные факторы (по конституции является гиперстеником).;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 6. Патология нервной системы. Патология гипофиза, надпочечников, щитовидной и паращитовидных желез.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Патологию нервной системы следует рассматривать как патологию нервно-гуморально-гормональной регуляции жизнеобеспечивающих метаболических, структурных и физиологических процессов организма при решающей роли нервного аппарата. Понимание механизмов развития типовых патологических процессов в нервной системе, патологии нейрона, расстройств интегративной деятельности нервной системы важно для успешного изучения таких клинических форм нарушений высших отделов ЦНС как неврозы, психозы. В связи с увеличением инфекционных и онкологических заболеваний, повысилась частота встречаемости заболеваний, связанных с патологией гипофиза, надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез, поэтому крайне важно сформировать полное представление об этиопатогенезе заболеваний, связанных с нарушениями функций этих структур.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, **уметь** оценивать изменения показателей уровня гормонов у пациента., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Патология нервной системы

Факторы, вызывающие повреждение элементов нервной системы, могут быть экзогенными и эндогенными. К условиям, определяющим патогенность факторов, воздействующих на нервную систему (факторы риска) относят интенсивность, длительность, частоту и периодичность воздействия, а также состояние нервной системы в момент действия патогенного агента и состояние гематоэнцефалического барьера.

Реакции нейронов на повреждение. Структура и размеры нейронов широко варьируют как в нервной системе в целом, так и в рамках отдельно взятого участка головного мозга. Структурная специализация нейронов, обусловленная выполняемой ими функцией, также включает особенности синаптической передачи импульсов и различия в строении дендритов и аксонов.

Вместе с клетками других тканей нейроны используют механизмы реагирования на повреждение, в т.ч. апоптоз. Апоптоз нейронов имеет важное значение для регуляции количества нервных клеток. Кроме того, апоптоз играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний, включая нейродегенеративные. Основные типы реакции нейронов на повреждение:

Острое повреждение нейронов (появление «красных нейронов»). Происходит при острых гипоксических и ишемических поражениях ЦНС либо по другим причинам, вызывающим инсульт, и проявляется гибелью клеток путем некроза или апоптоза «Красные нейроны» выявляются при окрашивании гематоксилином и эозином через 12-24 час после необратимого ишемического и/или гипоксического повреждения.

Подострое и хроническое повреждение нейронов {дегенерация}. Это гибель клеток в результате патологического процесса, прогрессирующего в течение определенного времени, что характерно для некоторых неврологических заболеваний, например бокового амиотрофического склероза. Гистопатологические признаки: уменьшение количества клеток и реактивный глиоз. При подостром и хроническом повреждении гибель нейронов происходит путем апоптоза. *Транссинаптическая нейрональная дегенерация* наблюдается при деструктивном процессе, прерывающем большинство афферентных путей данной группы нейронов;

Аксональная реакция. Это изменения в теле нейрона, направленные на регенерацию аксона. Наиболее ярким примером является восстановление нейронов передних рогов спинного мозга после серьезного повреждения или пересечения их двигательных аксонов. Отмечаются интенсивный синтез белков и прорастание аксонов. Тела нейронов становятся крупными и округляются, ядра смещаются к периферии, ядрышки увеличиваются в размере, а субстанция Ниссля смещается от центра клетки к периферии {*центральный хроматолиз*};

Нейрональные нарушения. Могут быть связаны с широким спектром повреждений органелл и цитоскелета. Нейрональные включения могут отражать процессы старения организма, когда в цитоплазме нейронов образуются скопления сложных липидов (липофусцин), белков либо углеводов. Аномальное отложение сложных липидов и других веществ в цитоплазме также наблюдается при генетически обусловленных метаболических заболеваниях,

которые приводят к накоплению субстратов или промежуточных продуктов. Вирусные инфекции являются причиной формирования аномальных внутриядерных включений (например, телец Коудри при герпетической инфекции) и цитоплазматических включений (например, телец Бабеша-Негри при бешенстве) либо внутриядерных и цитоплазматических включений (как при инфекции, вызванной цитомегаловирусом);

Цитрацитоплазматические включения, например сеть нейрофибрилл при болезни Альцгеймера или тельца Леви при болезни Паркинсона. Отмечаются на фоне некоторых нейродегенеративных заболеваний ЦНС. При других заболеваниях происходит аномальная вакуолизация тел нейронов и их отростков в нейропиле (при болезни Крейтцфельда-Якоба). Эти крайне устойчивые к деградации агрегаты содержат белки с измененной трехмерной структурой, что может быть результатом мутаций, влияющих на свертывание белка, убиквитирование и внутриклеточную транспортировку. Такие состояния относят к *протеиопатиям*. Все больше фактов свидетельствуют в пользу того, что агрегаты возникают скорее не вследствие повреждения самих клеток, а из-за небольших мультимерных белков (олигомеров), которые являются ключевыми медиаторами повреждения.

Механизмы расстройств интегративной деятельности нервной системы заключаются в нарушениях функционирования одного или нескольких звеньев нервной системы: афферентного, центрального и эфферентного.

- Афферентные нарушения могут быть связаны с расстройствами восприятия различных воздействий и проведения сигнала от афферентных структур к нервным центрам.

- Центральные нарушения характеризующегося расстройствами процессов анализа афферентных сигналов, синтеза и генерации эфферентного сигнала нервными центрами.

- Эфферентные нарушения заключаются в расстройствах проведения сигналов из центра и их восприятия исполнительными структурами.

Нейродегенеративные заболевания.

Болезнь Альцгеймера — самая частая причина деменции в пожилом возрасте. Заболевание проявляется постепенными нарушениями интеллекта и расстройствами в эмоциональной сфере и поведении. По мере прогрессирования поражения коры присоединяются дезориентация, мнестические нарушения и афазия.

В основе развития болезни Альцгеймера лежит отложение белков А β , которые образуются в результате процессинга APP. APP — это поверхностный белок, содержащий один трансмембранный домен. Существует 2 пути процессинга белка-предшественника амилоида: неамилоидогенный (расщепление с помощью р-секретазы и у-секретазы) и амилоидогенный (путь, который приводит к образованию агрегатов белка А β и амилоидных фибрилл).

Белки А β сразу образуют агрегаты, обладающие нейротоксичностью. Мелкие агрегаты вызывают дисфункцию синапсов путем долговременного блокирования передачи синаптических сигналов и изменений свойств мембран других клеток. Агрегаты очень плохо распадаются, но мономерный А β может быть лизирован протеазами. И мелкие, и крупные агрегаты вызывают воспалительную реакцию со стороны микроглии и астроцитов, изменения процесса фосфорилирования и окислительное повреждение нейронов.

Паркинсонизм — это клинический синдром, характеризующийся гипомимией, застывшей позой, брадикинезией, семенящей походкой, ригидностью и тремором с мелкими движениями пальцев рук, напоминающими катание шариков (тремор покоя по типу «скатывания пилюль»). Этот вид двигательных расстройств наблюдается при различных патологических состояниях, общим для которых является поражение nigrostriарной допаминергической системы.

На сегодняшний день есть несколько гипотез развития заболевания: (1) нарушение агрегации α -синуклеина (широко распространенный в нервной системе белок, связывающий липиды, который в норме участвует в функционировании синапсов и является главным компонентом телец Леви) - в ответ на стресс; (2) дефект функции протеосом в связи с утратой функции паркина, убиквитин-лигазы E3; (3) функциональные изменения в митохондриях, обусловленные отсутствием DJ-1 и PINK1. На роль митохондриальной дисфункции указывают и другие факты. Например, содержание митохондриального комплекса I (компонента каскада окислительного фосфорилирования) в головном мозге пациентов со спорадической формой болезни Паркинсона снижено. Отростки допаминергических нейронов черной субстанции проецируются на стриатум, поэтому их дегенерация при болезни Паркинсона приводит к снижению уровня допамина в стриатуме. Выраженность акинетико-ригидного синдрома пропорциональна степени дефицита допамина.

Глутаматная эксайтотоксичность. Роль глутамата в развитии нейрональной гибели.

Глутамат главный возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС. Отвечает за проведение нервного импульса, участвует в процессах памяти, обучения. Глутамат запасается в пресинаптических пузырьках (везикулах). Нервный импульс

запускает высвобождение глутамата из пресинаптического нейрона. На постсинаптическом нейроне глутамат связывается с постсинаптическими рецепторами, активирует их.

Ишемия - ослабление кровотока в периферическом и (или) микроциркуляторном русле вследствие констрикции или закупорки приводящих артерий.

При снижении кровотока происходит избыточное внутриклеточное накопление свободных радикалов, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и избыточное накопление продуктов ПОЛ, усугубляющее перевозбуждение глутаматных рецепторов и усиливающее глутаматные эксайтотоксические эффекты. Под **глутаматной эксайтотоксичностью** понимают гиперстимуляцию медиаторами возбуждения NMDA-рецепторов N-метил-D-аспартата, провоцирующую дилатацию кальциевых каналов и, как следствие, массивное поступление кальция в клетки, с последующей активацией протеаз и фосфолипаз, разрушающих цитозольные структуры и приводящие к гибели клеток.

В ткани головного мозга происходят аэробные процессы высокой интенсивности, поэтому определяющим является уровень кислорода, а не субстратов метаболизма. Нарушение поступления кислорода в головной мозг может произойти по нескольким причинам: *гипоксия*, связанная со снижением напряжения кислорода в крови, нарушением транспорта кислорода кровью или снижением потребления кислорода тканями; *ишемия* (временная или постоянная) вследствие нарушения кровообращения. Прекращение кровотока может стать результатом гипоперфузии (системной артериальной гипотензии) или обструкции сосудов малого и крупного калибра либо обеих причин.

Когда кровоснабжение головного мозга уменьшается, вероятность выживания нейронов зависит от наличия коллатеральных сосудов, длительности ишемии, степени и скорости снижения кровотока. Эти факторы, в свою очередь, определяют анатомическое расположение и размер зоны ишемии и возникающий вследствие этого неврологический дефицит.

Выделяют 2 варианта острого ишемического повреждения головного мозга:

1. *Общая церебральная ишемия* (ишемическая и/или гипоксическая энцефалопатия). Возникает при общем снижении перфузии головного мозга при сердечной недостаточности, шоке и выраженной артериальной гипотензии;
2. *Фокальная церебральная ишемия*. Обусловлена прекращением кровотока в определенном участке головного мозга вследствие поражения крупной артерии (эмболическая или тромботическая окклюзия, часто наблюдаемая при атеросклерозе) или артерий малого калибра (например, при васкулитах или вторичном артериосклерозе на фоне артериальной гипертензии).

Истощение энергетических запасов на фоне ишемии обуславливает неадекватный выброс таких возбуждающих нейромедиаторов, как глутамат, что приводит к повреждению клетки вследствие входа мощного потока Ca^{2+} через каналы NMDA-рецепторов. Повышение уровня кальция внутри клеток запускает ряд процессов, включая патологическую активацию сигнальных каскадов, высвобождение свободных радикалов и повреждение митохондрий. Все перечисленное приводит к гибели клетки, преимущественно путем некроза. Между зоной некроза и нормальной тканью находится переходная область обратимых изменений. Эксперименты на животных показали, что применение антиапоптозных агентов позволяет избежать развития необратимых процессов, поскольку гибель клеток также происходит путем апоптоза.

Нейрогенные расстройства двигательной функции.

Гипокинезии - это тип двигательных расстройств, выражающийся в произвольном ограничении объема, количества и скорости произвольных движений (парезы) или их полном отсутствии (параличи).

Виды параличей (парезов): по распространенности: *моноплегии, диплегии, параплегии, тетраплегии*.; по тону пораженных мышц: - вялые (тонус мышц снижен или отсутствует); - спастические (тонус мышц повышен по «пружинистому» типу); - ригидные (тонус мышц повышен по «пластическому» типу); по уровню нарушения нервного контроля: - центральные (поражен центральный нейрон пирамидной системы); - периферические (поражен периферический нейрон пирамидной системы); - экстрапирамидные (поражена стриопаллидарная система).

Гиперкинезии - это тип двигательных расстройств, характеризующийся избыточностью произвольных движений (главным образом - сокращениями мышц конечностей и лица).

Виды гиперкинезий по происхождению: **первичные**: наследственные (при заболеваниях ЦНС - болезни Паркинсона, хорее Хантингтона, семейных миоклониях);

симптоматические:

-врождённые (при родовых травмах, гипоксии плода);

-приобретённые (при функциональных (неврозы) и органических поражениях головного мозга (чаще всего экстрапирамидной системы): опухоли, черепно-мозговые травмы, интоксикации, гипоксия, нейроинфекции).

Виды гиперкинезий по характеру расстройств:

1. дистонии - непроизвольные насильственные медленные сокращения мышц конечностей, туловища, шеи, лица;
2. атетоз - непроизвольные, ритмические, червеобразные, вычурные движения небольшого объёма (пальцев рук)
3. тики - быстрые стереотипные сокращения мышц, нередко имитирующие произвольные движения (прищуривание глаз, жестикуляция, вздрагивание, иногда - заикание)
4. хорей - быстрые, беспорядочные, неритмичные, нестереотипные насильственные сокращения различных групп мышц.
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, распространённости
8. тремор - ритмические, регулярные, осциллирующие дрожания головы, туловища, конечностей или их частей.

Типовые патологические процессы в периферической нервной системе, причины и механизмы их развития.

Функционирование нервно-мышечной системы зависит от функции нейромоторной единицы, которая состоит из: (1) *нижнего мотонейрона (двигательного нейрона)*, расположенного в переднем роге спинного мозга или в двигательном ядре основания головного мозга; (2) *аксона* этого мотонейрона;

(3) множества иннервируемых этим мотонейроном *мышечных волокон*.

Главным структурным компонентом периферического нерва является *нервное волокно*, состоящее из аксона мотонейрона, шванновских клеток и миелиновой оболочки. Периферический нерв состоит из множества нервных волокон, которые сгруппированы в пучки, окруженные оболочкой из соединительной ткани. В составе нервного пучка переплетены миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. Аксоны нейронов периферической нервной системы покрыты миелиновой оболочкой в межузловых сегментах, разделенных перехватами Ранвье. Миелиновую оболочку межузловых сегментов питают одиночные шванновские клетки. Немиелинизированные аксоны более многочисленны, чем миелинизированные, а цитоплазма каждой шванновской клетки охватывает различное количество немиелинизированных аксонов (у человека таких аксонов, как правило, от 5 до 20).

Общие реакции мотонейрона

Нервно-мышечные заболевания проявляются, как правило, мышечной слабостью и часто имеют в основе нарушения нейромоторной единицы — либо со стороны самого мотонейрона и его аксона, либо со стороны мышечного волокна. Две основные реакции периферических нервов на повреждение определены локализацией этого повреждения: это могут быть либо шванновские клетки, либо сам мотонейрон или его аксон. Заболевания, при которых первично поражаются шванновские клетки, приводят к потере миелина и *сегментарной демиелинизации*. Первичное повреждение нейрона (или его аксона) ведет к *дегенерации аксонов*. При некоторых заболеваниях вслед за дегенерацией аксонов следуют их регенерация и реиннервация мышечных волокон. Основными видами патологических процессов в скелетных мышцах являются: денервационная атрофия после утраты аксонов и первичные аномалии собственно мышечных волокон, связанные с различными миопатиями.

Патология эндокринной системы

К основным механизмам нарушения функции эндокринных желез относят:

-нарушение центральных механизмов регуляции железы;

-патологические процессы в самой железе;

-периферические (внежелезистые механизмы нарушения активности гормонов).

Причинами нарушения центральных механизмов регуляции являются:

- а) повреждение на уровне нейронов ЦНС, секретирующих гипоталамические гормоны; (тромбозы, эмболии, кровоизлияния, опухоли, инфекции (энцефалиты);
- б) повреждением на уровне аденогипофиза (нарушение его кровоснабжения, травмы, инфекции - туберкуломы, сифиломы), опухоли, аутоиммунные процессы

Причинами патологических процессов в эндокринной железе являются:

- 1) Инфекции, интоксикации;
- 2) Аутоаллергические процессы;
- 3) Травмы, местные расстройства кровообращения;
- 4) Опухолевый процесс в самой железе;
- 5) Истощение на почве длительной гиперфункции;
- 6) Алиментарные нарушения, дефицит компонентов из которых производится гормон;
- 7) Действие химических ингибиторов фармакологических агентов
- 8) Врожденная неполноценность железы, генетически детерминированные дефекты ферментных систем участвующих в биосинтезе гормона

Периферические (внежелезистые) механизмы нарушения активности:

- 1) Нарушение связывания гормонов белками;
- 2) Блокада циркулирующего гормона
 - А) Инактивация образованием аутоантител
 - Б) Изменение в активном центре или конформация в молекуле гормона в связи с мутацией
 - В) Нарушение превращения прогормона в гормон
- 3) Блокада гормонального рецептора
 - А) Присутствие на рецепторах антагонистов
 - Б) Отсутствие рецептора
 - В) Конформация рецептора
- 4) Нарушение перmissive действия глюкокортикостероидов

Гипофиз состоит из двух морфологически и функционально различных компонентов: передней доли (аденогипофиза) и задней доли (нейрогипофиза). Передняя доля гипофиза составляет ~ 80% ткани железы. Выработка большинства гипофизарных гормонов контролируется преимущественно релизинг-факторами гипоталамуса, которые поступают к передней доле гипофиза по портальной сосудистой системе. Исключением является пролактин: гипоталамус ингибирует его секрецию опосредованно через допамин. Гипофизарный гормон роста отличается тем, что гипоталамус может, как стимулировать, так и подавлять его секрецию.

При гистологическом исследовании в передней доле гипофиза определяются скопления клеток с эозинофильной цитоплазмой (ацидофильных), базофильной цитоплазмой (базофильных) и с бедно-окрашенной цитоплазмой (хромофобных).

Используя специфические антитела к гормонам гипофиза, можно выделить следующие типы клеток:

-*соматотропные клетки*. Данные ацидофильные клетки выделяют гормон роста (GH) (соматотропный гормон, или соматотропин) и составляют 50% всех эндокринных клеток передней доли гипофиза;

-*лактотропные* (или маммотропные) клетки. Эти ацидофильные клетки секретируют пролактин, который обеспечивает лактацию;

-*кортикотропные* клетки. Представляют собой базофильные клетки которые вырабатывают адренкортикотропный гормон (АКТГ), проопиомеланокортин, меланоцитостимулирующий гормон, эндорфины и липотропин;

-*тиреотропные* клетки. Эти базофильные клетки продуцируют тиреотропный гормон (TSH);

-*гонадотропные* клетки. Данные базофильные клетки вырабатывают FSH и LH.

У женщин FSH стимулирует формирование граафовых пузырьков в яичниках, а LH индуцирует овуляцию и образование желтого тела. У мужчин эти два гормона регулируют сперматогенез и выработку тестостерона.

Задняя доля гипофиза состоит из модифицированных глиальных клеток (питуицитов) и аксональных отростков, распространяющихся из гипоталамуса через воронку гипофиза к задней доле гипофиза (окончания аксонов). Из задней доли гипофиза выделяются два пептидных гормона: окситоцин и антидиуретический гормон (АДГ, или вазопрессин), которые фактически синтезируются в гипоталамусе и хранятся в расположенных здесь окончаниях аксонов.

Для заболеваний гипофиза характерны следующие клинические проявления:

Самой частой причиной гиперпитуитаризма является *аденома гипофиза*.

-**гиперпитуитаризм**. Наблюдается при избыточной секреции тропных гормонов. Причинами могут быть аденома гипофиза, гиперплазия и карцинома передней доли гипофиза, выработка гормонов опухолями, внегипофизарной локализации, и некоторые поражения гипоталамуса. Симптомы гиперпитуитаризма зависят от гиперпродукции того или иного гормона.

А) АКТГ и другие белки семейства проопиомеланокортина (Синдром Кушинга, синдром Нельсона)

Б) Соматотропный гормон (в зависимости от времени развития в онтогенезе: гигантизм –дети; акромегалия - взрослые)

В) Пролактин (галакторея, аменорея, половая дисфункция, бесплодия)

Г) ТТГ (гипертиреоз)

Д) ФСГ, ЛГ (гипогонадизм, масс-эффект, гипопитуитаризм)

Пролактиномы (лактотропные аденомы гипофиза) – самый частый тип гиперфункциональных аденом гипофиза.

Данные новообразования могут быть микроаденомами или крупными распространенными опухолями, сопровождающимися выраженными признаками масс-эффекта.

Секреция пролактина функционирующими аденомами обычно выражена (даже микроаденомы вырабатывают пролактин в объеме, достаточном для развития гиперпролактинемии), а концентрация пролактина в сыворотке крови, как правило, коррелирует с размером аденомы.

Гиперпролактинемия - повышение концентрации пролактина в сыворотке крови) вызывает аменорею, галакторею, снижение либидо и бесплодие.

Опухоли, продуцирующие соматотропный гормон, являются вторым по частоте типом функционирующих аденом гипофиза. Устойчивое повышение уровня СГ стимулирует секрецию в печени IGF-1 (или соматомедина С), что и обуславливает многие клинические проявления заболевания. Если соматотропная аденома развивается у ребенка до момента закрытия зон роста в эпифизах трубчатых костей, высокий уровень СГ (и IGF-1) приводит к *гигантизму*. Если уровень СГ повышается после закрытия зон роста, развивается *акромегалия*.

К клиническим проявлениям акромегалии можно отнести:

А) Гипопитуитаризм;

Б) Гиперпролактинемия;

В) Респираторная дисфункция, ночное апноэ;

Г) Цереброваскулярные заболевания (атеросклероз, дисфункция эндотелия);

Д) Нарушения углеводного обмена (НТГ -16-46%, сахарный диабет-19-56%) липидного, минерального обмена;

Е) Неоплазии различного гистогенеза (встречаются в 2-4 раза чаще);

Ж) Артропатии (до 75%) (артралгии, остеоартриты, переломы), остеопороз;

З) Кардиомиопатия (ГЛЖ, диастолическая дисфункция-до 65% случаев, дилатация камер сердца), артериальная гипертензия.

- **гипопитуитаризм**. Наблюдается при дефиците тропных гормонов. Это может быть вызвано различными деструктивными процессами, включая ишемическое повреждение, хирургическое вмешательство, воздействие ионизирующего излучения, воспаление и нефункционирующую аденому гипофиза;

Основные механизмы развития гипопитуитаризма:

А) Опухоли и другие новообразования в области турецкого седла;

Б) Травматическое поражение головного мозга и субарахноидальное кровоизлияние

В) Хирургическое лечение на гипофизе или воздействие излучения

Г) Апоплексия гипофиза

Д) Новообразования гипоталамуса

Е) Воспалительные заболевания и инфекции

Ж) Ишемический некроз гипофиза и синдром Шихена

З) Щелевидная киста Ратке

И) Синдром пустого турецкого седла (первичный, вторичный)

Клинические проявления гипопитуитаризма:

- **Дефицит гонадотропинов** у женщин приводит к аменорее и бесплодию, а у мужчин — к снижению либидо, импотенции и выпадению лобковых и подмышечных волос.
- В основе симптомов гипотиреоза и гипофункции надпочечников лежит **дефицит ТТГ и АКТГ** соответственно.
- **Дефицит пролактина** ведет к нарушению лактации после родов.

Передняя доля гипофиза является также источником **меланоцитостимулирующего гормона**, синтезируемого из — проопиомеланокортина, поэтому одним из проявлений гипопитуитаризма является уменьшение пигментации кожных покровов из-за отсутствия влияния меланоцитостимулирующего гормона на меланоциты.

- **масс-эффект** (воздействие объемных образований). Самыми ранними изменениями, обусловленными масс-эффектом, являются обнаруживаемые при рентгенографии изменения турецкого седла, включая его расширение, эрозию кости и разрыв диафрагмы турецкого седла. Поскольку в непосредственной близости от турецкого седла располагаются зрительные нервы и зрительный перекрест (хиазма), экстенсивный рост опухолей гипофиза часто приводит к сдавлению волокон в области зрительного перекреста. Это вызывает нарушения полей зрения, обычно дефекты боковых (височных) полей зрения (двухстороннюю височную гемиапопсию). Аденомы гипофиза могут стать причиной появления признаков и симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления, включая головную боль, тошноту и рвоту.

Корковое вещество надпочечников состоит из трех зон:

1) Клубочковая зона (*продуцирует минералокортикоиды - альдостерон*).

2) Пучковая зона (глюкокортикоиды (ГК) — *гидрокортизон (кортизол) и кортикостерон*).

3) Сетчатая зона (*андрогены, эстрогены*).

Клиническими проявлениями гиперпродукции глюкокортикоидов являются: ожирение, лунообразное лица, остеопороз, артериальная гипертензия, стрии на коже живота и бедер, аменорея, истончение кожи, плохо заживающие язвы на коже.

Выделяют два основных механизма гиперсекреции АДГ (антидиуретического гормона):

-центрогенный (нейрогенная корково-подкорковая стимуляция образования АДГ в гипоталамусе и его транспорта в нейрогипофиз)

-первично-железистый (следствие избыточной продукции и нейросекреции АДГ нейронами гипоталамуса, эктопического синтеза АДГ или сочетание)

Основными *патогенетическими вариантами* развития гипосекреции АДГ являются:

-центрогенный (нейрогенное);

-гипоталамо-гипофизарный (нарушение синтеза АДГ, торможение транспорта АДГ к нейрогипофизу, расстройства накопления и выделения АДГ в кровь);

-постжелезистый (Гипосенситизация рецепторов АДГ в почках, повышение инактивации АДГ в тканях)

Гипофункция коры надпочечников;

Причины

- Разрушение обоих надпочечников при травме

- Кровоизлияние в кору надпочечников при инфекционных заболеваниях), сепсисе, тромбозе надпочечных вен и т.д.

- При удалении гормонально-активной опухоли коры НП

В результате внезапного возникновения дефицита глюко- и минералокортикоидов катастрофически быстро возникают тяжелые нарушения обмена, свойственные Аддисоновой болезни (кризу), что нередко приводит к смертельному исходу.

Хроническая недостаточность коры надпочечников:

- первичная (железистая) - болезнь Аддисона (снижение секреции гормонов корой НП. → АКТГ, воздействуя на меланофоры, вызывает усиление пигментации кожи и слизистых).

В основе проявления тотального гипокортицизма лежит недостаточность эффектов всех гормонов надпочечников.

Гиперфункциональные состояния коры НП вторичный гиперальдостеронизм:

- Снижение перфузии почек (артериоларный нефросклероз, стеноз почечных артерий);

- Артериальной гиповолемии и отеках (хроническая сердечная недостаточность, цирроз, нефротический синдром);

- Во время беременности вследствие вызванного эстрогенами повышения количества субстратов ренина в плазме крови

При *вторичном гиперальдостеронизме* альдостерон выделяется в ответ на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы развиваются отеки.

Свойства тиреоидных гормонов (Т3,Т4)

Гормоны щитовидной железы способны оказывать как *физиологическое действие*:

-активация симпатической нервной системы;

-активирующее влияние на высшую нервную деятельность;

-стимуляция гемопоэза;

-усиление сокоотделения и аппетита;

-стимуляция морфогенеза в перинатальном периоде .

Так и *метаболическое действие*:

- ↑ основного обмена, ↑ теплопродукции (калоригенный эффект)
- ↑ потребления O₂ (особенно в сердце, печени, почках, мышцах, коже)
- В физиологических концентрациях - анаболическое действие на обмен белков. При ↑ концентрациях - белково-катаболический эффект.
- ↑ мобилизации жира из депо, ↑ липолиза и окисления жиров, ↓ липогенеза из углеводов.
- ↑ утилизации холестерина и выделения его с желчью, ↓ содержания холестерина в крови.
- ↑ гликогенолиза, ↓ синтеза гликогена из глюкозы, ↑ всасывания углеводов в кишечнике.

Многочисленные заболевания щитовидной железы, характеризующиеся изменением уровня и/или эффектов йодсодержащих гормонов отнесены к двум группам: гипертиреозидные состояния (гипертиреозы) и гипотиреозидные состояния (гипотиреозы).

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, базедова болезнь, болезнь Грейвса) — наиболее распространенное заболевание ЩЖ, возникающее вследствие повышенной продукции тиреоидных гормонов. Отмечается диффузное увеличение ее размеров.

Патогенез. В настоящее время ДТЗ рассматривается как генетическое аутоиммунное заболевание. Его наследственный характер подтверждается тем, что наблюдаются семейные случаи зоба, выявляются тиреоидные антитела в крови родственников больных, отмечается высокая частота других аутоиммунных заболеваний среди членов семьи (сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона и др.). Патогенез ДТЗ обусловлен наследственным дефектом, дефицитом регуляторных Т-лимфоцитов, что ведет к мутации запрещенных клонов хелперов Т-лимфоцитов. Иммунокомпетентные Т-лимфоциты, реагируя с аутоантигенами щитовидной железы, стимулируют образование аутоантител, которые оказывают стимулирующее действие и ведут к гиперпродукции и гипертрофии железы. Специфическим иммуноглобулином является длительно действующий стимулятор ЩЖ — LATS (Long active thyroid stimulator). Он обнаруживается в сыворотке больных тиреотоксикозом в 14-76 % случаев.

Узловатый гипертиреозидный зоб. В основе этого заболевания лежит доброкачественная опухоль — аденома. При данном заболевании в секреторной ткани щитовидной железы образуется очаг локальной неконтролируемой обычными механизмами пролиферации тироцитов (вначале, возможно, один, а затем несколько). Эти очаги постепенно, в течение длительного срока (годы), возникают в различных участках железы и, отличаясь по своим биологическим особенностям (в основном скорости роста), достигают различных размеров, образуя многоузловый гипертиреозидный зоб. Клиническая картина при различных видах гипертиреозов имеет некоторые особенности, однако в основном совпадает.

Избыток тиреоидных гормонов приводит к реализации калоригенного эффекта, который приводит к увеличению трансмембранного перемещения субстратов окисления, а также увеличению потребления O₂ клетками, разобщению окисления (набуханию митохондрий, действию 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). Параллельно с этим происходит активация симпатoadренальной системы (инактивация моноаминоксидазы, увеличения синтеза адренорецепторов).

При неблагоприятном течении гипертиреоза может возникнуть **тиреотоксический криз** — тяжелое, угрожающее жизни состояние. Провоцирующие факторы: стрессовые ситуации, инфекции, оперативные вмешательства и др. Больные становятся беспокойными, значительно повышается температура тела, усиливается тахикардия, синусовый ритм сменяется мерцанием предсердий, учащается дыхание, повышается АД. Характерно резкое возбуждение, тремор конечностей. К механизмам поражения сердца при гипертиреозе относятся: увеличение калорической стоимости в условиях энергодефицита, снижение процессов биосинтеза на фоне усиления катаболических процессов, нарушение баланса воды и ионов в кардиомиоцитах, метаболический ацидоз.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли, желтуха. Происходит нарушение функции почек: снижение диуреза вплоть до анурии. Может развиться сердечная недостаточность. Дальнейшее возбуждение сменяется ступорозным состоянием и комой.

Гипотиреоз — состояние, обусловленное недостаточной секрецией тиреоидных гормонов щитовидной железой. Клинически различают первичный и вторичный гипотиреоз.

Классификация и причины гипотиреоза:

1. Первичный гипотиреоз

- А) Нарушение развития щитовидной железы (мутации *PAX8, FOXE1, TSHR*)
- Б) Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации *TSHR*)
- В) Постабляционный гипотиреоз
- Г) Дефицит йода
- Д) Аутоиммунный гипотиреоз
- Е) Врожденное нарушение метаболизма щитовидной железы (дисморфогенетический зоб)
- Ж) Лекарственные препараты (литий, йодиды, *p*-аминосалициловая кислота)

2. Вторичный гипотиреоз

- А) Гипофизарная недостаточность
- Б) Гипоталамическая недостаточность

Среди первичных гипотиреозов клинически важным является феномен Вольфа-Чайкоффа — гипотиреоз, вызванный введением в организм препаратов йода (обычно в большой дозе). Наблюдается у пациентов с гипертиреозом (например, при тиреоидите Хасимото, диффузном токсическом зобе), а также у детей, матери которых во время беременности принимали препараты йода. Причинами вторичного и постжелезистого гипотиреоза являются: гипопитуитаризм различного происхождения, гипоталамический гипотиреоз и соответственно инактивация циркулирующих в крови T_3 и T_4 , ТТГ, низкая чувствительность тканей к тиреоидным гормонам (например, при уменьшении числа рецепторов к ним и/или их чувствительности к T_3 и T_4), образование гормонально неактивного rT_3 (реверсивный T_3). **Хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хасимото)** — наиболее частая клиническая форма гипотиреоза. К другим формам относят кретинизм, микседему, гипотиреоидную (микседематозную) кому. Различают sporadicкий (врождённый) и эндемический кретинизм (эндемический зоб). **Микседема** — тяжёлая форма гипотиреоза, развивающаяся, как правило, у взрослых и подростков. Характерным признаком микседемы является слизистый отёк кожи и подкожной клетчатки, при котором отсутствует ямка при надавливании.

К основным клиническим проявлениям гипотиреоза можно отнести:

- повышенную утомляемость;
- ухудшение памяти;
- рассеянность;
- зябкость;
- плохую переносимость тепла;
- сонливость, замедление реакций;
- высокую отёчность;
- снижение либидо;
- алопеция;
- мышечную слабость;
- апатию, депрессию, снижение настроения
- отсутствие аппетита и увеличение веса;
- нарушение функционирование органов ЖКТ (задержка стула, гипосаливация)
- «микседематозное сердца», проявлением которого является брадикардия, низкий вольтаж всех зубцов на ЭКГ; дилатация полостей сердца; выпотной перикардит; снижение венозного притока к сердцу, а также снижение сердечного выброса (сердечного индекса) до 1,2 л/мин/м².

Убедительным доказательством связи изменений в сердце с микседемой является увеличение вольтажа QRS при

лечении тиреоидином.

Гипотиреоидная кома — крайне тяжёлое, нередко смертельное проявление гипотиреоза (летальность при ней достигает 75%). Является конечным этапом любой разновидности гипотиреоза при его неправильном или отсутствующем лечении.

Патология паращитовидных желёз. Четыре небольшие паращитовидные железы расположены на задней поверхности и под капсулой щитовидной железы. Функция железы — синтез и секреция Ca^{2+} -регулирующего пептидного гормона паратиреоидина (ПТГ). ПТГ вместе с кальцитонином и катакальцином, а также витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов. Заболевания, обусловленные изменением уровня и/или эффектов ПТГ, относятся к состояниям гиперпаратиреоидным (гиперпаратиреозы) или гипопаратиреоидным (гипопаратиреозы).

Формы гиперпаратиреоза:

1. Первичный (Обусловлен аденомой или гиперплазией околощитовидных желёз)
2. Вторичный (Обусловлен длительной гипокальциемией и гиперфосфатемией)
3. Третичный (Обусловлен длительно протекающим вторичным гиперпаратиреозом)

Самая частая причин **одиночная спорадическая аденома ПЖ.**

Вторая причина по частоте-генетические синдромы:

- А) Множественная эндокринная неоплазия типа 1 (MEN-1).
- Б) Множественная эндокринная неоплазия типа 2 (MEN-2).
- В) Наследственная гипокальциурическая гиперкальцемиа

Симптоматический первичный гиперпаратиреоз

- Поражение костей и боли в костях
- Нефролитиаз
- Нарушения со стороны ЖКТ
- Нарушение со стороны ЦНС
- Нарушения нервно-мышечной системы
- Изменения со стороны сердца

Классификация и причины гиперкальциемии

Паратиреоидный гормон повышен:

- Гиперпаратиреоз
- Первичный (аденома)
- вторичный и третичный (ассоциированы с почечной недостаточностью)
- Наследственная гипокальциурическая гиперкальцемиа

Паратиреоидный гормон снижен:

- Гиперкальцемиа на фоне злокачественной опухоли
- Передозировка витамина D
- Иммобилизация
- Приём тиазидовых диуретиков
- Гранулематозные заболевания (саркоидоз)

Гиперпаратиреозы характеризуются повышением содержания ПТГ в сыворотке крови и/или увеличением

эффектов ПТГ. Различают первичные (железистые), вторичные (гиперкальциемические) и третичные гиперпаратиреозы, а также псевдогиперпаратиреоз. Первичные гиперпаратиреозы — патология самих паращитовидных желёз. Причины: автономно функционирующая аденома (или несколько аденом, наблюдается в 75–80% случаев первичного гиперпаратиреоза), первичная гиперплазия желёз (10–15% пациентов с гиперпаратиреозидизмом), карцинома паращитовидной железы (менее 5% случаев). Вторичный гиперпаратиреоз обусловлен длительной гипокальциемией, как правило, в сочетании с гиперфосфатемией и вторичным развитием гиперфункции и гиперплазии паращитовидных желёз. Причина третичного гиперпаратиреоза: длительно протекающий вторичный гиперпаратиреоз. Последний приводит к развитию аденомы (или аденом), приобретающей свойство автономного функционирования и гиперпродукции ПТГ. В этих условиях разрушается обратная связь между уровнем Ca^{2+} в крови и секрецией ПТГ. **Псевдогиперпаратиреоз** — гиперпродукция ПТГ эктопическими опухолями. Наблюдается при семейном полиэндокринном аденоматозе и паранеопластических синдромах.

Состояние клинически проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией и развитием гипопаратиреоза в результате резистентности рецепторов к воздействию **паратгормона**, но его уровень в сыворотке крови остается нормальным или даже повышенным. При одной из форм псевдогипопаратиреоза наблюдается мультирезистентность рецепторов к PTH, TSH и FSH/ LH. Все эти гормоны передают сигнал через G-белок-опосредованный вторичный мессенджер, а заболевание развивается в результате генетических нарушений этого сигнального механизма. Резистентность рецепторов к TSH обычно выражена слабо, тогда как резистентность рецепторов к FSH/ LH проявляется у женщин гипергонадотропным гипогонадизмом.

Гипопаратиреозидные состояния (гипопаратиреоз, гипопаратиреозидизм, недостаточность паращитовидных желёз) характеризуются снижением содержания в крови и/или выраженности эффектов ПТГ в организме. Различают гипопаратиреоз железистый и внежелезистый (псевдогипопаратиреоз). Первичный (железистый) гипопаратиреоз обусловлен отсутствием, повреждением или удалением паращитовидных желёз. Внежелезистый (периферический) гипопаратиреоз называют также псевдогипопаратиреозом. Псевдогипопаратиреоз (например, болезнь Олбрайта) — наследуемое заболевание, характеризующееся резистентностью органов-мишеней к ПТГ.

5. Вопросы по теме занятия

1. Этиология и патогенез гипопитуитаризма, адипозогенитальной дистрофии.
2. Этиология и патогенез гипофизарного нанизма, гигантизма, акромегалии. Роль инсулиноподобных факторов роста в регуляции пролиферации и метаболизма клеток-мишеней.
3. Причины и проявления нарушений секреции антидиуретического гормона.
4. Этиология и патогенез болезни и синдрома Иценко-Кушинга.
5. Этиология и патогенез острого и хронического гипокортицизма.
6. Этиология и патогенез первичного и вторичного гиперальдостеронизма.
7. Реакции нейронов на повреждение.
8. Нейродегенеративные заболевания. Болезнь Альцгеймера. Паркинсонизм.
9. Глутаматная эксайтотоксичность. Роль глутамата в развитии нейрональной гибели.
10. Типовые формы патологии щитовидной железы. Свойства тиреоидных гормонов. Методы их определения
11. Основные причины и виды гипертиреоза.
12. Гипотиреозы. Этиология и патогенез кретинизма, микседемы, тиреоидита Хасимото.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. ПРИ КАКОМ СОСТОЯНИИ УВЕЛИЧЕНА ПРОДУКЦИЯ ГИПОФИЗОМ АКТГ:
 - 1) при врождённом кортико генитальном синдроме;
 - 2) при синдроме Иценко Кушинга;
 - 3) при опухоли коры надпочечников;
 - 4) болезнь Симмондса;
2. НЕДОСТАТОК КАКИХ ГОРМОНОВ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ ПОЛИУРИЮ:
 - 1) соматотропный;
 - 2) вазопрессина;
 - 3) окситоцина;
 - 4) адреналина;
 - 5) АКТГ;
3. КАКОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛЬДОСТЕРОНА:
 - 1) угнетает ренин-ангиотензиновую систему;
 - 2) усиливает реабсорбцию кальция;
 - 3) усиливает реабсорбцию фосфора;
 - 4) усиливает реабсорбцию натрия;
4. КАКОЕ НАРУШЕНИЕ МОЖЕТ ВОЗНИКАТЬ ПРИ ПАРЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРФУНКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА:
 - 1) евнухоидизм;
 - 2) болезнь Иценко-Кушинга;
 - 3) синдром Иценко-Кушинга;

- 4) карликовость;
 - 5) первичный гипертиреоз;
5. УКАЖИТЕ ПРИЗНАК, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ОСТРОЙ ТОТАЛЬНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
- 1) повышение тонуса скелетной мускулатуры;
 - 2) артериальная гипотензия;
 - 3) артериальная гипертензия;
 - 4) гипернатриемия;
 - 5) гипергликемия;
6. ДЕНЕРВАЦИОННЫЙ СИНДРОМ РАЗВИВАЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ:
- 1) разрушения центральных мотонейронов;;
 - 2) разрушения спинальных мотонейронов;;
 - 3) выпадения влияний нервной системы на органы и ткани;;
 - 4) разобщения коры большого мозга с подкорковыми центрами;;
7. ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ ПРИ ДЕНЕРВАЦИИ ВОЗНИКАЮТ ВСЛЕДСТВИЕ:
- 1) дефицита трофогенов;;
 - 2) избытка трофогенов;;
 - 3) недостатка патотрофогенов;;
 - 4) воздействия нейромедиаторов;;
8. КАКАЯ ФОРМА ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОПРОВОЖДАЕТСЯ РАЗВИТИЕМ ОФТАЛЬМОПАТИИ И ПРЕТИБИАЛЬНОЙ МИКСЕДЕМЫ::
- 1) микседема;;
 - 2) аденома щитовидной железы;;
 - 3) болезнь Грейвса;;
 - 4) эндемический зоб;;
 - 5) тиреоидит Хасимото;;
9. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРИЗНАКОВ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА:
- 1) увеличение концентрации Ca^{2+} в плазме крови;;
 - 2) размягчение костной ткани;
 - 3) уменьшение концентрации фосфатов в плазме крови;
 - 4) тетания;
10. КАКОЙ ПРИЗНАК ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ВЫРАЖЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА ВЗРОСЛЫХ:
- 1) снижение основного обмена;
 - 2) потливость;
 - 3) гипохолестеринемия;
 - 4) тахикардия;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Больная, 50 лет, длительное время получала глюкокортикоиды по поводу бронхиальной астмы. После резкой отмены ГКС стала отмечать утомляемость, резкую слабость, бессоницу. У больной снизился аппетит, наблюдалась тошнота, рвота, запоры сменились поносами, резкие боли в животе и похудание. Кожа приобрела бронзовую окраску, особенно на лице и шее, тыльной поверхности кистей, в области сосков, половых органов, белой линии живота, АД - 70/40 мм.рт.ст. Содержание 17-ОКС и 17-КС в моче резко снижено, эозинопеническая проба положительная, содержание АКТГ в плазме повышено.

Вопрос 1: Назовите форму патологии, имеющуюся у больной.;

Вопрос 2: Назовите причины, которые могут вызывать этот вид нарушений.;

Вопрос 3: Объясните механизм системных нарушений при данной патологии.;

- 1) Хроническая недостаточность коры надпочечников.;
- 2) Длительное применение глюкокортикоидов, туберкулёз, метастазы, токсические повреждения, амилоидоз.;
- 3) Снижение продукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов корой надпочечников приводит к нарушению всех видов обмена в организме: мышечная слабость, утомляемость, вследствие дисбаланса ионов в биологических жидкостях и мышцах, гипогликемии, дистрофических изменений в миоцитах; артериальная гипотензия вследствие снижения тонуса ГМК артериол, уменьшения чувствительности рецепторов ГМК артериол, снижения сократительной функции миокарда; полиурия, вследствие гипоальдостеронизма, приводящего к снижению реабсорбции жидкости в канальцах почек; гипогидратация организма, гиповолемия, гемоконцентрация вследствие полиурии; нарушение полостного и мембранного пищеварения и всасывания вследствие недостаточной секреции пищеварительных соков и повышения осмоляльности кишечного содержимого; гипогликемия вследствие недостаточности ГКС; гиперпигментация кожи вследствие повышения АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона.;

2. Пациент М., 36 лет, на приёме у врача предъявил жалобы на эпизоды сильной головной боли, мелькание "мушек" и появление «сетки» перед глазами; приливы крови к лицу: повышенную потливость; головокружение, выраженное сердцебиение и боль в области сердца, крупную дрожь тела, чувство страха при выполнении им тяжелой физической работы или во время психоэмоционального перенапряжения. В покое: АД - 136/85 мм рт.ст., Пульс - 80 уд. в мин, данные анализов крови и мочи без изменений. При физической нагрузке: АД - 230/165 мм рт.ст., пульс -

188 уд. в мин; в анализе крови - глюкоза 7,5 ммоль/л; в анализе мочи, собранной после этого эпизода нагрузки, повышен уровень катехоламинов и их метаболитов. Для уточнения диагноза сделана рентгенография поясничной области, выявившая существенное увеличение размеров правого надпочечника.

Вопрос 1: Какой вид нарушения функции надпочечников имеется у больного?;

Вопрос 2: Назовите причины данных нарушений.;

Вопрос 3: Объясните механизмы системных нарушений при данной патологии.;

1) Гиперпродукция гормонов мозгового слоя надпочечников.;

2) Феохромоцитома - доброкачественная опухоль, происходящая из хромоаффинных клеток мозговой части надпочечников.;

3) Артериальная гипертензия, вследствие прессорных центральных эффектов катехоламинов, острые гипотензивные реакции с обмороками из-за периферического вазоконстрикторного действия, опосредованного через α -рецепторы, нарушения со стороны сердца, обусловленные положительными инотропным, хронотропным и дромотропным эффектами, гипергликемия вследствие стимуляции гликогенолиза и глюконеогенеза, гиперлипидемия вследствие стимуляции липолиза и т.д.;

3. В поликлинику обратилась больная 40 лет с жалобами на сильные головные боли, общую слабость, изменение внешнего облика (увеличение носа, ушей, кистей, стоп). Объективно: отмечается увеличение надбровных дуг, скуловых костей и подбородка. Мягкие ткани лица гипертрофированы, увеличение языка и межзубных промежутков. Кисти и стопы увеличены.

Вопрос 1: Какая форма эндокринопатии развилась у пациентки?;

Вопрос 2: Что могло послужить вероятной причиной ее возникновения и какой ее патогенез?;

Вопрос 3: Какие исследования нужно провести для подтверждения диагноза?;

Вопрос 4: Каков механизм гипертрофии тканей?;

1) Акромегалия. Поздняя парциальная форма патологии аденогипофиза.;

2) Причина заболевания - ацидофильная (эозинофильная) аденома аденогипофиза, которая привела к значительному увеличению продукции соматотропного гормона.;

3) Рентгенограмма черепа.;

4) Непропорциональное увеличение и утолщение конечностей и костей черепа, следствие активации периостального роста костей. Увеличение мягких тканей, результат увеличенного синтеза белка, повышая проницаемость мембран для аминокислот и синтез РНК; снижен распад белка, подавляя активность некоторых протеаз.;

4. У больного в раннем периоде после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения выраженность неврологической симптоматики продолжала нарастать, несмотря на восстановление кровотока в поврежденном церебральном сосуде.

Вопрос 1: Предложите возможную причину усугубления неврологической симптоматики.;

Вопрос 2: Объясните механизмы острой и отсроченной гибели нейронов после гипоксии/ишемии головного мозга.;

Вопрос 3: Понятие «кальциевая смерть».;

1) Повреждение нейрона происходит не только во время ишемии, но и после нее. Эти повреждения связаны с возобновлением циркуляции крови (реперфузией мозга);

2) Острая фаза поражения нейрона связана с входом ионов натрия, что приводит к повышению осмолярности, входу воды в нейрон и его набуханию. Дальнейшее повышение осмолярности обусловлено накоплением кальция, вследствие активации глутаматных рецепторов в условиях ишемии, а также молочной кислоты и неорганического фосфора. Отсроченная гибель нейронов обусловлена реперфузионными ишемическими повреждениями: новой волной поступления кальция, перекисным окислением липидов и процессами свободнорадикального окисления, усиленными в связи с вновь поступающим кислородом, возрастанием количества молочной кислоты в связи с поступлением глюкозы в условиях нарушенного окислительного фосфорилирования и в связи с анаэробным гликолизом. Кроме того, происходит отек мозга за счет поступления воды из крови при возобновлении циркуляции;

3) «Кальциевая смерть» - необратимые повреждения и гибель нейрона, вследствие индуцированных кальцием внутриклеточных повреждений: альтерация внутриклеточных белков, усиленный фосфолипазный гидролиз и протеолиз, разрушение внутриклеточных структур, повреждение цитоплазматической и внутриклеточных мембран, набухание нейронов, нарушение деятельности генома;

5. Больная А., 38 лет, жалуется на слабость, вялость, сонливость, увеличение массы тела, зябкость, запоры, снижение памяти, выпадение волос, сухость кожи. При обследовании: лицо пастозное, кожа холодная, шелушащаяся, бледно-желтоватого цвета, выпадение волос, избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки, речь замедленная, брадикардия, границы сердца расширены, тоны глухие. В общем анализе крови гемоглобин и цветовой показатель снижены. В биохимическом анализе крови повышены холестерин и триглицериды. Резко снижено содержание тироксина.

Вопрос 1: Какой вид нарушения функции щитовидной железы имеется у больного?;

Вопрос 2: Объясните механизмы системных нарушений при данной патологии;

Вопрос 3: Чем обусловлено изменение лабораторных показателей;

1) Гипофункция щитовидной железы;

2) Снижение синтеза тиреоидных гормонов приводит к развитию гипотиреоидной энцефалопатии, нарушениям со стороны ССС – кардиомегалии, СН, брадикардии, кардиалгии; нарушению функции ЖКТ – снижение аппетита, тошнота, гипоацидный гастрит, обстипация, кишечная непроходимость; нарушениям со стороны иммунной, кроветворной системы, опорно-двигательного аппарата. При гипофункции щитовидной железы во всех слоях кожи происходит избыточное депонирование кислых гликозаминогликанов, являющихся основой слизеподобного вещества – муцина. Скопление в коже муцина приводит к ее утолщению, уплотнению и припухлости;

3) Снижение основного обмена, замедление синтеза и распада белков, жиров и углеводов. Повышение холестерина и триглицеридов в связи со снижением активности липопротеинлипазы. Снижение основного обмена приводит к подавлению теплопродукции и гипотермии, что проявляется у пациентов зябкостью даже при нормальной T воздуха. Снижение гемоглобина обусловлено снижением активности синтеза белка;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 7. Патология системы крови. Анемии. Лейкоцитозы, лейкопении. Гемобластозы.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изменения в системе крови являются важнейшими маркерами нарушений органов и систем. Анемия – одна из типовых форм патологии системы эритроцитов крови. Наиболее распространена среди детей и взрослых железодефицитная анемия. У беременных женщин данный вид анемии влияет на процессы развития плода. Возникновение анемии на территории крайнего Севера обусловлено дефицитом витамина В12, железа, фолиевой кислоты. Понимание причин, механизмов развития анемий необходимо для их успешного лечения и профилактики. Клетки белой крови имеют различные этапы созревания, обладают широким спектром функций. Изменение клеточного состава белой крови имеет большое значение в понимании механизмов, этапов и выраженности развития тех или иных патологических процессов. Гемобластозами обозначают опухоли, возникающие из кроветворных клеток. Уровень заболеваемости лейкозами в разных странах колеблется от 3 до 10 человек на 100 000 населения. Необходимо сформировать понимание этиологии, патогенеза, принципов лечения и профилактики данной группы заболеваний.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., **уметь** оценивать изменения показателей анализа крови пациента при патологиях, связанных с системой эритроцитов и системой лейкоцитов., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** определением изменений лейкоцитарной формулы., методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Эритроцитозы (эритремии, полицитемии) — состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови выше нормы (более $4,710^{12}/л$ у женщин и $5,010^{12}/л$ у мужчин).

К **первичным** эритроцитозам (самостоятельные формы болезни) относят истинную полицитемию (болезнь Вакеза) и семейные (наследуемые) формы.

Две формы первичной полицитемии (истинная полицитемия): — миелопролиферативное заболевание, ассоциированное с мутациями, приводящими к независимому от эритропоэтина росту клеток-предшественников эритроцитов; - форма первичной полицитемии в результате мутаций рецептора эритропоэтина, индуцирующих независимую от эритропоэтина активацию этого рецептора.

Среди **вторичных** эритроцитозов (симптомы других болезней, патологических состояний или процессов) различают абсолютные (вследствие усиления эритропоэза и/или поступления эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга) и относительные формы. Последние могут быть гемоконцентрационными (гиповолемическими) и перераспределительными.

Анемия — уменьшение общего количества НЬ, которое характеризуется снижением уровня НЬ в единице объёма крови (за исключением острой кровопотери).

В большинстве случаев анемии сопровождаются и эритропенией. Исключением являются некоторые железодефицитные состояния и талассемии. При них количество эритроцитов может быть нормальным или даже увеличенным.

Общие лабораторные признаки анемии:

- содержание НЬ менее 100 г/л;
- количество эритроцитов менее $4 \cdot 10^{12}/л$;
- содержание железа в сыворотке крови менее 14,3 мкмоль/л.

Классификационные критерии анемий.

- **Причина.** Первичные (наследственные, врождённые) и вторичные (приобретённые) анемии.
- **Патогенез.** Постгеморрагические, гемолитические и дизэритропоэтические анемии.
- **Тип кроветворения.** Нормобластные (нормоцитарные) и мегалобластные (ме-галоцитарные) анемии.
- **Регенераторная способность эритроидного роста.** Регенераторные (гиперрегенераторные), гипорегенераторные, арегенераторные, апластические анемии.
- **Размер эритроцитов.** Нормоцитарные, микроцитарные, макроцитарные, мега-лоцитарные анемии.
- **Острота развития.** Острые (развиваются в течение нескольких суток) и хронические (наблюдаются в течение нескольких недель-лет) анемии.

Постгеморрагические анемии (в результате острого или хронического кровотечения).

Острая постгеморрагическая анемия — нормохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, возникающая вследствие острой кровопотери в течение короткого периода времени. Минимальная потеря крови, представляющая опасность для здоровья взрослого человека, — 500 мл. Тяжесть клинической картины определяется количеством потерянной крови, скоростью и источником кровотечения. Терапия: восстановление ОЦК (хирургическая остановка кровотечения, гемотрансфузии, коллоидные растворы).

Хронические постгеморрагические анемии. Причины: длительные, повторяющиеся кровотечения в результате нарушения целостности стенок сосудов, эндокринопатий (например, при дисгормональной аменорее) и расстройств гемостаза. Патогенез и проявления связаны в основном с нарастающим дефицитом железа в организме. Они являются частным вариантом железодефицитных анемий.

Гемолитические анемии — Гемолитические анемии имеют следующие общие признаки:

1. Преждевременное разрушение эритроцитов и уменьшение продолжительности их жизни ниже нормы в 120 суток.

2. Повышенный уровень эритропоэтина и компенсаторное усиление эритропоэза.

3. Накопление продуктов деградации гемоглобина, который высвобождается при разрушении эритроцитов

Преждевременная деструкция эритроцитов осуществляется внутри фагоцитов. Этот процесс называют внесосудистым гемолизом (в селезенке, печени или костном мозге)). Если этот процесс длится достаточно долго, он приводит к гиперплазии фагоцитов, проявляющейся спленомегалией.

Основные клинические признаки внесосудистого гемолиза (независимо от механизма): 1. анемия; 2. спленомегалия; 3. желтуха.

Внутрисосудистый гемолиз. Обусловлен механическим повреждением эритроцитов, связыванием системы комплемента, внутриклеточными паразитами (например, при малярии, вызванной *P. falciparum*) или экзогенными токсическими факторами. Причинами механического повреждения также могут быть травма, обусловленная патологией клапанов сердца, тромботическое сужение микрососудистого ложа.

Основные клинические признаки внутрисосудистого гемолиза: 1. анемия; 2. гемоглобинемия; 3. гемоглобинурия; 4. гемосидеринурия; 5. желтуха. При неосложненных гемолитических анемиях всех типов избыточный билирубин в сыворотке находится в неконъюгированном состоянии. Уровень гипербилирубинемии зависит от функциональной способности печени и степени гемолиза. Если печень функционирует нормально, желтуха редко бывает тяжелой. Избыток билирубина экскретируется печенью в желудочно-кишечный тракт, где происходит повышенное образование уробилина и его экскреция с фекалиями; в этих условиях из пигментов гема часто образуются желчные камни.

Мембранопатии. Гемолитические анемии, обусловленные мембранопатиями, характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток.

Наследственный сфероцитоз

Эластичность и стойкость нормальных эритроцитов обусловлены физико-химическими свойствами специализированного скелета мембраны, тесно прилегающего к внутренней поверхности плазматической мембраны. Его главный белковый компонент, спектрин, состоит из двух полипептидных цепей, α и β , образующих переплетенный (спиральный) гибкий гетеродимер.

Различные мутации спектрина (α - и β цепей), анкирина, ослабляют взаимодействие между этими белками, вызывая утрату фрагментов мембраны эритроцитов. Чтобы компенсировать изменения соотношения между площадью поверхности и объемом, эритроциты становятся сферичными. Сфероциты обладают сниженной способностью к деформации по сравнению с нормальными эритроцитами, поэтому задерживаются в селезеночных тяжах, где их фагоцитируют макрофаги. Продолжительность жизни эритроцитов уменьшается в среднем до 10-20 сут. (вместо 120 сут. в норме).

Характерные клинические признаки наследственного сфероцитоза — анемия, спленомегалия и желтуха.

Благоприятные эффекты спленэктомии доказывают важную роль селезенки в преждевременной гибели эритроцитов.

Ферментопатии. Гемолитические анемии, обусловленные ферментопатиями, характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток и развиваются при генных мутациях ряда ферментов.

Наиболее важное из этих нарушений — наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD). G6PD восстанавливает никотинамидаденин-динуклеотидфосфат (NADP) до NADPH, окисляя глюкозо-6-фосфат. Затем NADPH выполняет роль восстанавливающего эквивалента, необходимого для превращения окисленного глутатиона в восстановленный глутатион, который создает защиту от окислительного повреждения, катализируя расщепление таких агентов, как пероксид водорода (H_2O_2).

Эпизодический гемолиз, характерный для дефицита G6PD, возникает в результате воздействия факторов, образующихся при оксидантном стрессе. Наиболее частым индуктором служат инфекции, при которых активированные лейкоциты образуют АФК. Вызвать гемолиз способны многие инфекции, особенно вирусный гепатит, пневмония и брюшной тиф. Другими индукторами являются лекарственные средства и некоторые пищевые продукты. Лекарства-оксиданты многочисленны и включают противомаларийные средства (например, примахин и хлорохин), сульфонамиды, нитрофурантоины и др. Некоторые лекарственные средства вызывают гемолиз только у лиц со средиземноморским типом G6PD. Из пищевых продуктов наиболее часто индукторами гемолиза являются конские бобы (*Vicia faba*), при переваривании которых образуются оксиданты. Фавизм — эндемичное заболевание для стран Средиземноморского бассейна, Среднего Востока и районов Африки, где конские бобы употребляют в пищу.

Воздействие высоких доз оксидантов на эритроциты с дефицитом G6PD приводит к перекрестному связыванию реактивных сульфгидрильных групп цепей глобина, которые денатурируют и образуют мембраносвязанные преципитаты, известные как тельца Хайнца. Эти тельца выглядят темными включениями в эритроцитах, окрашенных кристаллвиолетом. Тельца Хайнца могут повредить мембрану в такой степени, что происходит внутрисосудистый гемолиз.

Когда имеющие включения эритроциты проходят через селезеночные тяжи, макрофаги «выкусывают» тельца Хайнца. В результате повреждения мембраны клетки приобретают характерную аномальную форму. Менее поврежденные клетки (с утратой поверхностного участка мембраны) способны восстановить свою форму до сферической. И «надкушенные» клетки, и сфероциты задерживаются в селезеночных тяжах и быстро захватываются фагоцитами.

Гемоглобинопатии. Описано большое число гемоглобинопатий, сопровождающихся проявлениями гемолитической анемии.

Серповидно-клеточная анемия возникает в результате точечной мутации в кодоне 6 гена (β -глобина, приводящей к замене остатка глутамата остатком валина. За развитие заболевания ответственны измененные физико-химические свойства образующегося гемоглобина S.

Молекулы HbS полимеризуются при деоксигенации. По мере образования агрегатов HbS цитозоль эритроцитов сначала превращается из свободно текущей жидкости в вязкий гель. При продолжающейся деоксигенации агрегаты HbS формируют в эритроцитах длинные, похожие на иглы волокна, вследствие чего образуются серповидные или похожие на листья падубы (остролиста) эритроциты.

По мере усиления полимеризации HbS выпячиваются через скелет мембраны из клетки, покрытой только липидным бислоем. Это серьезное нарушение скелета мембраны вызывает приток Ca^{2+} , индуцирующих перекрестное связывание мембранных белков и активирующих ионные каналы, через которые происходит отток K^+ и воды. В случае повторных эпизодов болезни эритроциты становятся все более дегидратированными, плотными и ригидными.

Присутствие HbS лежит в основе главных патологических проявлений серповидно-клеточной анемии: (1) хронического гемолиза; (2) окклюзии микрососудов; (3) повреждения тканей.

Талассемии. В связи с тем, что одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, нарушается закономерная для нормы количественная сбалансированность двух его цепей. «Несбалансированная» (т.е. не имеющая пары) цепь агрегирует и выпадает в осадок в цитозоле эритроидных клеток, в том числе в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови (тельца Хайнца). Ядросодержащие эритроидные клетки, содержащие несбалансированные агрегированные цепи, разрушаются в костном мозге, а ретикулоциты и эритроциты, циркулирующие в крови, — в селезенке. В связи с повышенным разрушением эритроидных клеток в костном мозге и селезенке часто развивается эритропения. Вместе с тем, при некоторых формах талассемии (например, при малой β -талассемии) выявляется эритроцитоз.

Иммуногемолитическая анемия

Гемолитические анемии этого вида вызывают антитела, связывающиеся с эритроцитами, что приводит к преждевременному разрушению клеток. Это нарушение часто относят к аутоиммунным гемолитическим анемиям, но термин «иммуногемолитическая анемия» предпочтительнее, т.к. в некоторых случаях иммунную реакцию

инициируют лекарственные средства. Иммуногемолитические анемии можно классифицировать на основе характеристик ответственных за их возникновение антител. Для постановки диагноза «иммуногемолитическая анемия» необходимо определение антител и/или компонентов системы комплемента на эритроцитах пациента. С этой целью применяют прямой антиглобулиновый тест Кумбса.

Дизэритропоэтические анемии.

Гипо- и апластические анемии, развивающиеся в результате преимущественного повреждения стволовых клеток, являются результатом подавления функции костного мозга. По происхождению эти анемии подразделяют на первичные и вторичные.

К первичным дизэритропоэтическим анемиям относится анемия Фанкони. Анемия Фанкони представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефектами мультибелкового комплекса, необходимого для репарации ДНК.

Вторичным (приобретённым) вызваны химическими агентами, физическими агентами, вирусами.

Два основных этиологических фактора: внешняя, иммуноопосредованная супрессия костномозговых клеток-предшественников и внутренняя аномалия стволовых клеток

Вначале могут произойти антигенные изменения стволовых клеток в результате действия лекарственных средств, инфекционных агентов или других, неизвестных внешних воздействий. Это вызывает клеточный иммунный ответ, в течение которого активированные ТН1-клетки продуцируют цитокины, например IFN- γ и TNF, которые супрессируют и убивают гемопоэтические клетки-предшественники.

Анемии вследствие нарушения синтеза глобиновых ДНК — как правило, гиперхромные макроцитарные анемии с мегалобластным типом кроветворения.

Мегалобластный эритропоэз возникает вследствие нарушения синтеза ДНК в условиях дефицита витамина В₁₂ (цианкобаламина) или фолиевой кислоты, а также при недостаточности метионин синтетазы и дигидрофолатредуктазы. При макроцитарной мегалобластной анемии эритроидный росток костного мозга представляют аномальные эритроидные клетки — мегалобласты. В эту группу анемий входят пернициозная анемия и другие В₁₂-дефицитные анемии, а также фолиеводефицитная анемия. Указанные анемии протекают тяжело и трудно поддаются лечению. Поэтому мегалобластные анемии ранее называли пернициозными — злокачественными (витамин В₁₂-дефицитная анемия, в том числе анемия Аддисона-Бирмера).

Витамин В12 содержится только в пище животного происхождения: в печени, почках, мясе, яйцах, молоке и молочных продуктах.

Витамин В12 высвобождается в желудке из комплекса с белками пищи под действием пепсина и связывается с кобалофилином — быстрым связывающим белком слюны (R-белком). В двенадцатиперстной кишке связанный витамин В12 высвобождается под действием панкреатических протеаз. Затем он связывается с внутренним фактором. (Внутренний фактор - это термолабильный щелочеустойчивый гликопротеид, секретируется париетальными клетками желудка).

Этот комплекс транспортируется в подвздошную кишку, где подвергается эндоцитозу энтероцитами, экспрессирующими на поверхности рецепторы внутреннего фактора. В этих клетках витамин В12 связывается с главным белком-носителем, транскобаламином II, и секретируется в плазму. Транскобаламин II доставляет витамин В12 в печень и другие клетки организма, в том числе в быстро пролиферирующие клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта.

С желчью в кишечник попадает значительное количество витамина В12, последний связывается с внутренним фактором и 65-75% его повторно всасывается.

В воротной вене витамин В12 связывается с белком транскобаламином.

После выполнения функций активные формы витамина В12 вновь переносятся в кровь и доставляются в печень и почки, откуда выводятся наружу с мочой и калом. В печени витамин В12 может накапливаться, создавая депо, которого человеку хватает примерно на 3 - 4 года.

Роль витамина В12

В клетках органов витамин В12 превращается в активные формы - метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин.

Кофермент витамина В12 (метилкобаламин) обеспечивает нормальную работу ферментов из класса редуктаз,

которые, в свою очередь, превращают фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, а под действием последней из уридил-монофосфата образуется тимидин-монофосфат, включаемый в ДНК и активизирует процесс деления клеток. Активация деления клеток особенно важна для быстро обновляющихся тканей, таких, как клетки крови, слизистые оболочки, эпидермис и др.

Дезоксиаденозилкобаламин- обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты в янтарную, которая является необходимым структурным компонентом миелина. Накоплением метилмалоната и пропионата может привести к образованию и включению аномальных жирных кислот в липиды нейронов. Предполагают, что эта биохимическая аномалия способствует разрушению миелина и тем самым вызывает неврологические осложнения при дефиците витамина В12.

Этиология

1.Отсутствие секреции внутреннего фактора (атрофия слизистой желудка)

2. Поражение тонкой кишки (резекция тощей кишки, хронический энтерит, целиакия, радиация, болезнь Крона).
3. Конкуренное поглощение витамина в кишечнике (инвазия широким лентом –*Diphyllobotrium latum*, избыточное размножение бактерий в слепых петлях и дивертикулах толстого кишечника).
4. Повышенное потребление витамина при беременности, гипертиреозидизме и диссеминированном раке.
5. Нарушение транспорта витамина В12, в силу наследственно-обусловленного отсутствия белка-транскобаламина.
6. Нарушение усвоения витамина В12 костным мозгом (метастазы рака в костный мозг, лейкозы, лучевая болезнь, нарушение усвоения витамина В12 эссенциальной природы).

Патогенез.

Считается, что пернициозная анемия возникает в результате аутоиммунной реакции, мишенью которой служит слизистая оболочка желудка.

У многих пациентов присутствуют аутоантитела трех типов. Около 75% пациентов имеют антитела типа I, блокирующие связывание витамина В12 с внутренним фактором. Эти антитела присутствуют и в плазме, и в желудочном соке. Антитела типа II препятствуют связыванию комплекса «внутренний фактор-витамин В12» с рецепторами в подвздошной кишке. Антитела типа II определяются у значительной части больных пернициозной анемией. Антитела типа III есть у 85-90% пациентов. Эти антитела распознают α - и β -субъединицы протонной помпы, которая в норме локализуется в микроворсинках каналикулярной системы париетальных клеток желудка.

Признаки, на основании которых ставят диагноз «пернициозная анемия»:

(1) мегалобластная анемия от умеренной до тяжелой степени; (2) лейкопения с присутствием гиперсегментированных гранулоцитов; (3) низкий уровень витамина В12 в сыворотке; (4) повышенный уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке.

Мегалобластная анемия. Мегалобластический тип эритропоэза приводит к сокращению числа митозов (вместо 3, наблюдается один); клетки-предшественники эритроцитов растут, но не делятся, вследствие чего образуются гигантские эритроциты (мегалобласты) в небольшом количестве, последние содержат мало гемоглобина и не могут проникать в мелкие сосуды, срок жизни эритроцитов сокращается до 30-40 дней; 50 эритроцитов гибнут в костном мозге (вместо 20).

Глоссит Хантера: сухой язык, окрашенный в ярко-красный цвет, на поверхности которого могут ощущаться покалывание и жжение; снижение или полное отсутствие аппетита; ахилия (нулевая кислотность желудочного сока); диарея; эрозии и язвы на слизистых оболочках различных органов (рта, горла, носа, бронхов, кишечника, влагалища и др.); себорейный дерматит на отдельных участках кожи тела и лица, особенно рядом с носом или ртом; воспаление и зуд кожи в области половых органов у мужчин и женщин; покраснение, зуд, жжение и чувствительность глаз к свету; затемнение зрения. Фуникулярный миелоз. При недостатке янтарной кислоты (накапливаются токсичные пропионовая и метилмалоновая кислоты) нервное волокно остается демиелинизированным, что приводит к нарушению чувствительности, плохому проведению импульсов от головного мозга к мышцам и обратно, следствием чего является онемение конечностей, пощипывание, ощущение "мурашек" , параличи и другие симптомы дегенерации нервного волокна.

Картина крови.

Признаки гиперхромной (или нормохромной) анемии: анизоцитоз и пойкилоцитоз, мегалоциты (эритроциты более 12 мкм в диаметре), шизоциты, гиперхромия, анизохромия, базофильная пунктация, кольца Кебота и тельца Жоли в

мегалоцитах, встречаются мегалобласты, цветовой показатель больше единицы. Лейкопения, полисегментация нейтрофилов, тромбоцитопения.

Профилактика жирового перерождения различных органов обеспечивается за счет способности витамина В12 активировать превращение гомоцистеина в метионин. Метионин, в свою очередь, необходим для процесса удаления избыточного количества жиров печенью.

Железодефицитные анемии.

К анемиям, развивающимся при нарушениях обмена железа, относят *железодефицитные* (сидеропенические) и *железорефрактерные* (сидероахрестические) анемии.

Дефицит железа в организме развивается, когда потери его превышают 2 мг/сут.

Всасывается ~ 20% железа, входящего в состав гема (гемовое железо), и 1-2% железа, не входящего в состав гема (негемовое железо). Около 80% функционального железа находятся в гемоглобине, остальные 20% приходятся на долю миоглобина и железосодержащих ферментов, таких как каталаза и цитохромы. Железо в плазме транспортирует железосвязывающий гликопротеин (трансферрин), синтезируемый в печени. Главная функция трансферрина — доставка железа клеткам, включая эритроидные клетки-предшественники, которым железо необходимо для синтеза гемоглобина.

Свободное железо высокотоксично, поэтому оно секвестрировано. Это осуществляется путем прочного связывания железа запасного пула с ферритином или гемосидерином. Ферритин представляет собой распространенный во всех тканях организма комплекс белок-железо, в наибольшем количестве присутствующий в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах.

Абсорбцию железа регулирует гепсидин — небольшой циркулирующий пептид, синтезируемый в печени и высвобождаемый в ответ на повышение уровня железа в печени. Гепсидин ингибирует перенос железа из эритроцитов в плазму, связывая ферропортин и вызывая его эндоцитоз и деградацию. В результате, как только уровень гепсидина возрастает, железо захватывается дуоденальными клетками в форме ферритина слизистых оболочек и утрачивается при отторжении этих клеток.

В костном мозге: сохраняется нормобластический тип кроветворения. Часто (но не всегда) наблюдаются умеренная гиперплазия клеток красного ростка гемопоэза. Снижено содержание депонированного в костном мозге железа и числа сидеробластов — нормобластов с гранулами железа. В периферической крови: Снижено количество эритроцитов и значительно уменьшено содержание Hb (до 30-40 г/л). Это обуславливает развитие гемической гипоксии. Цветовой показатель снижен до 0,6 и более. Количество ретикулоцитов различно: от нормального до сниженного (при хроническом течении анемии) или повышенного (на начальных этапах анемии). Пойкилоцитоз, анизоцитоз (много микроцитов), наличие «теней» эритроцитов (в связи со сниженным содержанием в них Hb). Уровень железа (Fe^{2+}) в плазме крови понижен (сидеропения) до 1,8-7,2 мкмоль/л (при норме 12-30 мкмоль/л). Содержание лейкоцитов имеет тенденцию к снижению (за счёт нейтрофилов). Число тромбоцитов обычно в пределах нормы.

Железорефрактерные анемии развиваются в результате нарушения включения в гем железа. В молекуле гема железо связано с одной из разновидностей порфирина — протопорфирином. Порфирины синтезируются во всех клетках организма, но в наибольшем количестве — в эритрокариоцитах костного мозга и клетках печени. Порфирины являются обязательным компонентом железосодержащих ферментов — каталазы, пероксидазы, цитохромов, а также гемо- и миоглобина.

К анемиям, развивающимся вследствие нарушений синтеза глобинов (*гемоглобинопатии*), относятся множество заболеваний, в том числе разные талассемии, болезнь нестабильного Hb и серповидно-клеточная анемия.

Терапия дизэритропоэтических анемий направлена на: — устранение или прекращение действия причинных факторов, вызывающих нарушение пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток (этиотропная терапия); — разрыв патогенетических звеньев анемических состояний: гипоксии, гемосидероза, нарушений КЩР (патогенетическое лечение); — устранение последствий и неприятных симптомов анемий (симптоматическая терапия).

Лейкопении — состояния, характеризующиеся уменьшением количества лейкоцитов в единице объёма крови ниже нормы (обычно менее $4 \cdot 10^9$ /л). Различают первичные (врождённые или наследственные) и вторичные (приобретённые) лейкопении.

Снижение количества циркулирующих гранулоцитов происходит при неадекватном или не эффективном

гранулопозе или ускоренном удалении нейтрофилов из крови либо их разрушении.

Неадекватный или неэффективный гранулопозе наблюдается при:

1. Супрессии КСК, например при апластической анемии и разнообразных инфильтративных нарушениях костного мозга (опухолях, гранулематозных заболеваниях и т.д.). В этих случаях гранулоцитопения сопровождается анемией и тромбоцитопенией; 2. Супрессии коммитированных клеток-предшественников гранулоцитов в результате воздействия некоторых лекарственных средств;

3. Заболеваниях, ассоциированных с неэффективным гемопоэзом, например мегалобластных анемиях и миелодиспластических синдромах, когда дефектные клетки-предшественники погибают в костном мозге;
4. Редких врожденных дефектах специфических генов, когда нарушается дифференцировка гранулоцитов (например, при синдроме Костмана).

Ускоренное удаление или разрушение нейтрофилов происходит при:

1. Иммуноопосредованном повреждении нейтрофилов, которое может быть идиопатическим, связанным с иммунным расстройством (например, СКВ) или быть следствием влияния лекарственных средств;
2. Спленомегалии, когда секвестрация нейтрофилов в селезенке приводит к их избыточному разрушению, обычно ассоциированному с повышенным разрушением эритроцитов и тромбоцитов;
3. Повышенной утилизации нейтрофилов на периферии, например при распространенных бактериальных, риккетсиозных инфекциях и микозах.

Тяжелые инфекции развиваются при количестве нейтрофилов менее 500 клеток/мм³. Поскольку течение инфекции нередко становится молниеносным, необходимо при первых же симптомах назначать антибиотики широкого спектра действия.

Лейкоцитозы — состояния, характеризующиеся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы (более $9 \cdot 10^9$ /л). По происхождению лейкоцитозы подразделяют на эндогенные и экзогенные (и те, и другие могут быть инфекционными и неинфекционными). Природа причинного фактора лейкоцитозов может иметь физический, химический и биологический характер.

На количество лейкоцитов в крови оказывает влияние ряд факторов:

1. Количество миелоидных и лимфоидных клеток- предшественников и объем клеточного пула в костном мозге, тимусе, крови и периферических тканях.
2. Скорость высвобождения клеток из резервного пула в кровотоки.
3. Количество клеток, прилипающих к стенкам кровеносных сосудов в определенный момент времени (маргинальный пул).
4. Скорость экстравазации клеток в ткани.

Гомеостаз лейкоцитов поддерживается цитокинами, факторами роста и молекулами адгезии, оказывающими влияние на коммитирование, пролиферацию, дифференцировку и экстравазацию лейкоцитов и их клеток-предшественников.

Некоторые факторы роста стимулируют продукцию преимущественно одного типа лейкоцитов. Например, IL-5 влияет на продукцию эозинофилов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — на продукцию нейтрофилов.

Нейтрофилия -острые бактериальные инфекции, особенно вызываемые пиогенными микроорганизмами; асептическое воспаление, вызванное некрозом тканей (инфаркт миокарда, ожоги).

Эозинофилия - аллергические расстройства (например, астма, сенная лихорадка). некоторые кожные болезни (например, пузырчатка, герпетиформный дерматит); паразитарные инвазии; реакции на лекарства; некоторые неоплазии (например, лимфома Ходжкина и отдельные неходжкинские лимфомы); коллагеновые сосудистые нарушения и некоторые васкулиты; атероэмболическая болезнь (преходящая).

Базофилия - возникает редко, часто служит показателем миелопролиферативного заболевания (например, хронической миелоидной лейкемии).

Моноцитоз - хронические инфекции (например, туберкулез), бактериальный эндокардит, риккетсиоз и малярия; коллагеновые сосудистые нарушения (например, системная красная волчанка); воспалительные заболевания

кишечника (например, язвенный колит).

Лимфоцитоз - сопровождается моноцитоз при многих расстройствах, ассоциированных с хронической иммунной стимуляцией (например, туберкулез, бруцеллез); вирусные инфекции (например, гепатит А, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр); инфекция *Bordetella pertussis*.

Гемобласты — опухоли, возникающие из кроветворных клеток гемопоэтической ткани.

Гемобласты подразделяют на лейкозы (опухоль, диффузно — системно - поражающие гемопоэтические клетки костного мозга), лимфомы (внекостномозговые плотные, растущие в виде узла или нескольких узлов, опухоли из лимфопротлиферативных кроветворных клеток) и миелопротлиферативные новообразования (миеломы).

Злокачественные болезни лейкоцитов подразделяют на несколько категорий:

1. *Лимфоидные неоплазии*. Включают гетерогенную группу опухолей В-, Т- и НК-клеточного происхождения. Во многих случаях фенотип неопластических клеток напоминает фенотип определенных стадий дифференцировки нормальных лимфоцитов — признак, используемый для диагностики и классификации этих патологий.
2. *Миелоидные неоплазии*. Возникают из ранних гемопоэтических клеток-предшественников. Выделяют 3 группы миелоидных неоплазий: острые миелоидные лейкомии (накопление в костном мозге незрелых клеток-предшественников); миелодиспластические синдромы (ассоциируются с неэффективным гемопоэзом и возникающей в результате этого цитопенией в периферической крови); миелопротлиферативные заболевания (повышенная продукция одного или нескольких терминально дифференцированных миелоидных элементов, например гранулоцитов, обычно приводит к увеличению количества клеток в периферической крови).
3. *Гистиоцитозы*. Относят к редким протлиферативным нарушениям системы макрофагов и дендритных клеток. Клетки Лангерганса, особый тип незрелых дендритных клеток, подвержены целому спектру неопластических расстройств — гистиоцитозам клеток Лангерганса.

этиология и патогенез

Трансформация нормальных гемопоэтических клеток в опухолевые является результатом изменений в генетической программе. Основную роль при этом играют хромосомные нарушения. В большинстве случаев они определяют прогноз болезни и тип специфического лечения.

Хромосомные транслокации.

В большинстве случаев лейкоцитарных неоплазий выявляют хромосомные аномалии, чаще всего транслокации. Гены играют решающую роль в развитии, росте и выживании нормальных клеток-предшественников, и результатом мутаций генов может быть образование доминантно-негативного белка, нарушающего функцию клетки (утрата функции), или аномального усиления какого-то вида активности (приобретение функции). В лимфоидных клетках протоонкогены активируются в результате ошибок во время перестройки и диверсификации генов антигенного рецептора. Потенциально онкогенные мутации наиболее часто возникают в В-клетках герминативного центра в процессе создания антител. Онкобелки, образующиеся в результате геномных aberrаций, нередко блокируют созревание клеток. Многие из онкобелков останавливают дифференцировку клетки, часто на стадии быстрого деления. Значение созревания наиболее очевидно при острых лейкомиях, когда доминантно-негативные мутации факторов транскрипции, интерферирующих с ранними стадиями дифференцировки лимфоидных или миелоидных клеток, сочетаются с мутациями, активирующими тирозинкиназы, которые повышают выживаемость и протлиферацию клеток. Острые лейкомии (лейкозы) возникают в результате комплементарных мутаций, которые останавливают дифференцировку лейкоцитов на ранних стадиях их развития, усиливают их регенерацию, протлиферацию и выживаемость. Показаны примеры значимых мутаций. *BCR-ABL* — гибридный ген, кодирующий киназу Абельсона; *MLL* — ген миелоидной и лимфоидной лейкоми; *PML-RAR-a* — гибридный ген, кодирующий рецептор ретиноевой кислоты α (*RAR-a*), соединенный с белком *PML* (промиелоцитарная лейкомия).

Вирусы.

При некоторых лимфомах этиологическими агентами считают три лимфотропных вируса: вирус Т-клеточной лейкоми человека типа 1 (*HTLV-1*), *EBV* и *KSHV*.

Хроническая иммунная стимуляция.

Различные факторы окружающей среды, вызывающие хроническую местную иммунную стимуляцию, предрасполагают к лимфоидной неоплазии, источником которой почти всегда служит воспаленная ткань. Такова

связь инфекции, вызываемой *H. pylori*, с В-клеточной лимфомой желудка и глютенчувствительной энтеропатии с Т-клеточными лимфомами кишечника. При ВИЧ-инфекции существует повышенный риск развития В-клеточных лимфом практически в любом органе. При развитии СПИДа тяжелый Т-клеточный иммунодефицит еще больше повышает риск развития В-клеточных лимфом.

Ятрогенные факторы.

Радиотерапия и некоторые виды химиотерапии, используемые для лечения злокачественных опухолей, повышают риск развития миелоидных и лимфоидных неоплазий. Неоплазии возникают в результате мутагенного действия ионизирующего излучения и химиотерапевтических агентов на гематолимфоидные клетки-предшественники.

Курение. Частота острой миелоидной лейкемии у курящих лиц выше в 1,3-2 раза, вследствие действия канцерогенов, содержащихся в табачном дыме, например бензола.

ТАБЛИЦА 13.5 Некоторые маркеры иммунных клеток, определяемые с помощью моноклональных антител

Антигены	Нормальное клеточное распределение
Ассоциированные главным образом с Т-клетками	
CD1	Тимоциты и клетки Лангерганса
CD3	Тимоциты, зрелые Т-клетки
CD4	Хелперные Т-клетки, субпопуляция тимоцитов
CD5	Т-клетки и небольшая субпопуляция В-клеток
CD8	Цитотоксические Т-клетки, субпопуляция тимоцитов и некоторые НК-клетки
Ассоциированные главным образом с В-клетками	
CD10 (CALLA)	Пре-В-клетки и В-клетки герминативного центра
CD19	Пре-В-клетки и зрелые В-клетки, но не плазматические клетки
CD20	Пре-В-клетки и зрелые В-клетки, но не плазматические клетки
CD21	Рецептор EBV; зрелые В-клетки и фолликулярные дендритные клетки
CD23	Активированные зрелые В-клетки
CD79a	Костномозговые пре-В-клетки и зрелые В-клетки
Ассоциированные главным образом с моноцитами или макрофагами	
CD11c	Гранулоциты, моноциты и макрофаги; экспрессирован также клетками волосатоклеточного лейкоза
CD13	Незрелые и зрелые моноциты и гранулоциты
CD14	Моноциты
CD15	Гранулоциты; клетки Рид-Штернберга и их варианты
CD33	Миелоидные клетки-предшественники и моноциты
CD64	Зрелые миелоидные клетки
Ассоциированные главным образом с НК-клетками	
CD16	НК-клетки и гранулоциты
CD56	НК-клетки и субпопуляция Т-клеток
Ассоциированные главным образом со стволовыми клетками и клетками-предшественниками	
CD34	Плюрипотентные КСК и клетки-предшественники многих линий
Маркеры активации	
CD30	Активированные В-клетки, Т-клетки и моноциты; клетки Рид-Штернберга и их варианты
Присутствующие на всех лейкоцитах	
CD45 (общий лейкоцитарный антиген)	Все лейкоциты

CALLA — антиген острой лимфобластной лейкемии общего типа; CD — кластер дифференцировки; EBV — вирус Эпштейна-Барр; НК-клетки — естественные клетки-киллеры; КСК — кроветворные стволовые клетки.

ТАБЛИЦА 13.6 Основные типы лимфоцитарных лейкозий и неходжкинских лимфом

Диагноз	Происхождение опухолевых клеток	Генотип	Поражаемый контингент и основные клинические признаки
Неоплазии из незрелых В- и Т-клеток			
В-клеточная острая лимфо-бластная лейкоз/лимфома	Предшественники В-клеток в костном мозге	Различные хромосомные транслокации t(12;21), включая <i>CBF-α</i> и <i>ETV6</i> (25%)	Преимущественно дети. Симптомы связаны с замещением костного мозга опухолевой тканью и панцитопенией; агрессивное течение
Т-клеточная острая лимфо-бластная лейкоз/лимфома	Предшественники Т-клеток (часто тимусного происхождения)	Различные хромосомные перестройки, мутации <i>NOTCH1</i> (50–70%)	Преимущественно подростки мужского пола. Опухолевая масса локализуется в тимусе, различная степень вовлечения костного мозга; агрессивное течение
Неоплазии из зрелых В-клеток			
Лимфома Беркитта	В-клетки герминативного центра	Транслокации, включающие локусы <i>c-MYC</i> и <i>Ig</i> , обычно t(8;14); подгруппа ассоциируется с EBV	Подростки и молодые люди. Экстранодальные опухолевые массы; редко опухоль описывают как лейкомию; агрессивное течение
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	В-клетки герминативного центра или В-клетки, покинувшие его	Различные хромосомные перестройки, чаще всего <i>BCL6</i> (30%), <i>BCL2</i> (10%) и <i>c-MYC</i> (5%)	Любой возраст, чаще взрослые. Нередко быстро растет, в 30% экстранодально; агрессивное течение
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны	В-клетки памяти	Транслокации t(11;18), t(1;14) и t(14;18), создающие гибридные гены <i>MALT1-IAP2</i> , <i>BCL10-IgH</i> и <i>MALT1-IgH</i> соответственно	Взрослые с хроническими воспалительными заболеваниями. Может быть локализованной; неагрессивное течение
Фолликулярная лимфома	В-клетки герминативного центра	Транслокация t(14;18), создающая гибридный ген <i>BCL2-IgH</i>	Пожилые с генерализованной лимфаденопатией и вовлечением костного мозга. Неагрессивное течение
Волосатоклеточный лейкоз	В-клетки памяти	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Пожилые мужчины с панцитопенией и спленомегалией. Неагрессивное течение
Лимфома из клеток мантийной зоны	Наивные В-клетки	Транслокация t(11;14), создающая гибридный ген <i>CyclinD1-IgH</i>	Пожилые мужчины с диссеминированным заболеванием. Умеренно агрессивное течение
Множественная миелома/солитарная плазмочитома	Плазматические клетки, покинувшие герминативный центр и мигрирующие в костный мозг	Различные перестройки, включающие <i>IgH</i> , делеции 13q	Миелома: пожилые с литическими поражениями костей, патологическими переломами, гиперкальциемией и почечной недостаточностью. Умеренно агрессивное течение. Плазмочитома: изолированные плазмоклеточные массы в костях или мягких тканях. Неагрессивное течение
Хроническая лимфоцитарная лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	Наивные В-клетки или В-клетки памяти	Трисомия по 12-й хромосоме, делеции 11q, 13q и 17p	Пожилые с поражением костного мозга, лимфоузлов, селезенки и печени; редкие случаи аутоиммунного гемолиза и тромбоцитопении. Неагрессивное течение
Неоплазии из зрелых Т-клеток и НК-клеток			
Т-клеточная лейкоз/лимфома взрослых	Хелперные Т-клетки	В опухолевых клетках присутствует провирус HTLV-1	Взрослые с поражениями кожи, вовлечением костного мозга и гиперкальциемией; встречается главным образом в Японии, Западной Африке, странах Карибского бассейна. Агрессивное течение
Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная	Хелперные или цитотоксические Т-клетки	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Главным образом пожилые; обычно присутствует лимфаденопатия. Агрессивное течение
Анапластическая крупноклеточная лимфома	Цитотоксические Т-клетки	Перестройки <i>ALK</i>	Дети и молодые люди, обычно с поражением лимфоузлов и мягких тканей. Агрессивное течение
Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома	НК-клетки (часто) или цитотоксические Т-клетки (редко)	Ассоциируется с EBV; специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Взрослые с деструктивными экстранодальными массами, чаще всего синусно-назальными. Агрессивное течение
Грибовидный микоз/синдром Сезари	Хелперные Т-клетки	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Взрослые с кожными пятнами, бляшками, узелками или генерализованной эритемой. Неагрессивное течение
Крупноклеточная гранулярная лимфоцитарная лейкоз	Два типа: цитотоксические Т-клетки и НК-клетки	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Взрослые со спленомегалией, нейтропенией и анемией. Иногда сопровождается аутоиммунным заболеванием

EBV — вирус Эпштейна-Барр; HTLV-1 — вирус Т-клеточной лейкозии человека типа 1; Ig — иммуноглобулин; НК-клетки — естественные клетки-киллеры.

Лимфоидные неоплазии

Острые лейкозы «лимфоцитарная лейкоз» — злокачественные заболевания кроветворной системы, морфологический субстрат — бластные клетки. Наиболее часто диагностируются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Патогенез острого лейкоза обусловлен пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими нарушениями, угнетением нормального кроветворения, выходом бластных клеток в кровь, метастазированием их в другие кроветворные (селезенка, печень, лимфоузлы) и некроветворные (кожа, ЦНС, яички, лёгкие) органы.

Проявления острых лейкозов.

Анемический синдром: бледность, одышка, сердцебиение, сонливость.

Снижение резистентности к инфекциям (бактериальным, грибковым и вирусным). У пациентов с лейкозами выявляют как лёгкие (локальные) формы инфекций (например, кандидозные стоматиты, гингивиты, поражения слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса), так и тяжёлые генерализованные процессы (пневмонии, сепсис).

Геморрагический синдром. При осмотре пациентов обнаруживают петехии и экхимозы на коже (самопроизвольные, в местах инъекций или механического трения). Возможны тяжёлые носовые и внутренние кровотечения (метроррагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг).

ДВС-синдром.

Интоксикация. Проявляется лихорадкой, снижением массы тела и аппетита, слабостью, повышенной потливостью.

Болезненность костей. В наибольшей мере выражена в трубчатых костях и позвоночнике, в области суставов (артралгии). Обусловлена опухолевой гиперплазией костномозговой гемопоэтической ткани.

Лимфаденопатия. Возможно увеличение любой группы лимфатических узлов в связи с пролиферацией в них лейкозных лимфоидных клеток.

Печень и селезенка увеличены. Увеличение их размеров связано с метастазированием лейкозных клеток в эти органы и образованием экстрамедуллярных очагов гемопоэза в них.

Нейролейкемия. Поражение ЦНС (нейролейкемия) возникает особенно часто при ОЛЛ и значительно ухудшает прогноз. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга.

Лимфома Ходжкина.

Неходжкинские лимфомы часто возникают вне лимфоузлов (экстранодально) и распространяются непредсказуемым образом, а лимфома Ходжкина появляется в одиночном узле или цепочке лимфоузлов и сначала распространяется в пределах смежных лимфоузлов. Лимфома Ходжкина имеет также отличительные морфологические признаки. Для нее характерно присутствие гигантских неопластических клеток, называемых *клетками Рид-Штернберга*. Эти клетки высвобождают факторы, индуцирующие накопление реактивных лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, составляющих обычно > 90% общего количества опухолевых клеток. В подавляющем большинстве лимфом Ходжкина неопластические клетки Рид-Штернберга образуются из В-клеток, присутствующих в герминативном центре или покинувших его. *Эти клетки* представляют собой крупные клетки (диаметром > 45 мкм) с множественными ядрами либо с одним ядром, состоящим из нескольких долей, каждая из которых содержит крупные «штампованные» ядрышки величиной примерно с малый лимфоцит (размером 5-7 мкм).

Хронические лейкозы. Большинство (85%) хронических лимфоидных лейкозов (ХЛЛ) возникает из предшественников В-лимфоцитов. Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — опухоль из CD5⁺-позитивных В-клеток, первично поражающая костный мозг.

Кроме того, у пациентов, как правило, наблюдаются:

1. Анемический и геморрагический синдромы (обусловлены поражением костного мозга и появлением АТ к эритроцитам и тромбоцитам).
2. Инфекционные осложнения (вызваны гипогаммаглобулинемией, нарушениями клеточного звена иммунитета, миграции и хемотаксиса гранулоцитов. Часто отмечаются бактериальные, грибковые и вирусные инфекции).
3. Аллергические реакции немедленного типа (наиболее часто на вакцинации, укусы комаров).

Миелоидные неоплазии

Общим признаком этой гетерогенной группы неоплазий служит их происхождение из кроветворных клеток-предшественников. Эти опухоли в первую очередь поражают костный мозг и в меньшей степени — вторичные гемопоэтические органы (селезенку, печень и лимфоузлы). Симптомы обычно обусловлены изменениями гемопоэза. Существуют три категории миелоидных неоплазий:

1. *Острая миелоидная лейкемия*, когда накопление незрелых миелоидных клеток (бластов) в костном мозге подавляет нормальный гемопоэз;
2. *Миелодиспластические синдромы*, когда неэффективный гемопоэз приводит к цитопении;
3. *Миелопролиферативные заболевания*, при которых обычно повышена продукция клеток крови одного или нескольких типов.

Патогенез миелоидных неоплазий лучше всего рассматривать в контексте нормального гемопоэза, где существует иерархия КСК, коммитированных клеток-предшественников и более дифференцированных элементов. Нормальный гемопоэз регулируется гомеостатическими механизмами обратной связи с участием цитокинов и факторов роста, модулирующих образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в костном мозге. При развитии в костном мозге миелоидных неоплазий, «ускользающих» от нормального гомеостатического контроля и подавляющих функцию оставшихся нормальных стволовых клеток, эти механизмы нарушаются. На специфические проявления миелоидных неоплазий оказывают влияние:

1. *положение трансформированной клетки на иерархической лестнице клеток-предшественников* (в диапазоне плюрипотентная КСК — более коммитированная клетка-предшественник);
2. *действие процессов трансформации на дифференцировку*, которая может быть ингибирована, направлена по иному пути или нарушена в результате особых онкогенных мутаций.

Острая миелоидная лейкемия

Острая миелоидная лейкемия — это опухоль, образующаяся из гемопоэтической клетки-предшественника в результате приобретенных онкогенных мутаций, нарушающих дифференцировку, что приводит к накоплению в костном мозге незрелых миелобластов. Остановка развития клеток миелоидной линии приводит к недостаточности

костного мозга, связанной с анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. ОМЛ может возникнуть в любом возрасте, частота ее увеличивается с возрастом, достигая пика после 60 лет.

ОМЛ, возникшая *de novo* у молодых взрослых, обычно ассоциируется со сбалансированными хромосомными перестройками, особенно t(8;21), inv(16) и t(15;17).

Молекулярный патогенез. Многие повторные генетические aberrации, возникающие при ОМЛ, повреждают гены, кодирующие факторы транскрипции, необходимые для нормальной миелоидной дифференцировки. Так, две наиболее частые хромосомные перестройки, t(8;21) и inv(16), повреждают гены *CBF-1 a* и *CBF-1 β* соответственно. Эти два гена кодируют полипептиды, которые связываются между собой, образуя фактор транскрипции CBF-1a/CBF-1 β , необходимый для нормального гемопоэза.

Хроническая миелоидная лейкемия

Хроническая миелоидная лейкемия отличается от других миелопролиферативных заболеваний наличием гибридного гена *BCR-ABL*, состоящего из гена *BCR* на 22-й хромосоме и гена *ABL* на 9-й хромосоме. *BCR-ABL* детерминирует синтез конститутивно активной тирозинкиназы BCR-ABL, которая при хронической миелоидной лейкемии обычно имеет размер 210 кДа. В ~ 90% случаев BCR-ABL образуется в результате реципрокной транслокации t(9;22). Источником хронической миелоидной лейкемии служит плюрипотентная КСК.

Молекулярный патогенез. В нормальных условиях тирозинкиназы претерпевают опосредованную лигандом димеризацию и аутофосфорилирование, в результате чего образуются активированные киназы, способные фосфорилировать другие белковые субстраты. Компонент BCR гибридного белка BCR-ABL содержит домен димеризации, который самоассоциируется, активируя компонент ABL тирозинкиназы. Последний, в свою очередь, фосфорилирует белки, индуцирующие пролиферацию и выживание клеток

теми же путями, что и гемопоэтические факторы роста, включая пути RAS, JAK, STAT и AKT. По неизвестным причинам BCR-ABL стимулирует пролиферацию преимущественно гранулоцитарных и мегакариоцитарных клеток-предшественников, а также вызывает аномальное высвобождение из костного мозга в кровь незрелых гранулоцитов.

Морфология. В костном мозге обнаруживается заметная гиперклеточность в результате значительного увеличения количества созревающих клеток-предшественников гранулоцитов, в первую очередь эозинофилов и базофилов. Мегакариоцитов также становится больше, обычно среди них присутствуют небольшие диспластические формы. Уровень эритроидных клеток-предшественников в норме или слегка снижен.

Хроническая миелоидная лейкемия прогрессирует медленно. В отсутствие лечения миелоидной лейкемии выживаемости составляет ~ 3 года. Через различные периоды времени (в среднем 3 года) в ~ 50% случаев начинается фаза ускорения, характеризующаяся нарастанием анемии и тромбоцитопении, иногда сопровождающихся повышением количества базофилов. Часто обнаруживают дополнительные клональные цитогенетические нарушения: трисомию по 8-й хромосоме, изохромосому 17q или дубликацию филадельфийской хромосомы. Через 6-12 мес фаза ускорения завершается клинической картиной, напоминающей острую лейкемию {*властный криз*). В других случаях фаза ускорения не наступает, и бластный криз происходит внезапно. В 70% случаев криза бласты имеют миелоидное происхождение (миелоидный бластный криз), тогда как у большей части оставшихся 30% обнаруживаются бласты пре-B-клеточного происхождения (лимфоидный бластный криз). Это обстоятельство указывает на то, что источником хронической миелоидной лейкемии является плюрипотентная стволовая клетка, обладающая как миелоидным, так и лимфоидным потенциалом.

Истинная полицитемия ассоциируется с активирующими точечными мутациями тирозинкиназы JAK2.

JAK2 участвует в передаче сигнала по пути JAK/STAT вслед за многочисленными рецепторами гемопоэтических факторов роста, включая рецептор эритропоэтина.

Молекулярный патогенез. При истинной полицитемии потребность клеток-предшественников в эритропоэтине и других гемопоэтических факторах роста заметно снижена вследствие конститутивной сигнализации, опосредуемой JAK2. Соответственно, уровень эритропоэтина в сыворотке при истинной полицитемии очень низкий, тогда как вторичная абсолютная полицитемия отличается высоким уровнем эритропоэтина. Повышенный гематокрит приводит к увеличению вязкости крови и повышенной агрегации форменных элементов. Эти гемодинамические факторы вместе с тромбоцитозом и нарушением функций тромбоцитов делают пациентов с истинной полицитемией подверженными и тромбозу, и кровотечениям.

Около 97% случаев истинной полицитемии ассоциируются с мутацией JAK2, приводящей к замещению валина фенилаланином в позиции 617.

Мутантные формы JAK2 при истинной полицитемии делают клетки гемопоэтических линий независимыми от

факторов роста.

Лейкемоидные реакции — состояния, характеризующиеся изменениями в крови, органах гемопоэза и организме в целом, сходные с теми, которые наблюдаются при гемобластозах, главным образом — при лейкозах. Своё название — «лейкемоидные» — эти реакции получили в связи с тем, что изменения в гемопоэтической ткани и в периферической крови напоминают изменения при лейкозах. Однако, лейкемоидные реакции не трансформируются в тот лейкоз, с которым они сходны гематологически.

5. Вопросы по теме занятия

1. Лейкоцитозы, лейкопении. Классификация, механизмы развития.
2. Агранулоцитоз, их виды, причины и механизмы развития.
3. Гемобластозы. Определение, классификация.
4. Эритроцитозы. Характеристика абсолютных и относительных, наследственных и приобретенных эритроцитозов. Их этиология, патогенез, клинические проявления, последствия.
5. Виды анемий в зависимости от их этиологии и патогенеза, типа кроветворения, цветового показателя, регенераторной способности костного мозга, размера и формы эритроцитов.
6. Принципы лабораторной диагностики анемий
7. Этиология, патогенез, клинические и гематологические проявления, принципы диагностики и лечения гемолитических анемий.
8. Этиология, патогенез, клинические и гематологические проявления, принципы диагностики и лечения гипо- и апластических анемий.
9. Этиология, патогенез, клинические и гематологические проявления железodefицитных анемий.
10. Этиология, патогенез, клинические и гематологические проявления, принципы диагностики и лечения В12-дефицитных анемий.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. ОСНОВНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ПЕРВОЙ СТАДИИ ОСТРОЙ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ:
 - 1) повреждение сосудов;
 - 2) уменьшение ОЦК;
 - 3) дефицит железа;
 - 4) гипоксия гемического типа;
2. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ВОЗНИКАЕТ ПРИ:
 - 1) дифиллоботриозе;
 - 2) спленомегалии;
 - 3) беременности;
 - 4) вегетарианском питании;
 - 5) эритремии;
3. ДЛЯ КАКОЙ АНЕМИИ ХАРАКТЕРЕН МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКИЙ ТИП КРОВЕТВОРЕНИЯ:
 - 1) α -талассемия;
 - 2) анемии, связанной с дефицитом железа;
 - 3) анемии, связанной с резекцией подвздошной кишки;
 - 4) апластической анемии;
 - 5) серповидно-клеточной анемии;
4. АГРАНУЛОЦИТОЗОМ НАЗЫВАЕТСЯ:
 - 1) значительное уменьшение или исчезновение в крови нейтрофилов;
 - 2) любая выраженная лейкопения;
 - 3) исчезновение окраски гранулоцитов;
 - 4) абсолютная лимфопения;
 - 5) выраженная лейкемоидная реакция;
5. ОПУХОЛЕВУЮ ПРИРОДУ ИМЕЕТ:
 - 1) серповидно-клеточная анемия;
 - 2) эритремия (болезнь Вакеза);
 - 3) талассемия;
 - 4) железорезистентная анемия;
 - 5) наследственная микросфероцитарная анемия;
6. «ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ ПРОВАЛ» ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ:
 - 1) острого лейкоза;
 - 2) миеломной болезни;
 - 3) хронического миелолейкоза;
 - 4) эритремии;
 - 5) хронического лимфолейкоза;
7. КРОВОТОЧИВОСТЬ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ СВЯЗАНА С:
 - 1) лейкоцитозом;
 - 2) лейкопенией;

- 3) тромбоцитозом;
- 4) тромбоцитопенией;
- 5) лейкозными инфильтратами в легкие;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Пострадавший доставлен в больницу через 40 минут после огнестрельного ранения в брюшную полость. При поступлении: сознание спутанное, кожные покровы бледные, дыхание учащенное поверхностное, пульс частый слабый. Артериальное давление - 65/35 мм рт.ст. Анализ крови: гемоглобин - 148 г/л, эритроциты - $4,2 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель - 1,01. В связи с признаками внутреннего кровотечения и гемоперитонеума пострадавшему проведена перевязка ветви артерии брыжейки. В анализе крови, сделанном на четвертый день пребывания пострадавшего в клинике: гемоглобин - 68 г/л, эритроциты - $2,8 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты - 10%, артериальное давление - 115/70 мм.рт.ст.

Вопрос 1: Какое патологическое состояние развивается в организме вследствие массивной кровопотери?;

Вопрос 2: Периоды данного патологического состояния.;

Вопрос 3: Оцените изменения и сделайте заключения по результатам анализов крови на первый и четвертый день после ранения пациента.;

Вопрос 4: Какими компенсаторными механизмами организм отвечает на острую кровопотерю?;

Вопрос 5: Принципы лечения данной патологии.;

- 1) Острая постгеморрагическая анемия.;
 - 2) Рефлекторный, гидремический, регенераторный (костно-мозговой).;
 - 3) В первые сутки (рефлекторный период): нормоцитемическая гиповолемия, Ht, число эритроцитов, уровень Hb в единице объема крови в пределах нормы. 4 сутки (регенераторный период): понижение содержания Hb, эритропения, снижение гематокрита, гипохромия эритроцитов, ретикулоцитоз.;
 - 4) Увеличение альвеолярной вентиляции легких, тахикардия, ускоренный выход эритроцитов из костного мозга, увеличение сопряжения реакций окисления и фосфорилирования и повышение активности ферментов дыхательной цепи, активация гликолиза.;
 - 5) Устранение кровотечения, переливание компонентов крови и коллоидных растворов.;
2. Больной П., 14 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость, головокружение, повышение температуры тела, боли при глотании. Из анамнеза известно, что больной в течение 3-х месяцев с наркотической целью вдыхал пары бензола. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов. Множественные геморрагии в виде мелкоточечных и пятнистых кровоизлияний, некротические язвы слизистой зева и полости рта. Печень и селезенка не увеличены. Анализ крови: Hb - 60 г/л, эритроциты - $2,0 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты - 0%, тромбоциты - $28 \times 10^9 /л$, лейкоциты - $1,5 \times 10^9/л$; метамиелоциты - 0, П - 0, С - 15, Э - 0, Б - 0, Л - 82, М - 3, СОЭ - 44 мм/ч. В мазке крови анизоцитоз, пойкилоцитоз. В пунктате костного мозга признаки гемобластоза отсутствуют. Содержание железа в сыворотке крови - 40 мкмоль/л, непрямого билирубина - 10 мкмоль/л.

Вопрос 1: Для какой патологии системы крови характерна данная гемограмма?;

Вопрос 2: Клинические проявления агранулоцитоза;

Вопрос 3: Виды агранулоцитозов и их причины, патогенез;

- 1) У больного лейкопения и наиболее тяжелая форма - агранулоцитоз. Агранулоцитоз - клинико-гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным исчезновением нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови.;
 - 2) Язвенно-некротические процессы могут поражать кожу, влагалище, анус и ЖКТ. Некротизирующие процессы в полости рта: гингивиты, стоматиты, фарингиты, ангина. В полости рта преобладает инфекционный процесс, сопровождающийся вялотекущим воспалением без нагноения, но с некрозом. Язык покрывается грязно-серым налетом. Слизистая оболочка мягкого неба, передних небных дужек, зева гиперемирована и отечна. Десны цианотичны, появляется гнилостный запах изо рта. Иногда в язвенно-некротический процесс вовлекаются губы, язык, щеки, миндалины. При поражении миндалин возникает боль при глотании. Язвенно-некротические процессы обусловлены снижением резистентности к бактериальной флоре.;
 - 3) Миелотоксический. Причины: апластическая анемия, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, мегалобластическая анемия, тотальное облучение, токсические химические вещества (бензол, бензин, толуол) Патогенез: химиотерапевтические препараты вызывают дозозависимый эффект супрессии стволовых клеток - родоначальниц всех трех ростков кроветворения, повреждая ДНК клетки и нарушая процессы клеточной пролиферации, вызывая гипоплазию костного мозга. Иммунный. Причины: лекарственные препараты (сульфаниламиды, антистероидные средства), системные, аутоиммунные болезни, инфекции, вызванные грибами, риккетсиями. Патогенез. В случае иммунного агранулоцитоза, вызванного лекарственными средствами, данное вещество является гаптенем и приобретает свойства полноценного антигена после взаимодействия с белками мембраны гранулоцитов, далее следует иммунизация организма. В этой ситуации, как правило, ведущую роль в гибели гранулоцитов играют аллергические реакции цитотоксического типа. Различают четыре патогенетических варианта агранулоцитоза: С уменьшением продукции нейтрофилов в костном мозге. С замедлением выхода нейтрофилов из костного мозга в кровь. С уменьшением времени циркуляции нейтрофилов в сосудистом русле. С перераспределением нейтрофилов внутри сосудистого русла.;
3. Больной К., 55 лет, поступил в клинику с жалобами на повышенную утомляемость, сердцебиение, одышку, боли в языке. Периодически возникает ощущение «ватных» ног, онемение конечностей. В последние годы отмечает

признаки диспепсических расстройств. Объективно: больной удовлетворительного питания, лицо одутловатое. Кожа, видимые слизистые, склеры желтушны. Температура тела - 37,5°C. При осмотре ротовой полости язык воспален, сосочки атрофированы. На слизистой оболочке афты. При исследовании анализа желудочного сока установлено резкое снижение желудочной секреции. При рентгеноскопии желудка выявлено нарушение эвакуаторной деятельности, уплощение и сглаженность складок. При фиброгастроудоденоскопии обнаружены признаки атрофии слизистой желудка. Общий анализ крови: эритроциты- 1,8x10¹²/л, гемоглобин- 80г/л, тромбоциты-130x10⁹/л, показатели гематокрита- 0,25г/л, лейкоциты-3,0x10⁹/л, лейкоцитарная формула: б.-0, э- 0, м-0, ю-0, п-3, с-50, л-40, мон.-7. Анизоцитоз +++, пойкилоцитоз +++, анизохромия +++. Содержание сывороточного железа- 11,9 мкмоль/л. СОЭ-30 мм/л.

Вопрос 1: Дать обоснованное заключение о нарушении в системе крови.;

Вопрос 2: Укажите основные гематологические показатели данной анемии;

Вопрос 3: Объяснить патогенез клинико-гематологических проявлений.;

Вопрос 4: Чем отличается В12-дефицитная анемия от анемии с недостатком фолиевой кислоты?;

Вопрос 5: Укажите причины мегалобластических анемий.;

1) Жалобы: утомляемость, одышка, ощущение «ватных» ног, онемение конечностей, боли в языке, диспепсические расстройства; объективные данные и анализ крови: уменьшение количества эритроцитов, анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия эритроцитов, тромбоцитопения, лейкопения говорят о В12-дефицитной анемии.;

2) Гиперхромная, макроцитарная (мегалоцитарная), гипорегенераторная, мегалобластическая, специфические включения в эритроциты (тельца Жолли, кольца Кебота), эритроциты с базофильной пунктацией, пойкилоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, полисегментированные лейкоциты;

3) Витамин В12 является коэнзимом, его недостаток нарушает процессы деления клеток и приводит к развитию мегалобластоза. Мегалобластический тип эритропоэза приводит к сокращению числа митозов (вместо 3, наблюдается один); срок жизни эритроцитов сокращается до 30-40 дней; 50 эритроцитов гибнут в костном мозге (вместо 20). Развивается анемия.;

4) Дефицит витамина В12 характеризуется: - мегалобластической анемией; - глосситом Хантера (при недостатке витамина В12 нарушаются процессы деления активно регенерирующих клеток, что проявляется атрофическими процессами в органах пищеварения); - фуникулярным миелозом (недостаток витамина В12 приводит к избытку аномальных жирных кислот в липидах, входящих в состав нервных структур, что приводит дегенеративным изменениям в нервной системе). При фолиево-дефицитной анемии неврологическая симптоматика отсутствует.;

5) Нарушение поступления витамина в организм; нарушение всасывания (дефицит внутреннего фактора, состояние мальабсорбции); избыточное поглощение витамина В12 паразитами (дифиллоботриоз); повышенное потребление витамина В12 при беременности, гипертиреозидизме; нарушение усвоения витамина костным мозгом (метастазы рака в костный мозг, лейкозы, лучевая болезнь).;

4. Больной Л., 45 лет, поступил в клинику с жалобами на головную боль, снижение памяти, плохой сон, боли в конечностях, резкое снижение аппетита. Беспокоят эпизодически возникающие схваткообразные боли в животе, запоры. Из анамнеза: последние 10 лет работает в кабельном производстве, имеет профессиональный контакт со свинцом. Мерами безопасности пренебрегает. Объективно: больной пониженного питания. Кожа и видимые слизистые бледные с землисто-серым оттенком. Нистагм. Тремор пальцев рук. При осмотре ротовой полости - по краю десен у передних зубов - узкая лиловая полоса. Общий анализ крови: эритроциты-2,1x10¹²/л, гемоглобин- 51 г/л, ЦП- 0,73, ретикулоциты 8%, лейкоциты- 3,8x10⁹/л, тромбоциты- 140x10⁹ /л, гематокрит 0,38л/л. Содержание сывороточного железа 91,5 мкмоль/л, СОЭ: 10мм/ч. В мазке крови: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов. Примечание: Реакция мочи на б-аминолевулиновую кислоту резко положительна.

Вопрос 1: Какая форма патологии развилась у пациента в связи профессиональным контактом со свинцом?;

Вопрос 2: Объяснить этиологию и патогенез гематологических проявлений;

Вопрос 3: Принципы лечения данной патологии;

Вопрос 4: Как проводится подсчет эритроцитов в камере Горяева?;

1) У больного вторичная хроническая гемолитическая анемия вызванная отравление свинцом;

2) Анемия, обусловленная свинцовым отравлением связана с нарушением синтеза порфиринов (свинец блокирует сульфгидрильные группы ферментов дегидратазы б-аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы, участвующих в синтезе гема, в результате чего в организме накапливается б-аминолевулиновая кислота, токсичная для нервных клеток) и структуры мембраны эритроцитов, а также со снижением активности некоторых ферментов, что приводит к повышенному гемолизу. При свинцовом отравлении, отмечаются поражения крови, нервной системы и желудочно-кишечного тракта;

3) Лечение свинцового отравления заключается в выведении свинца из тканей при помощи различных комплексонов (тетрацин-кальций);

4) Для вычисления пользуются формулой: $\mathcal{E} = (a \times 4000 \times \text{хв}) / \text{б}$ где: \mathcal{E} - искомое количество эритроцитов; а - сумма эритроцитов, сосчитанных в больших квадратах; б - количество малых квадратов; в-степень разведения крови (в 200 раз) 4000 - множитель, приводящий объем столбика жидкости в границах малого квадрата (1/4000 мм³) к 1 мм³;

5. Больная 15 лет, школьница, поступила с жалобами на головную боль, общую слабость, шум в ушах, повышенную

температуру. Больной считает себя 2 месяца с момента, когда появились и стали нарастать перечисленные выше явления. Объективно: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Печень у края реберной дуги слегка болезненная при пальпации. Селезенка не увеличена. Температура 37,5-38,5°C. Анализ крови: НЬ 85 г/л. эр. 2,8x10¹²/л, цветовой показатель 0,9, л. 20x10⁹/л, б.э. 0%, п. 3%. с. 8%, мон. 2%, лимф. 19,5%, бластные клетки 67,5%, ретикулоциты 0,8%, тромбоциты 120.0 x10⁹/л, СОЭ-52 мм в час. Бластные клетки средних размеров, правильной формы с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, зернистости в цитоплазме нет.

Вопрос 1: О каком патологическом состоянии говорят объективные данные и анализ крови?;

Вопрос 2: Особенности клинической картины;

Вопрос 3: Картина крови при данном патологическом состоянии;

1) Жалобы больной (болеет 2 месяца); объективные данные: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, печень у края реберной дуги слегка болезненная при пальпации и данные лабораторных исследований - анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения и наличие бластных клеток (67,5%) говорят об остром лейкозе.

Особенности бластных клеток характерны для лимфобластного лейкоза (такая форма типична для детей).;

2) Развивается комплекс характерных проявлений: анемия, геморрагический синдром, выраженная интоксикация, болезненность костей обусловлена опухолевой гиперплазией костномозговой гемопоэтической ткани, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки (экстрамедуллярные очаги гемопоэза в них), нейрорлейкемия;

3) В анализе периферической крови преобладают бластные клетки, эритроцитопения и тромбоцитопения. В костном мозге выявляется инфильтрация клетками лимфоидного ряда (до 80%). В лимфобластах хроматин расположен компактно, ядерные нуклеолы не просматриваются, гранул в цитоплазме нет. Бластные клетки вытесняют клетки остальных гемопоэтических линий;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

International Agency for Research on Cancer (IARC) Международное агентство по изучению рака (<http://www.iarc.fr/>)

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

Национальное гематологическое общество (<https://npngo.ru/>)

Российское Трансплантологическое Общество (<https://transpl.ru/specialists/rto/>)

1. Тема № 8. Патопфизиология сердечно-сосудистой системы. Коронарная недостаточность. Сердечная недостаточность.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин инвалидизации и гибели современного человека. Причиной тому является широкая распространенность различных форм патологии сердца и, прежде всего, его ишемической болезни. В развитых странах 15-20% взрослого населения страдает ИБС. Она является причиной внезапной смерти у 60% пациентов, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Постоянно увеличивается заболеваемость и смертность от ИБС среди молодого населения (до 35 лет), а также в сельской местности.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования, принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, патопфизиологические методы исследования: эксперимент на живых объектах, клиническая патопфизиология, метод физического и математического моделирования, теоретическая разработка философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии., **уметь** оценивать характер изменений сердечно-сосудистой системы на основе ЭКГ пациента., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патопфизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Сердечно-сосудистая система (ССС) — компонент системы крово- и лимфообращения. В неё, помимо сердца и сосудов (т.е. ССС), входят также кровь и лимфа. Система крово- и лимфообращения — одна из интегрирующих систем организма. В ней выделяют центральное и периферическое звенья. Центральное кровообращение осуществляется на уровне сердца, а также крупных сосудов и обеспечивает поддержание системного давления крови, направление движения крови из артериального русла в венозное и далее — к сердцу, демпфирование значительных (систолических и диастолических) колебаний АД при выбросе крови из желудочков сердца. Периферическое кровообращение (органно тканевое, местное, регионарное) осуществляется в сосудах отдельных органов и тканей и обеспечивает ток крови в них в соответствии с их постоянно меняющейся функциональной активностью и уровнем пластических процессов. В норме ССС оптимально обеспечивает текущие потребности органов и тканей в кровоснабжении, а уровень системного кровообращения определяется деятельностью сердца, тонусом сосудов и состоянием крови (величиной её общей и циркулирующей массы, а также реологическими свойствами). Нарушения функции сердца, сосудистого тонуса или изменения в системе крови могут привести к недостаточности кровообращения.

Коронарная недостаточность, клиническим проявлением которой является ишемическая болезнь сердца — ведущая причина смерти как мужчин, так и женщин во всем мире. ИБС — это общее название группы патопфизиологически родственных синдромов, возникающих в результате *ишемии миокарда* (дисбаланса между перфузией и потребностью сердца в оксигенированной крови). Ишемия не только обуславливает дефицит кислорода, но и снижает доступность питательных веществ и удаление метаболитов. Вследствие этого сердце переносит ишемию хуже, чем изолированную гипоксию, например, при тяжелой анемии, врожденном пороке сердца синего типа или длительном заболевании легких.

Более чем в 90% случаев причиной ишемии миокарда служит снижение кровотока из-за обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, поэтому ИБС часто называют *болезнью коронарных артерий* или *коронарной болезнью сердца*. В большинстве случаев до появления симптомов проходит длительный период (порой десятки лет) скрытых, медленно прогрессирующих коронарных поражений. Таким образом, синдромы ИБС являются поздними проявлениями коронарного атеросклероза, который может быть даже у детей или подростков.

ИБС проявляется в виде одного или нескольких клинических синдромов:

инфаркта миокарда (это наиболее тяжелая форма ИБС, поскольку ишемия приводит к гибели миокарда);

стенокардии (степень ишемии недостаточна, чтобы вызвать некроз миокарда, но может быть его предвестником);

хронической ИБС с развитием сердечной недостаточности;

внезапной сердечной смерти.

Кроме коронарного атеросклероза ишемию миокарда могут вызвать эмболия коронарных сосудов, тромбоз мелких кровеносных сосудов миокарда и сниженное артериальное давление (например, шок). В условиях обструкции коронарных артерий ишемию могут усугубить повышение потребности сердца в энергии (например, при гипертрофии миокарда или учащении сердцебиения — *тахикардии*), снижение доставки крови или кислорода вследствие шока и гипоксемия. Некоторые факторы оказывают неблагоприятные эффекты. Так, тахикардия повышает потребность в кислороде из-за увеличения ЧСС и вместе с тем уменьшает доставку кислорода в результате относительного укорочения времени диастолы, когда происходит перфузия сердца.

Патогенез коронарной недостаточности. Доминирующая причина синдромов ИБС — недостаточная перфузия миокарда вследствие хронического и прогрессирующего сужения эпикардиальных коронарных артерий при атеросклерозе и выраженных в различной степени быстрых изменений атеросклеротических бляшек, а также тромбоза и спазма сосудов.

Хронический атеросклероз. Более 90% пациентов с ИБС имеют атеросклероз эпикардиальных коронарных артерий (одной или нескольких). Клинические проявления коронарного атеросклероза в целом обусловлены прогрессирующим сужением просвета артерий, приводящим к стенозу (фиксированная обструкция) или острому разрыву бляшек с тромбозом — и то и другое нарушает кровоток. Симптомы ишемии (чаще это боль в груди — *стенокардия*), инициируемые физическим напряжением, обусловлены фиксированной обструкцией, закрывающей просвет сосуда на 70% или более. В случае обструкции такой степени компенсаторного расширения коронарных артерий уже недостаточно, чтобы удовлетворить даже умеренные потребности миокарда. Закрытие просвета на 90% может привести к неадекватному кровоснабжению миокарда даже в состоянии покоя. Прогрессирующая ишемия миокарда, индуцированная медленно развивающейся окклюзией, со временем способна стимулировать образование коллатеральных сосудов, которые защищают миокард от ишемии и инфаркта и смягчают эффекты выраженного стеноза.

Последствия ишемии миокарда. При каждом синдроме критическим последствием является ишемия миокарда дистальнее уровня стеноза пораженного сосуда. *Стабильная стенокардия* возникает в результате повышения потребности миокарда в кислороде, которое превосходит способность стенозированных коронарных артерий увеличить доставку кислорода. Эта форма обычно не ассоциирована с изменением бляшки. *Нестабильную стенокардию* вызывает изменение бляшки, осложненное частично окклюзивным тромбозом и вазоконстрикцией, что приводит к тяжелому, но кратковременному снижению коронарного кровотока. В некоторых случаях наблюдаются микроинфаркты дистальнее измененной бляшки вследствие тромбоэмболии. Острое изменение бляшки индуцирует полную тромботическую окклюзию и последующую гибель миокарда. И наконец, *внезапная сердечная смерть* часто связана с таким атеросклеротическим поражением, когда измененная бляшка служит причиной регионарной ишемии миокарда, индуцирующей фатальную желудочковую аритмию.

Стенокардия характеризуется пароксизмальными и обычно повторяющимися приступами неприятных ощущений за грудиной или в области сердца (которые описывают по-разному: чувство стягивания, сдавливания, удушья или кинжальной боли в груди), вызываемых преходящей (от 15 сек до 15 мин) ишемией миокарда, еще недостаточной для индукции некроза кардиомиоцитов. Выделяют три перекрывающиеся друг друга формы стенокардии: (1) *стабильная стенокардия* (типичная); (2) *вариантная стенокардия* (стенокардия Принцметала); (3) *нестабильная стенокардия* (стенокардия «крещендо»). Они обусловлены различным сочетанием повышенной потребности миокарда в кислороде, сниженной перфузии миокарда и патологии коронарных артерий. Кроме того, ишемию пациент может ощущать не всегда («немая» ишемия).

Стабильная стенокардия — наиболее распространенная форма заболевания. Ее причиной служит нарушение вследствие хронического коронарного атеросклероза баланса между коронарной перфузией и потребностью миокарда в кислороде, что происходит, как правило, в результате физической активности, эмоционального возбуждения или другой причины повышенной нагрузки на сердце. Стабильная стенокардия обычно затихает при переходе в состояние покоя (когда снижается потребность миокарда в кислороде) или вследствие приема нитроглицерина — сильного вазодилатора, повышающего перфузию миокарда.

Вариантная стенокардия — нечасто встречающаяся форма эпизодической ишемии миокарда, вызываемой спазмом коронарных артерий. Хотя при этой форме стенокардии атеросклероз у пациентов может достигать значительной степени, приступы стенокардии не связаны с физической активностью, ЧСС или кровяным давлением. Как правило, наблюдается быстрая реакция организма на вазодилаторы, например нитроглицерин, и блокаторы кальциевых каналов.

Нестабильная стенокардия характеризуется повышением частоты появления боли, нередко длительной, вызываемой со временем все меньшей физической нагрузкой и появляющейся даже в покое. У большинства пациентов нестабильная стенокардия обусловлена изменением атеросклеротической бляшки с присоединяющимся частичным (пристеночным) тромбозом, а возможно, эмболией и/или сосудистым спазмом. Нестабильная стенокардия служит сигналом, предупреждающим о надвигающемся остром инфаркте миокарда, поэтому ее также

называют *предынфарктной стенокардией*.

Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой гибель участка миокарда в результате длительной тяжелой ишемии. До настоящего времени это наиболее значимая форма ИБС.

Заболеваемость и факторы риска. ИМ может произойти практически в любом возрасте, однако частота его возникновения увеличивается с годами, особенно в случае генетической предрасположенности к атеросклерозу. Около 10% ИМ возникает у лиц моложе 40 лет и 45% — у лиц моложе 65 лет. На протяжении всей жизни риск ИМ у мужчин значительно выше, чем у женщин. Женщины защищены от ИМ за исключением случаев, когда есть условия, предрасполагающие к атерогенезу. Однако снижение уровня эстрогенов после менопаузы ассоциируется с быстрым увеличением заболеваемости ИБС, и ИБС становится наиболее распространенной причиной смерти женщин пожилого и старческого возраста. Патогенез (механизмы развития и последствия ишемии миокарда).

Окклюзия коронарных артерий. В типичных случаях ИМ наиболее вероятно следующая последовательность событий:

1. Первичным процессом является внезапное изменение атеросклеротической бляшки — геморрагия, эрозия, изъязвление, разрыв или растрескивание.
2. Когда обнажаются субэндотелиальный коллаген и некротическое содержимое бляшки, тромбоциты на этом участке адгезируют и активируются, высвобождая содержимое своих гранул, затем происходит агрегация с образованием микротромбов.
3. Медиаторы, высвобождаемые тромбоцитами, стимулируют спазм сосудов.
4. Тканевой фактор активирует процесс коагуляции, дополнительно увеличивая размер тромба.
5. Часто тромб, увеличиваясь в размерах, полностью закрывает просвет сосуда в течение нескольких минут.

В ~ 10% случаев трансмуральный ИМ происходит в отсутствие типичной патологии коронарных сосудов. В таких ситуациях ответственными за снижение коронарного кровотока могут быть другие механизмы:

- *спазм сосудов.* Может быть вызван различными причинами, например злоупотреблением кокаином, и может ассоциироваться с агрегацией тромбоцитов;

- *эмболия.* Эмболы попадают в коронарные артерии из левого предсердия при фибрилляции предсердий, пристеночном тромбозе в левых отделах сердца, вегетациях при инфекционном эндокардите, наличии внутри сердца протезного материала либо из правых отделов сердца или периферических вен (*парадоксальные эмболы*), проникая через открытое овальное окно;

- *ишемия в отсутствие коронарного атеросклероза и тромбоза.* Вероятно, к ишемии приводят такие нарушения во внутрисстеночных коронарных сосудах, как васкулит, гематологические заболевания (например, серповидно-клеточная анемия, амилоидоз) и расслоение стенки сосуда, а также снижение артериального давления (шок) или неправильная «защита» миокарда во время операции на сердце.

Реакция миокарда. Обструкция коронарной артерии снижает доставку крови в определенную область миокарда, вызывая ишемию, дисфункцию миокарда и возможную гибель кардиомиоцитов. Анатомическая область, снабжаемая кровью из этой артерии, является зоной риска. Исход зависит главным образом от тяжести поражения и продолжительности ограничения кровотока.

Ранним биохимическим последствием ишемии миокарда является прекращение аэробного метаболизма в течение нескольких секунд после начала ишемии, приводящее к недостаточному образованию высокоэнергетических фосфатов (креатинфосфата и аденозин- трифосфата) и накоплению потенциально вредных метаболитов (в частности, лактата).

Тяжелая ишемия индуцирует утрату сократимости уже в течение 1 мин. Прекращение функции способно вызвать острую сердечную недостаточность задолго до гибели клеток миокарда. Ультраструктурные изменения (включая расслабление миофибрилл, истощение запасов гликогена, набухание клеток и митохондрий) также происходят в течение нескольких минут от начала ишемии. Эти ранние изменения потенциально обратимы. Лишь тяжелая ишемия длительностью 20-30 мин или более приводит к необратимому повреждению (некрозу) кардиомиоцитов. Ультраструктурные изменения при необратимом повреждении кардиомиоцитов (в первую очередь структурные дефекты сарколеммы) наблюдаются лишь после длительной, тяжелой ишемии миокарда (это происходит при снижении кровоснабжения до 10% нормы или ниже).

Ключевым признаком ранней фазы некроза кардиомиоцитов служит нарушение целостности сарколеммы, что позволяет внутриклеточным макромолекулам высвободиться из клеток в интерстициальную ткань сердца и в конечном итоге — в микрососудистое русло и лимфатические сосуды области инфаркта. Тесты, позволяющие определить уровень белков миокарда в крови, имеют большое значение для диагностики и лечения ИМ. При

увеличении длительности тяжелой ишемии нарушается микроциркуляция.

Модификация инфаркта путем реперфузии. Наиболее эффективный способ сохранения миокарда, пострадавшего в результате инфаркта, — как можно более раннее восстановление коронарного кровотока. Этот процесс называют *реперфузией*. В большинстве случаев она может вызвать нежелательные осложнения, включая аритмию, необратимое повреждение клеток, накладывающееся на первоначальное ишемическое поражение (*реперфузионное повреждение*), микрососудистые повреждения и длительную постишемическую дисфункцию (*станнит*, или «оглушенный» миокард). Ранняя реперфузия может спасти кардиомиоциты и тем самым ограничить область инфаркта с последующим улучшением функции миокарда и повышением выживаемости пациентов в ближайший и отдаленный периоды. Потенциальная польза реперфузии зависит от двух факторов: (1) быстроты купирования коронарной обструкции (критическими являются первые 3-4 часа после ее начала); (2) степени коррекции сосудистой окклюзии и поражения, лежащего в ее основе. Реперфузия также может оказывать неблагоприятное влияние на ишемизированный миокард (*реперфузионное повреждение*). Реперфузионное повреждение может быть опосредовано окислительным стрессом, избытком кальция и воспалением, которое обычно возникает во время реперфузии. Индуцированные реперфузией микрососудистые повреждения вызывают не только геморрагию, но и набухание эндотелия, которое приводит к окклюзии капилляров и способно ограничить реперфузию миокарда, находящегося в критическом состоянии (этот феномен называют *невосстановлением кровотока, no-reflow*).

Сердечная недостаточность, часто называемая *хронической сердечной недостаточностью* (ХСН), — распространенное, обычно прогрессирующее состояние с плохим прогнозом.

ХСН развивается в тех случаях, когда сердце неспособно нагнетать кровь в объеме, необходимом для обеспечения метаболических потребностей тканей, или может выполнять эту функцию лишь за счет повышения давления наполнения. Такая ситуация наблюдается на терминальной стадии многих хронических болезней сердца. Чаще это состояние развивается незаметно, постепенно, вследствие кумулятивных эффектов постоянной перегрузки сердца (например, при болезни клапанов сердца или гипертензии) или ИБС (в частности, после инфаркта миокарда с обширным поражением сердца). ХСН может возникнуть и внезапно, как это бывает при остром гемодинамическом стрессе, например при перегрузке жидкостью, острой дисфункции клапанов или обширном инфаркте миокарда.

При нарушении функции сердца или возрастании рабочей нагрузки артериальное давление и перфузию жизненно важных органов поддерживают несколько физиологических механизмов. К наиболее важным относятся:

Механизм Франка-Старлинга, посредством которого увеличенный объем наполнения расширяет сердце и тем самым способствует образованию функциональных перекрестных связей в саркомерах, усиливая сократимость кардиомиоцитов;

Адаптация миокарда (гипертрофия камер сердца с дилатацией или без нее). Молекулярные, клеточные и структурные изменения, происходящие в ответ на повреждение или изменившуюся нагрузку, называют *ремоделированием желудочков*. Эти изменения, часто имеющие адаптивный характер (особенно на ранних стадиях), могут проявиться нарушениями функции сердца. При многих патологических состояниях сердечной недостаточности предшествует гипертрофия миокарда как компенсаторная реакция миокарда на повышенную механическую нагрузку;

Активация нейрогуморальной системы: (1) высвобождение норадреналина адренергическими нервами сердца (норадреналин повышает ЧСС и сократимость миокарда, а также периферическое сосудистое сопротивление); (2) активация РААС; (3) высвобождение предсердного натрийуретического пептида. Последние два фактора действуют, регулируя объем наполнения и давление.

Перечисленных адаптивных механизмов при болезни сердца какое-то время может быть достаточно для поддержания нормального сердечного выброса, однако в конечном итоге эта способность утрачивается. Кроме того, присоединяющиеся патологические изменения, например апоптоз кардиомиоцитов, изменения цитоскелета и отложение ВКМ, могут вызвать дальнейшие структурные и функциональные нарушения. Чаще сердечная недостаточность развивается в результате прогрессирующего ухудшения сократительной функции миокарда (*систолическая дисфункция*). Это может быть связано с ишемическим повреждением, перегрузкой давлением или объемом вследствие болезни клапанов сердца или гипертензии, а также с дилатационной кардиомиопатией. Иногда сердечная недостаточность развивается вследствие неспособности камер сердца в нужной степени расширяться и наполняться во время диастолы (*диастолическая дисфункция*). Это может произойти при выраженной гипертрофии левого желудочка, фиброзе миокарда, отложении амилоида и констриктивном перикардите.

Левожелудочковую недостаточность чаще вызывают:

(1) ИБС; (2) гипертензия; (3) пороки аортального и митрального клапанов; (4) заболевания миокарда. Морфологические и клинические проявления левожелудочковой ХСН наблюдаются в основном в результате застоя

в малом круге кровообращения, стаза крови в левых камерах сердца и гипоперфузии тканей, вызывающей дисфункцию органов.

Ранние симптомы левожелудочковой недостаточности клинически могут быть совсем незначительными и обычно связаны с полнокровием и отеком легких. Наиболее ранними симптомами являются кашель и *диспноэ* (одышка), возникающие сначала при физической нагрузке, а потом и в покое. По мере прогрессирования сердечной недостаточности усиливающийся отек легких может привести к *ортпноэ* (одышка появляется в положении лежа, однако в вертикальном положении состояние улучшается), что заставляет пациента спать полусидя.

Возможна *ночная пароксизмальная одышка* (одышка, возникающая ночью, может быть настолько тяжелой, что у пациента появляется чувство удушья). При возникновении *фибрилляции предсердий* аритмия характеризуется некоординированным, хаотическим сокращением предсердия, при этом застой крови в левом предсердии существенно повышает риск тромбоза и тромбоэмболического инсульта.

Уменьшение сердечного выброса вызывает снижение перфузии почек, что приводит к активации РААС. В свою очередь, это индуцирует задержку соли и воды и увеличение объема интерстициальной и внутрисосудистой жидкости— компенсаторные эффекты, способствующие развитию отека легких или усиливающие его. Если гипоперфузия почек становится достаточно выраженной, нарушение экскреции азотистых продуктов приводит к развитию азотемии (называемой *преренальной азотемией* соответственно ее сосудистому происхождению). В далеко зашедших случаях ХСН развившаяся церебральная гипоксия может вызвать *гипоксическую энцефалопатию*, характеризующуюся возбудимостью, уменьшением объема внимания и беспокойством. На терминальной стадии ХСН это состояние может перейти в ступор и кому.

Левожелудочковую недостаточность по клиническим характеристикам подразделяют на *систолическую* и *диастолическую*. Систолическая сердечная недостаточность определяется недостаточным сердечным выбросом (недостаточностью насосной функции), поэтому ее могут вызвать любые состояния, нарушающие нормальную сократительную функцию левого желудочка. При диастолической сердечной недостаточности сердечный выброс в состоянии покоя относительно сохранен, однако левый желудочек аномально ригидный или его способность расслабляться во время диастолы ограничена каким-то другим образом. В результате сердце неспособно увеличивать выброс в ответ на повышение метаболических потребностей периферических тканей (например, во время физической нагрузки). Кроме того, поскольку левый желудочек не может нормально расширяться, любое повышение давления наполнения тотчас же сказывается на кровообращении в легких, вызывая быстрое развитие отека легких (*мгновенный отек легких*), который может быть тяжелым.

Диастолическая сердечная недостаточность наблюдается преимущественно у пациентов старше 65 лет и чаще у женщин. Наиболее частой причиной ее развития является гипертензия. К другим факторам риска относят сахарный диабет, ожирение и двухсторонний стеноз почечных артерий. Снижение способности левого желудочка расслабляться и наполняться может быть следствием фиброза миокарда (как это бывает при кардиомиопатиях и ИБС), инфильтративных расстройств, ассоциированных с констриктивной кардиомиопатией (например, при амилоидозе сердца) и констриктивным перикардитом. Диастолическая сердечная недостаточность также возможна у пожилых пациентов в отсутствие каких-либо известных предрасполагающих факторов как крайнее выражение нормальной потери эластичности сердца с возрастом

Правожелудочковой недостаточность, ее наиболее частой причиной является левожелудочковая недостаточность, т.к. всякое повышение давления в легочной сосудистой системе, сопутствующее левожелудочковой недостаточности, неизбежно создает нагрузку на правые отделы сердца. Причины правожелудочковой недостаточности включают все те, которые индуцируют левожелудочковую недостаточность. Правожелудочковая недостаточность изолированно встречается нечасто, обычно у пациентов с каким-либо поражением легких, поэтому данный вид сердечной недостаточности называют также *легочным сердцем*. Легочное сердце чаще ассоциируется с заболеванием легочной паренхимы, однако может возникнуть вторично по отношению к заболеваниям, поражающим легочную сосудистую систему, например первичной легочной гипертензии, рецидивирующей легочной тромбоэмболии, или просто состояниям, индуцирующим гипоксию (например, апноэ во сне, высотной болезни) вместе с сопутствующей легочной вазоконстрикцией. Общим признаком этих расстройств служит легочная гипертензия, приводящая к гипертрофии и дилатации правых отделов сердца. Выраженное выпячивание межжелудочковой перегородки влево может стать причиной дисфункции левого желудочка. Основные морфологические и клинические характеристики правожелудочковой недостаточности отличаются от таковых при левожелудочковой недостаточности: застойные явления в легких минимальны, тогда как полнокровие в системах полых и воротной вен может быть значительным.

Клинические признаки изолированной правожелудочковой недостаточности обусловлены системным (и портальным) венозным полнокровием и включают гепатоспленомегалию, периферические отеки, плевральный выпот и асцит. Наиболее поражаемые органы — почки и головной мозг. Зстойные явления в почках более выражены при правожелудочковой недостаточности по сравнению с левожелудочковой, приводя к большей задержке

жидкости и периферическим отекам, а также к более значительной азотемии. Венозное полнокровие и гипоксия центральной нервной системы могут вызвать гипоксическую энцефалопатию, идентичную описанной при левожелудочковой недостаточности.

Врожденные пороки сердца — врожденные дефекты развития сердца или крупных сосудов. Большинство таких дефектов возникает в результате нарушений эмбриогенеза в течение 3-8-й недель беременности, когда формируются и начинают функционировать основные структуры сердечно-сосудистой системы. Тяжелые аномалии в большинстве случаев несовместимы с вынашиванием беременности. Врожденные дефекты сердца, совместимые с эмбриональным развитием и рождением, затрагивают отдельные камеры или области сердца, тогда как оставшаяся часть сердца развивается относительно нормально. Примером могут служить дети, рождающиеся с дефектами септации (с «отверстием в сердце»), например с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) или дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), стенозирующими поражениями клапанов или аномалиями коронарных артерий. Некоторые формы врожденных пороков сердца проявляются клинически вскоре после рождения, что часто обусловлено переходом от фетального типа кровообращения к постнатальному (связанному с оксигенацией крови в легких, а не доставкой крови через плаценту). В ~ 50% случаев врожденные пороки сердечно-сосудистой системы диагностируют в течение первого года жизни, однако некоторые менее серьезные формы пороков (например, ДМПП) могут проявиться лишь у взрослых.

Лабораторная диагностика повреждения миокарда (в том числе при ИМ).

1. Кровь: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинопения, лимфопения, ↑ СОЭ.
2. Б\х показатели крови:
 - ↑ С-реактивного белка, гаптоглобина, ИЛ-1, ФНО.
 - ↑ глюкозы (активация САС)
 - Метаболический ацидоз
 - ↑ фибриногена, протромбинового индекса, ↓ время свертывания (ТГС).
 - Гиперкалиемию.
3. Б\х маркеры гибели кардиомиоцитов в крови:
 - ↑ уровень миоглобина,
 - кардиальные тропонины Т и I (выявляются с помощью моноклональных АТ) — специфичность 90-100%,
 - общая креатинфосфокиназа и ее изоферменты (КФК-МВ),
 - ↑ ЛДГ, ↑ АСТ и АСТ/АЛТ.

5. Вопросы по теме занятия

1. Коронарная недостаточность. Виды, основные клинические проявления.
 - 1) Все разновидности коронарной недостаточности, в зависимости от степени и обратимости поражения миокарда, подразделяют на обратимые и необратимые. Обратимые (транзиторные) нарушения коронарного кровотока клинически проявляются различными формами стенокардии и состояниями после реперфузии (реваскуляризации) миокарда, включая состояние оглушенного миокарда. Необратимое прекращение или длительное значительное уменьшение притока крови по венечной артерии в каком-либо регионе сердца завершается, как правило, инфарктом миокарда.;
2. Основные этиологические факторы коронарной недостаточности. Их характеристика.
 - 1) Многочисленные состояния и факторы, способные вызвать коронарную недостаточность, объединяют в три основные взаимосвязанные и взаимозависимые группы. • Уменьшение или прекращение притока крови к миокарду по венечным артериям. • Повышение потребности миокарда в кислороде и субстратах обмена веществ. • Снижение содержания кислорода или субстратов обмена веществ в крови венечных артерий (например, при общей гипоксии).;
3. Основные типовые механизмы повреждения миокарда, лежащие в основе коронарной недостаточности.
 - 1) Выделяют несколько основных типовых механизмов повреждения миокарда: • Нарушение энергообеспечения кардиомиоцитов. • Повреждение мембран и ферментов кардиомиоцитов. • Дисбаланс ионов и жидкости. • Расстройства механизмов регуляции сердечной деятельности.;
4. Реперфузия миокарда. Механизмы реперфузионного повреждения миокарда.

- 1) Возобновление тока крови (реперфузия) - самый эффективный способ прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце. Механизмы реперфузионного повреждения миокарда • Усугубление нарушения энергетического обеспечения кардиоцитов. ♦ Подавление ресинтеза АТФ. Основные причины: гипергидратация, набухание и разрушение митохондрий, разобщающий эффект избытка Ca^{2+} , выход АДФ, АМФ и других пуриновых соединений из митохондрий кардиомиоцитов в межклеточную жидкость. ♦ Нарушение транспорта АТФ в клетках миокарда и снижение эффективности механизмов утилизации энергии АТФ. • Нарастание степени повреждения мембран и ферментов клеток и миокарда. Причины: кислородзависимая интенсификация СПОЛ, кальциевая активация протеаз, липаз, фосфолипаз и других гидролаз, а также осмотическое набухание и разрыв мембран клеток миокарда и их органелл. • Нарастание дисбаланса ионов и жидкости в кардиомиоцитах. Причины: реперфузионные расстройства процессов энергообеспечения и повреждение мембран и ферментов. Это потенцирует накопление избытка Na^{+} и Ca^{2+} в клетках миокарда и, как следствие - жидкости в них. • Снижение эффективности регуляторных (нервных, гуморальных) воздействий на клетки миокарда (в норме способствующих интеграции и нормализации внутриклеточных процессов);
5. Сердечная недостаточность. Этиология. Виды.
- 1) Сердечная недостаточность - типовая форма патологии, при которой сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в адекватном кровоснабжении. Две основных группы причин приводят к развитию сердечной недостаточности: оказывающие непосредственное повреждающее действие на сердце и обуславливающие функциональную перегрузку сердца. Виды: по происхождению - миокардиальная, перегрузочная, смешанная, по скорости - острая, хроническая, по первичности механизмов - кардиогенная, не кардиогенная, по локализации - левожелудочковая, правожелудочковая, тотальная, по фазе сердечного цикла - систолическая, диастолическая.;
6. Патогенез сердечной недостаточности. Компенсаторные механизмы. Механизмы декомпенсации.
- 1) Начальные звенья механизмов развития сердечной недостаточности имеют некоторые отличия, в зависимости от её происхождения. ♦ Миокардиальная форма сердечной недостаточности первично характеризуется снижением развиваемого сердцем напряжения. Это проявляется падением силы и скорости его сокращения и расслабления. ♦ Перегрузочная форма сердечной недостаточности формируется на фоне более или менее длительного периода его гиперфункции. Вторично снижается сила и скорость сокращения и расслабления сердца. ♦ В обоих случаях снижение его сократительной функции сопровождается включением экстра- и интракардиальных механизмов компенсации этого сдвига.;
7. Клинические разновидности сердечной недостаточности. Принципы нормализации функций сердца при СН.
- 1) **КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗНОВИДНОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ** Острая сердечная недостаточность
- Острая сердечная недостаточность - внезапное нарушение насосной функции сердца, приводящее к невозможности поддержания адекватного кровообращения. Острая сердечная недостаточность имеет три клинических проявления: сердечная астма и отёк лёгких, а также кардиогенный шок. Сердечная астма (удушьё, пароксизмальная ночная одышка) возникает в результате застоя крови в малом круге кровообращения как проявление быстрого увеличения давления крови в сосудах малого круга кровообращения и интерстициального отёка лёгких. Интерстициальный отёк лёгких - отёк паренхимы лёгких без выхода трансудата в просвет альвеол. Клинически проявляется одышкой и кашлем без мокроты. При прогрессировании процесса возникает альвеолярный отёк. Отёк лёгких, или альвеолярный отёк лёгких является следствием прогрессирования сердечной астмы. Альвеолярный отёк лёгких характеризуется трансудацией плазмы в просвет альвеол. У больных появляется кашель с отделением пенистой мокроты, удушье, в лёгких выслушиваются влажные хрипы. Кардиогенный шок развивается в результате острого выраженного снижения сердечного выброса. Как правило, он возникает при обширном инфаркте миокарда на фоне множественного поражения венечных артерий. Хроническая сердечная недостаточность - клинический синдром, осложняющий течение ряда заболеваний. Характеризуется развитием одышки и признаками нарушения функции сердца вначале при физической нагрузке, а затем и в покое; периферическими отёками и развитием изменений во всех органах и тканях. Как правило, первоначально возникает диастолическая сердечная недостаточность (реже изначально нарушается систолическая функция миокарда), а затем процесс приобретает тотальный характер.
- ПРИНЦИПЫ НОРМАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ЕГО НЕДОСТАТОЧНОСТИ** Лечебные мероприятия при сердечной недостаточности проводятся комплексно. Они базируются на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципах. Этиотропная терапия направлена на уменьшение преднагрузки (снижение возврата венозной крови к сердцу) и постнагрузки (снижение тонуса резистивных сосудов). С этой целью используют венозные вазодилататоры, диуретики, α -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Патогенетический принцип имеет целью повышение сократительной функции сердца, уменьшение нарушения энергообеспечения кардиомиоцитов, защиту мембран и ферментов, снижение дисбаланса ионов и воды в миокарде, коррекцию адрено- и холинергических влияний на сердце. Для этого применяют сердечные гликозиды, ингибиторы фосфодиэстеразы, антигипоксанты, антиоксиданты, коронародилататоры, мембранопротекторы, холиномиметики и другие ЛС.;

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. ПРОЯВЛЕНИЕМ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) стенокардия;

- 2) головная боль;
 - 3) рвота;
 - 4) хрипы в легких;
 - 5) головокружение;
2. ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ:
- 1) гипертрофией правого желудочка при заболеваниях легких;
 - 2) гипертрофией правого желудочка при митральном стенозе;
 - 3) гипертрофией левого желудочка при аортальном стенозе;
 - 4) дилатацией левого желудочка при недостаточности аортального клапана;
 - 5) дилатацией правого предсердия при недостаточности трикуспидального клапана;
3. ХАРАКТЕРНЫМИ ЭКГ-ПРИЗНАКАМИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯВЛЯЮТСЯ:
- 1) синусовая брадикардия;
 - 2) сердечные блокады;
 - 3) отклонение электрической оси сердца влево или вправо;
 - 4) признаки гипертрофии отделов сердца;
 - 5) экстрасистолия;
4. КАКОЙ ЭКГ- ПРИЗНАК, РЕГИСТРИРУЕМЫЙ В ОТВЕДЕНИЯХ НАД ОЧАГОМ ПОРАЖЕНИЯ, ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ТРАНСМУРАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПОДОСТРАЯ СТАДИЯ:
- 1) отрицательный симметричный зубец Т;
 - 2) смещение сегмента ST выше изолинии;
 - 3) смещение сегмента ST ниже изолинии;
 - 4) сегмент ST на изолинии;
 - 5) патологический зубец Q;
5. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА:
- 1) лимфоцитоз;
 - 2) нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево;
 - 3) эозинофилия;
 - 4) нейтропения;
 - 5) моноцитопения;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Пациент В. 46 лет госпитализирован в отделение интенсивной терапии больницы с жалобами на сильные сжимающие боли за грудиной, продолжающиеся в течение 1,5 ч. Из анамнеза: накануне в течение недели интенсивно работал, мало спал, больше обычного курил, пил чай и кофе. До настоящего заболевания считал себя здоровым человеком, занимался спортом. При осмотре: общее состояние тяжёлое, кожные покровы бледные, акроцианоз. При аускультации — в лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 28 в минуту, тоны сердца приглушены, ритм синусовый 100 ударов/мин, АД 100/70 мм рт.ст. На ЭКГ: подъём сегмента ST в I, AVL, V1-V6-отведениях, формирование патологического зубца Q. В анализе крови: лейкоциты $9,2 \times 10^9/\text{л}$, другие показатели в пределах нормы.

Вопрос 1: Какая форма патологии сердца у пациента?;

Вопрос 2: Перечислите типовые механизмы повреждения миокарда.;

Вопрос 3: Какие дополнительные исследования необходимо провести для подтверждения повреждения миокарда?;

Вопрос 4: Виды коронарной недостаточности;

Вопрос 5: Сформулируйте принцип выполнения кардиоритмографии.;

1) Коронарная недостаточность, острый инфаркт миокарда.;

2) Нарушение энергообеспечения кардиомиоцитов. Повреждение мембран и ферментов кардиомиоцитов.

Дисбаланс ионов и жидкости. Расстройства механизмов регуляции сердечной деятельности.;

3) Необходимо определение в крови содержания макромолекул, находящихся в норме в кардиомиоцитах: МВ фракции КФК, тропонины Т, I.;

4) Обратимая, необратимая;

5) Кардиоритмография – метод инструментального исследования сердечно-сосудистой системы, основанный на измерении длительности интервалов между сокращениями сердца. Во время этого исследования проводится постоянная запись электрокардиограммы в течение нескольких минут в покое, а также при выполнении некоторых несложных проб. С помощью компьютерной программы запись обрабатывается, и врач функциональной диагностики дает по ней заключение.;

2. Пациент З. 40 лет, страдающий туберкулёзом, обратился с жалобами на одышку, боли в правом подреберье, субфебрильную лихорадку. Эти жалобы появились и стали постепенно нарастать около 4 недель назад. При осмотре: лицо бледное и одутловатое, ортопноэ (больной сидит, наклонившись вперёд), при перкуссии расширение границ относительной тупости сердца влево и вправо на 2 см, ЧСС 100, АД 90/60 мм рт.ст., при аускультации: тоны сердца глухие, в лёгких мелкопузырчатые хрипы в базальных отделах, частота дыхательных движений — 26 в минуту, отмечаются набухшие вены шеи, печень выступает на 3 см из-под края рёберной дуги, болезненная при пальпации, пастозность ног. При рентгенографии органов грудной полости отмечается шаровидная тень сердца.

Вопрос 1: Имеется ли у пациента сердечная недостаточность? Что свидетельствует об этом?;

Вопрос 2: Какие дополнительные методы исследования необходимо использовать для уточнения формы патологии сердца?;

Вопрос 3: Сделайте заключение о форме сердечной недостаточности.;

1) У пациента тотальная сердечная недостаточность. Об этом свидетельствуют: вынужденное положение, тахикардия, мелкопузырчатые хрипы в лёгких, набухание вен шеи, увеличение печени, отёки.;

2) УЗИ сердца. При этом исследовании определяется выпот в полости перикарда.;

3) Тотальная сердечная недостаточность, развившаяся вследствие выпотного перикарда туберкулёзной этиологии.;

3. Задача №3 К больному К., 60 лет, страдающему атеросклерозом, после эмоционального стресса был вызван врач скорой помощи. Больной находился в неподвижном состоянии и жаловался на резкую давящую боль за грудиной, которая распространялась в левую руку, под левую лопатку и резко усиливалась при движении. Объективно: умеренная бледность кожных покровов, пульс частый, расширена левая граница сердца. Доставлен в стационар. Лабораторные данные: лейкоциты – $12 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 8 мм/ч, повышение активности лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы на 50%. На ЭКГ – изменение сегмента ST и зубца T.

Вопрос 1: Признаки какого повреждения сердца есть у больного? Механизм развития?;

Вопрос 2: Дайте определение Инфаркту миокарда?;

1) Эмоциональный стресс вызывает возбуждение САС, выброс катехоламинов, что приводит к коронарному спазму и резкому повышению потребности сердца в кислороде. При наличии атеросклеротических изменений в коронарных сосудах возникает несоответствие между недостаточным увеличением коронарного кровотока и возросшей потребностью сердца в кислороде, что приводит к ишемии миокарда, длительная ишемия может закончиться некрозом миокарда.;

2) Инфаркт миокарда – очаговый некроз сердечной мышцы в результате острого и значительного несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 3 : главы 21-29 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 500 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 9. Патофизиология системы внешнего дыхания. (Интерактивное занятие. Кейс-стади).

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Распространенность заболеваний дыхательной системы в России и странах СНГ почти достигла уровня ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 10 % населения страдают бронхиальной астмой различной степени выраженности. В детской популяции этот показатель достигает 10-15 %.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., патофизиологические методы исследования: эксперимент на живых объектах, клиническая патофизиология, метод физического и математического моделирования, теоретическая разработка философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии., **уметь** оценивать спирограмму больного и определять тип нарушения внешнего дыхания., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Аппарат внешнего дыхания обеспечивает альвеолярную вентиляцию (двустороннюю диффузию кислорода и углекислого газа между полостью альвеол и кровью межальвеолярных капиллярах через альвеоло-капиллярную мембрану — аэрогематический барьер) и перфузию ткани лёгких (кровоснабжение лёгких).

К типовым формам расстройств внешнего дыхания относятся нарушения вентиляции (включая альвеолярную), расстройства перфузии, нарушения адекватности вентиляции и перфузии лёгких (нарушения вентиляционно-перфузионного соответствия) и нарушения диффузии кислорода и углекислого газа через альвеоло-капиллярную мембрану.

Причина нарушений обмена кислорода и углекислого газа в альвеолах лёгких — расстройства вентиляции альвеол. Различают альвеолярную гипо- и гипервентиляцию.

Альвеолярная гиповентиляция — типовая форма нарушения внешнего дыхания, при которой реальный объём вентиляции альвеол за единицу времени ниже необходимого организму в данных условиях. Причины альвеолярной гиповентиляции (расстройства биомеханики внешнего дыхания и нарушения механизмов регуляции внешнего дыхания). Среди расстройств биомеханики внешнего дыхания различают расстройства обструктивные и рестриктивные.

Обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции. Причины: - обтурация просвета верхних и/или нижних дыхательных путей пищей и другими инородными телами; спазм бронхов и/или бронхиол (при приступе бронхиальной астмы); спазм мышц гортани; сдавление (компрессия) дыхательных путей извне (опухолью, увеличенными лимфоузлами, щитовидной железой). Снижение ОФВ₁/ФЖЁЛ (ниже 70%) происходит при обструкции дыхательных путей; этот показатель тесно связан с временем выдоха. Однако, даже при значительной обструкции периферических дыхательных путей ОФВ₁/ФЖЁЛ может быть в пределах физиологической нормы.

Рестриктивный тип альвеолярной гиповентиляции. Характеризуется снижением (ограничением) степени расправления лёгких. В связи с этим уменьшается вентиляция лёгких, увеличивается нагрузка на дыхательную мускулатуру, повышается энергетическая «стоимость» дыхания. Внутрелёгочные (паренхиматозные) причины. Основная причина — снижение показателя растяжимости ткани лёгких (изменение объёма лёгких, отнесённое к величине чрезлёгочного давления). Наблюдается при фиброзирующих процессах в лёгочной ткани (например, в результате диффузного воспаления или пневмофиброза), обширных и/или множественных ателектазах лёгких, диффузных опухолях лёгких. Внелёгочные причины рестриктивного типа обуславливают ограничение величины дыхательных экскурсий лёгкого. Наблюдается при: сдавлении грудной клетки; снижении подвижности суставов грудной клетки и/или при окостенении хрящей рёбер; воспалении и фиброзе плевры; скоплении в грудной клетке крови, экссудата, трансудата, воздуха. ОФВ₁/ФЖЁЛ может быть нормальным или повышенным вследствие увеличенной тяги стенок дыхательных путей.

Нарушения механизмов регуляции внешнего дыхания: центрогенных, эфферентных, афферентных (дефицит возбуждающей афферентации, избыток возбуждающей афферентации, избыток тормозной афферентации, повреждающие воздействия на дыхательный центр, нарушения эфферентных путей, миогенные расстройства дыхания).

Альвеолярная гипервентиляция — типовая форма нарушения внешнего дыхания, характеризующаяся превышением реальной вентиляции лёгких за единицу времени в сравнении с необходимой организму в данных условиях. Причины: неадекватный режим ИВЛ; стресс-реакции, невротические состояния; органические

повреждения мозга; гипертермические состояния (лихорадка, тепловой удар и др.); экзогенная гипоксия.

Проявления: гипокания, дыхательный алкалоз; тканевая гипоксия; дисбаланс ионов в плазме крови и интерстициальной жидкости; мышечные судороги (в связи с гипокальциемией и другими проявлениями ионного дисбаланса; парестезии (как следствие ишемии мозга и ионного дисбаланса).

Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений. В норме соотношение между величинами вентиляции и перфузии сопряжены как в отдельных областях, так и в лёгких в целом: кровотоки реализуются в тех участках лёгкого, в которых осуществляется вентиляция. При этом соотношение перфузии и вентиляции оптимально. Именно в указанных участках лёгкого происходит газообмен между воздухом альвеол и кровью, протекающей по межальвеолярным капиллярам. Это обеспечивает такое отношение выделения лёгкими CO_2 к потреблению O_2 , которое адекватно дыхательному коэффициенту, отражающему интенсивность обмена веществ (эти коэффициенты — вентиляционно-перфузионный и дыхательный — в норме равны примерно 0,8). Нарушение сопряжения вентиляции и перфузии лёгких приводит к развитию дыхательной недостаточности. Количественная зависимость между вентиляцией (V) и перфузией (Q) лёгких выражается показателем V/Q, который в норме колеблется в диапазоне 0,8-1,0. **Низкие значения V/Q** указывают на неадекватную вентиляцию нормально снабжаемых кровью участков лёгкого. В результате происходит снижение pO_2 (гипоксемия). **Высокие значения V/Q** указывают на адекватную вентиляцию слабо снабжаемых кровью участков лёгких. Уровень кислородного обмена низок, т.к. доступный Hb способен связать ограниченное количество кислорода.

Нарушения диффузии кислорода и углекислого газа. Причины нарушений: увеличение толщины мембраны в результате возрастания количества жидкости на поверхности альвеолярного эпителия (за счёт слизи или экссудата при аллергическом альвеолите или пневмонии), отёка интерстиция, увеличения толщины клеток эндотелия капилляров и эпителия альвеол (например, в результате их гипертрофии или гиперплазии, развития саркоидоза); увеличение плотности мембраны вследствие кальцификации (например, структур интерстиция), возрастание вязкости геля интерстициального пространства, увеличения количества коллагеновых, ретикулиновых и эластических волокон в межальвеолярных перегородках.

Примеры патологических состояний, снижающих диффузионную способность аэро-гематической мембраны: пневмонии, пневмокониозы (при вдыхании пыли, содержащей кремнезём (силикоз), асбест (асбестоз), бериллий (бериллиоз); фиброзирующий альвеолит (диффузный или очаговый); аллергический альвеолит (например, при поллинозах); сердечная недостаточность.

Острое повреждение легких (ОПЛ) (*некардиогенный отек легких*) проявляется внезапной значительной гипоксемией и диффузной легочной инфильтрацией при отсутствии сердечной недостаточности. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является тяжелым ОПЛ. ОПЛ и ОРДС характеризуются увеличенной сосудистой проницаемостью и гибелью эпителиальных и эндотелиальных клеток, ассоциированными с воспалительным процессом. В большинстве случаев ОПЛ связаны с сепсисом. ОПЛ неустановленной этиологии обозначают термином «острая интерстициальная пневмония».

ОРДС — хорошо распознаваемое осложнение различных заболеваний, возникающее вследствие прямого повреждения легких и при системных нарушениях. Во многих случаях ОРДС развивается вследствие сочетания различных предрасполагающих факторов (например, шока, кислородотерапии и сепсиса). В тяжелых случаях может возникнуть дисфункция не только легких, но и других органов.

Патогенез. Альвеолярная мембрана состоит из двух слоев — сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия. При ОРДС целостность этого барьера нарушается в результате повреждения эндотелия либо эпителия (чаще и того и другого одновременно). В сыворотке крови могут присутствовать в высоких концентрациях маркеры повреждения и активации эндотелия — эндотелин и фактор Виллебранда. На ранних стадиях патологического состояния также выявляют признаки повреждения эпителия (набухание клеток, вакуолизация, образование пузырьков) вплоть до некроза. Вследствие повреждения альвеолярных мембран повышается их проницаемость, усиливается альвеолярный отек, теряется диффузионная способность, а также возникает дефицит сурфактанта, вызванный повреждением пневмоцитов II типа. Повреждение эндотелия приводит к образованию микротромбов, что добавляет к картине диффузного альвеолярного повреждения ишемическое повреждение легочной паренхимы. Гиалиновые мембраны, характерные для ОПЛ/ ОРДС, образуются в результате концентрации богатой белком отечной жидкости и захвата фрагментов некротизированных альвеолярных эпителиальных клеток.

Клеточная биология и молекулярные механизмы ОПЛ/ОРДС остаются областью активного научного исследования. Уже известно, что повреждение легких при ОРДС вызвано дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, однако иницирующий сигнал, ведущий к неконтролируемой острой воспалительной реакции, еще не установлен. Вероятным кандидатом, сдвигающим баланс в сторону провоспалительных цитокинов, считают фактор транскрипции NF- κ B, активация которого жестко регулируется при нормальных условиях. Уже через 30 мин после острого воздействия альвеолярные макрофаги усиливают синтез IL-8 — мощного хемотаксического фактора и фактора, активирующего нейтрофилы. Секреция IL-8 и подобных

соединений (IL-1 и TNF) приводит к активации эндотелия, а также секвестрации и последующей активации нейтрофилов в капиллярах легких.

Нейтрофилы, как полагают, играют важную роль в патогенезе ОРДС. Гистологическое исследование легких в начале заболевания показывает увеличение числа нейтрофилов в сосудистом пространстве, интерстиции и альвеолах. Как нейтрофилы накапливаются в легких — еще не совсем понятно. Вероятно, есть 2 механизма.

Во-первых, нейтрофилы, активированные такими цитокинами, как IL-8 и TNF, экспрессируют молекулы адгезии, позволяющие нейтрофилам связываться с их лигандами на активированных эндотелиальных клетках. Во-вторых, активированные нейтрофилы, становясь более «жесткими» и менее подверженными деформации, застревают в узкой капиллярной сети легких. Активированные нейтрофилы секретируют множество продуктов (например, оксиданты, протеазы, факторы активации тромбоцитов, лейкотриены), которые повреждают альвеолярный эпителий и поддерживают воспалительный каскад. Сочетанное повреждение эндотелия и эпителия приводит к повышению проницаемости капилляров, а потеря сурфактанта блокирует расправление альвеол.

Следует отметить, что деструктивным факторам, высвобождаемым нейтрофилами, могут противодействовать эндогенные антипротеазы, антиоксиданты и противовоспалительные цитокины (например, IL-10), активируемые провоспалительными цитокинами.

Для ОРДС также характерно нарушение регуляции системы коагуляции. В сыворотке крови и в бронхиолоальвеолярном лаваже повышается уровень тканевого фактора, а уровни антикоагулянтов и С-белка снижаются. Сам каскад коагуляции является мощным про- воспалительным сигналом. Тромбин, например, способствует адгезии нейтрофилов к эндотелию. Следует подчеркнуть, что баланс между деструктивными и защитными факторами и определяет степень повреждения тканей и клиническую тяжесть ОПЛ/ОРДС.

В исходе ОРДС наступает его разрешение, которое заключается в рассасывании экссудата, удалении мертвых клеток и репарации ткани с заменой погибших клеток новыми эндотелиальными и альвеолярными эпителиальными клетками. Удаление экссудата и тканевого детрита осуществляют макрофаги (как при любом другом повреждении ткани). Эпителиальные клетки регенерируют за счет пролиферации сохранившихся пневмоцитов II типа, которые покрывают оголенную базальную мембрану. Недавно было обнаружено, что в репарации участвуют стволовые клетки бронхоальвеолярного эпителия. Пневмоциты II типа дифференцируются в пневмоциты I типа, составляющие большинство клеток альвеолярной выстилки. Репарация эндотелия происходит как за счет миграции эндотелиальных клеток из неповрежденных капилляров, так и за счет костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников, последние могут быть обнаружены в кровотоке в фазу восстановления после ОРДС.

Классификация хронических диффузных болезней легких

На основании исследования функции легких хронические диффузные болезни легких (неинфекционные) могут быть классифицированы на две группы: (1) *обструктивные болезни легких* (или *болезни дыхательных путей*), характеризующиеся увеличением сопротивления потоку воздуха из-за частичной или полной обструкции дыхательного дерева на любом уровне, начиная от трахеи и крупных бронхов до терминальных и респираторных бронхиол; (2) *рестриктивные болезни легких*, характеризующиеся сниженным объемом легочной паренхимы и уменьшением жизненной емкости легких.

Обструктивные болезни легких

Заболевания данной группы — эмфизема, хронический бронхит, астма и бронхоэктатическая болезнь — имеют типичные общие проявления, но различные анатомические и клинические характеристики.

Эмфизему и хронический бронхит часто рассматривают вместе под общим термином «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ), т.к. многие пациенты имеют одновременно нарушения функций на уровне и ацинуса (*эмфизему*), и бронхиального дерева (*бронхит*). Это неудивительно: нарушения вызывает один внешний фактор, например курение. Кроме того, известно, что *обструктивный бронхолит* (одно из заболеваний мелких дыхательных путей) способствует обструкции как при эмфиземе, так и при хроническом бронхите. Астма отличается от хронического бронхита и эмфиземы наличием обратимого бронхоспазма, однако у некоторых пациентов с типичной астмой также есть необратимый компонент заболевания в виде ХОБЛ. И наоборот, некоторые пациенты с типичной ХОБЛ имеют обратимый компонент в виде астмы.

Эмфизема — это патологическое состояние, которое характеризуется необратимым увеличением объема легочной паренхимы, расположенной дистальнее терминальных бронхиол, и деструкцией их стенок без явного фиброза.

Патогенез. ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, легочной паренхимы и сосудистого русла. Макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты CD8+ и CD4+ концентрируются в больших количествах

в различных участках легких, образуя воспалительные инфильтраты. Активированные клетки воспалительных инфильтратов высвобождают различные медиаторы, в т.ч. лейкотриен В₄, IL-8, TNF и другие, способные повреждать структуры легких или поддерживать воспаление с образованием нейтрофильных инфильтратов. Хотя детали патогенеза двух распространенных типов эмфиземы (центроацинарной и панаацинарной) остаются невыясненными, наиболее правдоподобна гипотеза о разрушении альвеолярных стенок с участием протеазо-антипротеазного механизма, при котором возникает дисбаланс оксидантов и антиоксидантов.

Гипотеза о дисбалансе протеаз и антипротеаз основана на наблюдении пациентов с генетическим дефицитом антипротеазы агантитрипсина и заметной предрасположенностью к развитию эмфиземы легких, связанной с курением. Около 1% всех пациентов с эмфиземой имеют дисбаланс протеаз и антипротеаз. оц-Антитрипсин, как правило, присутствует в сыворотке, тканевых жидкостях и макрофагах и является основным ингибитором протеаз (в частности, эластазы), секретируемых нейтрофилами при воспалении. осі -Антитрипсин кодируется кодоминантно экспрессируемыми генами в Рі-локусе протеиназных ингибиторов на 14-й хромосоме.

Рі-локус чрезвычайно полиморфен и может быть представлен различными аллелями. Наиболее распространенным является нормальный М-аллель и соответствующий ему фенотип.

Последовательность событий:

1. Нейтрофилы (основной источник клеточных протеаз), как правило, застаиваются в периферических капиллярах, в т.ч. в альвеолярных капиллярах легких, а некоторые нейтрофилы могут мигрировать в альвеолярные пространства.
2. Любой стимул, который повышает количество лейкоцитов (нейтрофилов и макрофагов) в легких либо усиливает секрецию протеаз, приводит к увеличению протеолитической активности.
3. При низком уровне агантитрипсина в сыворотке происходит деструкция эластических структур альвеолярных стенок, в результате развивается эмфизема.

Таким образом, эмфизема — результат разрушительного действия протеаз у пациентов с низкой активностью антипротеаз.

Гипотеза дисбаланса протеаз и антипротеаз также помогает объяснить значение курения в развитии эмфиземы, особенно центроацинарной эмфиземы, у пациентов с нормальным уровнем агантитрипсина:

- у курящих лиц нейтрофилы и макрофаги накапливаются в просвете альвеол. Механизм воспалительного ответа на уровне альвеол не совсем ясен, но, возможно, включает прямые хемоаттрактантные эффекты никотина, а также воздействие АФК, содержащихся в дыме. АФК способны активировать фактор транскрипции NF-κB, который регулирует гены, кодирующие TNF и хемокины, включая IL-8. IL-8, в свою очередь, привлекает и активирует нейтрофилы;

- накопление активированных нейтрофилов сопровождается высвобождением из них гранул, богатых различными клеточными протеазами (эластазой нейтрофилов, протеиназой 3 и катеп-сином G), в результате происходит повреждение тканей;

- курение также повышает в макрофагах активность эластазы, которая не подавляется аганти- трипсином и может путем протеолиза разрушать антипротеазы. Существует все больше доказательств того, что матриксные металлопротеиназы макрофагов и нейтрофилов, как и эластазы, играют важную роль в деструкции легочной ткани.

Курение также влияет на баланс оксидантов и антиоксидантов. Как правило, в легких находятся антиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатион), которые сводят окислительное повреждение тканей к минимуму. Табачный дым содержит большое количество АФК, истощающих антиоксидантные защитные механизмы, и тем самым способствует повреждению тканей.

Активированные нейтрофилы также секретируют АФК, и концентрация их в альвеолах еще больше увеличивается. В результате окислительного повреждения тканей легкого происходит инактивация нативных антипротеаз и развивается функциональный дефицит агантитрипсина даже у пациентов без количественного дефицита этого фермента.

Эластичность бронхиального дерева, как правило, обеспечивает эластический каркас легочной паренхимы, поэтому утрата эластических волокон в стенках альвеол, которые окружают бронхиолы, уменьшает их радиальное сцепление и приводит к тому, что во время выдоха респираторные бронхиолы спадаются. Это вызывает функциональную обструкцию дыхательных путей, несмотря на отсутствие механической обструкции.

До недавнего времени утрату эластических волокон считали единственным механизмом обструкции при эмфиземе. Однако изучение летальных исходов в результате несчастных случаев, произошедших с молодыми людьми,

имевшими вредную привычку курения, показало, что воспаление мелких дыхательных путей (бронхиол менее 2 мм в диаметре) наблюдается уже на ранней стадии ХОБЛ. При микроскопическом исследовании можно обнаружить следующие изменения:

- бокаловидно-клеточную метаплазию со слизистыми пробками, окклюзирующими просвет бронхиол;
- инфильтрацию стенок альвеол нейтрофилами, макрофагами, В-клетками (иногда с образованием лимфоидных фолликулов), Т-клетками CD4+ и CD8+;
- утолщение стенки бронхиол вследствие гипертрофии гладкомышечных клеток и перибронхиального фиброза.

Эти изменения в совокупности приводят к сужению просвета бронхиол и способствуют обструкции дыхательных путей.

По непонятным причинам вялотекущее воспаление и медленно прогрессирующее разрушение легочной паренхимы при ХОБЛ часто продолжают в течение десятилетий даже после прекращения курения. Предположительно первоначальное повреждение легких табачным дымом или другими раздражителями вызывает неадекватные самоподдерживающиеся иммунные реакции с участием как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Все данные указывают на патогенную роль Th17-клеток CD4+, аналогичных тем, которые участвуют в других иммунопосредованных воспалительных заболеваниях, например болезни Крона.

Хронический бронхит определяется клинически как кашель с продукцией мокроты не менее 3 мес в году в течение 2 и более лет при отсутствии какой-либо другой установленной причины. Хронический бронхит распространен среди курящих лиц и жителей больших городов и является заболеванием не столь тривиальным, как считалось когда-то. При многолетнем течении хронический бронхит может: (1) прогрессировать в ХОБЛ; (2) приводить к легочной и сердечной недостаточности; (3) вызывать атипичную плоскоклеточную метаплазию и дисплазию эпителия дыхательных путей, обеспечивая благоприятную почву для трансформации в рак.

Патогенез. Первичным фактором развития хронического бронхита, вероятно, является длительное раздражение слизистой оболочки бронхов вдыхаемыми веществами, такими как *табачный дым* (90% больных курят), *пыль от зерна, хлопка и диоксида кремния*.

Ранним проявлением хронического бронхита является *гиперсекреция слизи в крупных бронхах и трахее*, связанная с гипертрофией подслизистых желез. Гиперсекрецию слизи стимулируют протеазы, секретируемые нейтрофилами, а также эластазы нейтрофилов, катепсин и матриксные металлопротеиназы. При персистенции хронического бронхита значительно увеличиваются бокаловидные клетки в мелких бронхах и бронхиолах, что приводит к чрезмерному накоплению слизи и способствует обструкции дыхательных путей. Считается, что гипертрофия подслизистых желез и увеличение количества бокаловидных клеток являются защитными реакциями организма на действие табачного дыма или других загрязняющих веществ.

Гиперсекреция слизи в крупных бронхах и трахее является причиной гиперпродукции мокроты. Ранними важными признаками хронической обструкции являются *изменения в мелких бронхах и бронхиолах* (менее чем 2-3 мм в диаметре). Эти изменения аналогичны таковым при эмфиземе и, видимо, являются общими для ХОБЛ.

Роль *инфекции* вторична, т.е. она не служит причиной хронического бронхита, но, скорее всего, имеет важное значение в его поддержании и может играть решающую роль в развитии обострений. Табачный дым предрасполагает к инфекции вследствие нескольких механизмов: влияет на функционирование мерцательного эпителия дыхательных путей, что может приводить к его прямому повреждению, и подавляет антибактериальную активность бронхиальных и альвеолярных лейкоцитов. Вирусные инфекции также могут вызывать обострение хронического бронхита.

Астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, тяжести в груди и кашля, особенно по ночам и/или ранним утром. Симптомы, как правило, обусловлены распространенным, но выраженным в разной степени бронхоспазмом и ограничением воздушного потока.

Астма может быть *атопической* (при наличии у пациентов повышенной чувствительности к аллергенам, часто с аллергическим ринитом, экземой) и *неатопической* (без доказанной повышенной чувствительности к аллергенам). При любом типе астмы эпизоды бронхоспазма могут быть вызваны различными триггерами, например респираторной инфекцией (особенно вирусной), раздражающими агентами окружающей среды (например, дымом, специфическими запахами), холодным воздухом, стрессом и физическими нагрузками.

Патогенез. Основным этиологическим фактором атопической астмы является генетическая предрасположенность к развитию реакции гиперчувствительности I типа (*атопической реакции*) на воздействие факторов окружающей

среды, которые, как правило, остаются неидентифицированными. Установлено, что генетическая предрасположенность к atopической астме проявляется активной реакцией Тн2-клеток на антигены окружающей среды (аллергены), на которые организм большинства людей реагирует слабо или не реагирует совсем. В дыхательных путях развивается сенсбилизация к вдыхаемым аллергенам, стимулирующим индукцию Тн2-клеток.

Тн2-клетки секретируют цитокины, инициирующие воспаление, и стимулируют секрецию IgE и других антител В-клетками. Такими цитокинами являются:

(1) IL-4, стимулирующий продукцию IgE; (2) IL-5, активирующий местные эозинофилы; (3) IL-13, усиливающий секрецию слизи бронхиальными железами, а также способствующий выработке IgE В-клетками. Как и при других аллергических реакциях, IgE фиксируются на поверхности тучных клеток, находящихся в подслизистом слое, и при повторном воздействии аллергена вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением содержимого их гранул и секрецию цитокинов и других медиаторов.

Все эти агенты участвуют в развитии *ранней фазы аллергической реакции* (реакции гиперчувствительности немедленного типа) и *поздней фазы аллергической реакции*.

Ранняя фаза аллергической реакции характеризуется бронхоспазмом, повышенной продукцией слизи, расширением сосудов и повышением их проницаемости. Бронхоспазм инициируется прямой стимуляцией субэпителиальных рецепторов блуждающего нерва (*парасимпатической стимуляцией*) посредством механизма центральных и местных нейронных рефлексов (в т.ч. при посредничестве немиелинизированных чувствительных С-волокон).

Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется воспалением с лейкоцитарной инфильтрацией, состоящей из эозинофилов, нейтрофилов и большого количества Т-клеток. Накопление лейкоцитов в тканях стимулируется некоторыми цитокинами и хемокинами, выделяемыми тучными и эпителиальными клетками, а также Т-клетками. Эпителиальные клетки, как известно, продуцируют большое количество цитокинов в ответ на инфекционные агенты, лекарственные препараты и газы, а также медиаторы воспаления. Эта вторая волна медиаторов также стимулирует позднюю фазу аллергической реакции. Например, *эотаксин*, вырабатываемый эпителиальными клетками дыхательных путей, является мощным хемоаттрактантом и активатором эозинофилов. В свою очередь, *главный основной белок эозинофилов* повреждает эпителий и вызывает еще большую констрикцию бронхов. В астматический ответ вовлечено множество медиаторов, важность каждого из них оценить сложно. Медиаторы, предположительно участвующие в патогенезе острого приступа астмы, можно разделить на три группы в соответствии с клиническим эффектом при воздействии ингибиторами или антагонистами медиаторов:

медиаторы, роль которых в бронхоспазме доказана эффективностью лекарственной терапии:

(1) *лейкотриены C4, D4 и E4* (чрезвычайно мощные медиаторы, вызывающие длительный спазм бронхов, повышающие проницаемость сосудов и увеличивающие секрецию слизи); (2) *ацетилхолин* (секретируется внутрилегочными двигательными нервами, которые, непосредственно стимулируя мускариновые рецепторы, могут вызвать спазм гладких мышц дыхательных путей);

медиаторы, присутствующие в легочной ткани и обладающие выраженными астмоподобными эффектами: (1) *гистамина* (мощного бронхоконстриктора); (2) *простагландина D2* (вызывает дилатацию сосудов и бронхов); (3) *фактора активации тромбоцитов* (вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение из их гранул гистамина и серотонина). Роль этих медиаторов в патогенезе острой аллергической астмы кажется относительно незначительной из-за отсутствия эффекта их потенциальных антагонистов или ингибиторов синтеза. Эти медиаторы могут участвовать в патогенезе хронической неаллергической астмы;

медиаторы, для которых конкретные антагонисты или ингибиторы не найдены или еще не изучены: многочисленные *цитокины*, такие как *IL-1, TNF и IL-6* (некоторые из этих цитокинов содержатся в гранулах тучных клеток), *хемокины* (например, *эотаксин*), *нейропептиды*, *оксид азота*, *брадикинин* и *эндотелины*.

Таким образом, развитию острой астматической реакции способствует большое количество медиаторов (разных у различных индивидов или при разных типах астмы). Понимание роли клеток и медиаторов воспаления в патогенезе астмы привело к использованию при ее лечении противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды.

Со временем повторные контакты с аллергеном и иммунные реакции приводят к структурным изменениям в бронхиальной стенке — происходит *ремоделирование дыхательных путей*. Эти изменения (более подробно см. далее) включают гипертрофию и гиперплазию бронхиальных гладкомышечных клеток, повреждение эпителия, усиление васкуляризации дыхательных путей, гипертрофию/гиперплазию бронхиальных слизистых желез и субэпителиальное отложение коллагена.

Сложные взаимодействия между иммунной системой, эпителием дыхательных путей и мезенхимальными тканями дыхательных путей еще недостаточно изучены. Инфекции дыхательных путей, вызванные такими типичными

патогенами, как респираторный синцитиальный вирус и вирус гриппа, могут усугубить изменения и серьезно ухудшить течение заболевания.

Инфекции часто являются причиной астмы, однако некоторые из них, как это ни парадоксально, дают защитный эффект. Эпидемиологические исследования впервые выявили, что *заболеваемость астмой была выше в популяциях, не подвергавшихся значительному воздействию микроорганизмов*, чем в тех, которые находятся в среде с обильным микробным окружением. Именно этим и объясняется все возрастающая частота аллергических реакций, в т.ч. астмы, в индустриально развитых странах. Так появилась *гигиеническая гипотеза*, согласно которой устранение инфекции может способствовать аллергическим и другим иммунопатологическим реакциям организма человека, однако объяснить такую связь между инфекцией и астмой пока не смогли.

Рестриктивные болезни легких — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся преобладанием воспаления и фиброобразования интерстиция легких, преимущественно в периферических отделах, включая интерстиций альвеолярных стенок. Многие заболевания из этой группы имеют неустановленные этиологию и патогенез. В некоторых случаях присутствует внутри- альвеолярный компонент в сочетании с интерстициальным компонентом. Часто разные заболевания этой группы имеют сходные гистологические проявления. Основные группы рестриктивных болезней легких: фиброзирующие (идиопатический фиброз легких и др.) гранулематозные (саркоидоз и др.), эозинофильные, связанные с курением и другие (легочный альвеолярный протеиноз).

COVID-19

Роль АПФ2 в развитии ДН при COVID-19

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки эпителия дыхательных путей и паренхимы легких опосредуется экспрессируемыми на мембране этих клеток рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 не только использует АПФ2 для проникновения в клетку, но и угнетает его экспрессию, что нарушает его органопротективное действие. Угнетение активности АПФ2 в легких обуславливает первичную инфильтрацию нейтрофилов и может привести к чрезмерному неконтролируемому накоплению освобожденного от ингибирования ангиотензина II, что приведет к местной активации РААС, которая опосредует повреждение легочной ткани при коронавирусной инфекции, усиливая воспаление и проницаемость сосудов в дыхательных путях.

ОРДС при COVID-19

У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 на первой неделе заболевания развивается пневмония, осложнением которой является острый респираторный дистресс- синдром (ОРДС). ОРДС приводит к острой дыхательной недостаточности. В основе патогенезе ОРДС лежат повреждения легочных структур. Повреждение эпителия альвеол вызывает выход фибрина и других белков в просвет альвеол и формирование вследствие этого гиалиновых мембран в альвеолах. Происходит утолщение аэрогематического барьера, затрудняется диффузия кислорода. Наблюдается также выход жидкости в альвеолярное пространство и нарушение сурфактантного слоя, выстилающего бронхиолы и альвеолы, что вызывает спадение альвеол. В результате часть легочного кровотока проходит по невентилируемым участкам легких, шунтируется. Венозная кровь, притекающая к легким и попадающая в шунты, не изменяет свой газовый состав. На выходе из легких она встречается с кровью, оттекающей от нормально работающих альвеол. В результате смешивания этих двух потоков образуется артериальная кровь, напряжение кислорода в которой снижено из-за примеси венозной крови. Важно также отметить, что на начальной стадии COVID-19 PCO₂ артериальной крови, в отличие от PO₂, остается на почти нормальном уровне. Объяснить это может тот факт, что для CO₂ альвеолярный барьер является более проницаемым, чем для O₂. Поэтому CO₂ удается диффундировать даже в альвеолы, заполненные жидкостью. Действие вируса вызывает также повышение проницаемости стенок легочных капилляров и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого. Развивается интерстициальный отек легких. Выход в интерстиций фибрина способствует фиброзированию легочной ткани, снижению ее эластичности. Вначале нормальная легочная ткань разрушается, а затем заменяется соединительной тканью. В результате в эластичной ткани образуются нерастяжимые участки, рубцы. Легкие становятся менее растяжимыми. Это увеличивает сопротивление дыханию и создает дополнительную нагрузку на дыхательные мышцы.

Цитокиновый шторм при COVID-19

Наиболее актуальной проблемой при тяжелой форме коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с пневмонией и дыхательной недостаточностью, в настоящее время является гиперцитокинемия. Установлено, что неблагоприятные процессы, которые происходят в легких больных COVID-19, вызваны не прямым действием вируса, а гиперреактивностью иммунной системы. Интенсивность повреждения легких зависит не столько от интенсивности вирусной репродукции, сколько от неконтролируемой выработки провоспалительных цитокинов и чрезмерной инфильтрации тканей легкого клетками врожденного иммунитета. Именно с развитием цитокинового шторма, неконтролируемой воспалительной реакции, связаны летальные случаи этого заболевания. Цитокиновый шторм, или гиперцитокинемия, — это потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой

пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов. Выработка большого количества медиаторов воспаления приводит к активации иммунных клеток и высвобождению последними новой порции медиаторов вследствие наличия неконтролируемой положительной обратной связи между этими процессами. Возникает порочный круг, который вызывает разрушение тканей очага воспаления, распространение реакции на соседние ткани, выход провоспалительных цитокинов в кровеносное русло. Воспаление приобретает системный, генерализованный характер, охватывая весь организм в целом.

Роль ЦНС в развитии ДН при COVID-19

По мере изучения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 появляется все больше свидетельств участия в развитии дыхательной недостаточности при COVID-19 ЦНС. Результаты клинических наблюдений согласуются с предположениями о поражении ствола мозга и в особенности дыхательного центра. SARS-CoV-2 считается нейротропным вирусом. Установлено, что действие коронавирусов не всегда ограничивается дыхательными путями, они также могут проникать в ЦНС, вызывая неврологические нарушения. Получены данные, указывающие на то, что распространение инфекции на ствол мозга может играть существенную роль в дыхательной недостаточности и, возможно, в высокой смертности пациентов с COVID-19

Сосудистые болезни легких

Легочная гипертензия

Периферическое сосудистое сопротивление в легких невысоко, поэтому легочное артериальное давление составляет лишь 12-13% от системного артериального давления. Диагноз «легочная гипертензия» ставят, когда среднее легочное давление достигает 25% от системного артериального давления. Клиническая классификация ЛГ основана на общих характеристиках патофизиологических механизмов, клинических проявлениях и терапевтических возможностях: (1) артериальная ЛГ; (2) ЛГ в сочетании с болезнями левых отделов сердца; (3) ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией; (4) ЛГ вследствие хронического тромбоза и/или ТЭЛА; (5) другие варианты ЛГ.

ЛГ наиболее часто связана со структурными перестройками в сердечно-легочной системе, при которых увеличиваются объем и/или давление легочного кровотока, повышается легочное сосудистое сопротивление или возрастает сопротивление кровотока в левых отделах сердца.

Патогенез. Как это часто бывает, многое о патогенезе ЛГ узнали, исследуя молекулярную основу семейной ЛГ. Эти исследования показали, что семейная ЛГ обусловлена мутациями гена *BMPR2*, кодирующего рецептор костного морфогенетического белка (BMP) 2-го типа. ЛГ обусловлена обструкцией сосудов, вызванной пролиферацией эндотелиальных, гладкомышечных и других клеток интимы, что сопровождается концентрическим фиброзом интимы. *BMPR2* — поверхностный клеточный белок, рецептор суперсемейства TGF-(3. *BMPR2* связывается с различными цитокинами, в т.ч. TGF-[3, BMP, активин и ингибином. Первоначально сигнальный путь был описан в контексте роста костей, однако теперь стало известно, что взаимодействие BMP и *BMPR2* играет важную роль в эмбриогенезе, апоптозе, пролиферации и дифференцировке клеток. Конкретные эффекты зависят от вида ткани и ее микросреды. В сосудистых гладкомышечных клетках сигнал *BMPR2* вызывает торможение пролиферации и способствует апоптозу. Таким образом, при отсутствии такого сигнала можно ожидать увеличение выживаемости гладкомышечных клеток и их пролиферацию. В соответствии с этим инактивирующие герминогенные мутации гена *BMPR2* находят в 50% случаев семейной ЛГ и в 25% случаев спорадической ЛГ. Во многих семьях, даже без мутаций в кодирующих областях гена *BMPR2*, обнаружена связь с локусом *BMPR2* на хромосоме 2q33, что указывает на другие повреждения гена, такие как перестройки, делеции и инсерции.

Некоторые вопросы остаются без ответа. Во-первых, каким образом утрата одного аллеля гена *BMPR2* приводит к отсутствию его сигнала? Существует два возможных объяснения: мутация может действовать как доминантный негативный фактор или происходит утрата второго нормального аллеля, что приводит к утрате гомозиготности *BMPR2*. Это напоминает герминогенные мутации генов-супрессоров опухолей, приводящие к развитию неоплазий. Интересно, что в некоторых исследованиях сосудистых поражений наблюдали микросателлитную нестабильность в пролиферирующих эндотелиальных клетках. Это также может приводить к утрате нормального аллеля в клетках сосудистой стенки. Обратите внимание, что подобный механизм инактивирует рецепторы TGF-(3 в случае наследственного неполипозного рака толстой кишки. Второй вопрос, не имеющий ответа: почему болезнь фенотипически проявляется только у 10-20% лиц с мутациями *BMPR2*? Это указывает на существование *генов-модификаторов* и/или влияние *факторов окружающей среды*. Среди генов-модификаторов есть те, которые контролируют сосудистый тонус, в т.ч. гены простагландина 12, эндотелинсинтетазы и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Какие факторы окружающей среды оказывают влияние на развитие ЛГ, остается неизвестным, вероятно, они вызывают дисфункцию вазорегуляторных механизмов. Была предложена двойная модель патогенеза, однако для развития болезни у людей с мутациями *BMPR2* должно быть сочетание генетических и внешних факторов.

При вторичной ЛГ возникает дисфункция эндотелия, которую инициируют повреждение эндотелия в артериовенозных шунтах, а также биохимические повреждения, вызванные отложениями фибрина при тромбоэмболии. Уменьшение выработки простагландина 12, снижение синтеза оксида азота и увеличение секреции эндотелина могут способствовать вазоконстрикции ветвей легочной артерии. Кроме того, уменьшение выработки простагландина 12 и оксида азота обуславливает адгезию тромбоцитов и их активацию. В результате активации эндотелиальные клетки становятся тромбогенными, что приводит к постоянному отложению фибрина. Наконец, синтез и секреция факторов роста и цитокинов индуцируют миграцию и репликацию гладкомышечных клеток и выработку ВКМ.

В патогенезе ЛГ у некоторых людей присутствует вазоспастический компонент. У таких больных после приема вазодилаторов периферическое легочное сосудистое сопротивление быстро снижается. Тем не менее есть сообщения о развитии ЛГ после применения тропического растения *Crotalaria spectabilis* (используют в медицине в качестве добавки в чай), препарата аминорекса (регулятора аппетита), фальсифицированного оливкового масла, препаратов для похудения фенфлурамина и фентермина. Предположительно такие вещества действуют опосредованно (повышая экспрессию или активность транспортера серотонина).

Спирометрия (спирография) — измерение ЖЁЛ и других лёгочных объёмов — простой и доступный метод исследования функции лёгких. Диапазоном нормы считают 80–120 %.

- **Дыхательный объём** (ДО) — объём воздуха, поступающий в лёгкие за один вдох при спокойном дыхании (норма 500–800 мл); показатели ДО изменяются в зависимости от напряжения и уровня вентиляции.
- **ЖЁЛ** — максимальный объём воздуха, изгоняемый из лёгких вслед за максимальным вдохом. Поскольку ЖЁЛ прогрессивно снижается при рестриктивных болезнях лёгких, этот показатель в сочетании с диффузионной ёмкостью помогает следить за течением болезни и эффективностью лечения у пациентов с рестриктивной патологией лёгких.
- **Форсированная жизненная ёмкость** (ФЖЁЛ) аналогична ЖЁЛ, за исключением того, что дыхание производится с максимально возможной силой и скоростью. Форсированный выдох вызывает сужение дыхательных путей, замедляя его скорость.
- **Объём форсированного выдоха за 1 с** (ОФВ₁) — объём воздуха, изгоняемый с максимальным усилием из лёгких в течение первой секунды выдоха после глубокого вдоха; т.е. часть ФЖЁЛ, выдыхаемая за первую секунду. Прежде всего ОФВ₁ отражает состояние крупных дыхательных путей и часто выражается в процентах от ЖЁЛ (нормальное значение ОФВ₁ = 75% ЖЁЛ).
- **ОФВ₁/ФЖЁЛ** — отношение ОФВ₁ к ФЖЁЛ (**индекс Тиффно**), выраженное в процентах (в норме больше или равно 70%; величина не является процентом от физиологической нормы). Значение ОФВ₁/ФЖЁЛ, прямо пропорциональное силе выдоха, важно для выявления обструктивных нарушений, но также помогает в диагностике рестриктивных расстройств. Снижение только ОФВ₁ (ОФВ₁/ФЖЁЛ < 70%) свидетельствует об обструкции; снижение обоих показателей (ОФВ₁/ФЖЁЛ < 70%) указывает на рестриктивную патологию.
- **Общая ёмкость лёгких** (ОЁЛ) — объём воздуха, содержащегося в лёгких на высоте максимального вдоха.
- **Функциональная остаточная ёмкость** (ФОЁ) — объём воздуха, остающийся в лёгких в конце нормального выдоха. Отражает состояние покоя лёгких и грудной стенки.

Практическая работа

Оценка функции внешнего дыхания при обструктивном и рестриктивном синдромах с использованием спирометрического исследования

Содержание работы.

Спирография - метод графической регистрации изменения легочных объемов при выполнении различных дыхательных маневров

Запись спирограммы проводится на аппарате "Валента" с использованием программы ФВД. Исследование проводится стоя. Между дыхательными маневрами пациенту необходим отдых, сидя. Для полного прохождения потока воздуха через измерительную трубку на нос пациента надевают специальную «прищепку».

Порядок проведения работы:

Спирография проводится в два этапа: фоновая запись и запись после пробы.

Для демонстрации обструктивного синдрома используется искусственная окклюзия (в насадку, которая используется при обычном спирометрическом исследовании, вставляется мундштук в момент выдоха).

Для демонстрации рестрикции используется метод тугого бинтования грудной клетки у исследуемого.

Расчет должных величин проводится с учетом возраста, пола, антропометрических показателей (рост, вес).

Выполнение дыхательных маневров начинают с задержки дыхания. Каждый маневр выполняется не менее 2-ух раз для получения достоверных данных, для окончательной оценки берется максимальное значение.

Для оценки СВД используют:

- ОД (объем дыхания);

МОД (минутный объем дыхания) = ОД × ЧД;

- РО вдоха (резервный объем вдоха);

РО выдоха (резервный объем выдоха);

- ЖЕЛ (жизненную емкость легких) = ДО + РОвд + РО выд.;
- ФЖЕЛ (форсированную жизненную емкость легких);
- ОФВ1 (объем форсированного выдоха за одну секунду);
- Индекс Тиффно = ОФВ1 / ФЖЕЛ;
- МВЛ (максимальную вентиляцию легких), или МВЛ = ДО макс. × ЧД макс.

5. Вопросы по теме занятия

1. Нарушения альвеолярной вентиляции, виды, механизмы развития

1) Типовыми формами нарушения альвеолярной вентиляции являются: альвеолярная гипо- и гипервентиляция. Альвеолярная гиповентиляция - типовая форма нарушения внешнего дыхания, при которой реальный объем вентиляции альвеол за единицу времени ниже необходимого организму в данных условиях. Причины альвеолярной гиповентиляции: расстройства биомеханики внешнего дыхания (обструкция дыхательных путей, нарушение растяжимости лёгких) и нарушения регуляции внешнего дыхания (центрогенных, афферентных, эфферентных). Альвеолярная гипервентиляция - типовая форма нарушения внешнего дыхания, характеризующаяся превышением реальной вентиляции лёгких за единицу времени над необходимой организму в данных условиях.;

2. Нарушения перфузии легких. Этиопатогенез

1) Значительные нарушения перфузии лёгких наблюдаются при гипо- и гипертензии в сосудах малого круга кровообращения (лёгочной гипо- и гипертензии). Выделяют три формы лёгочной гипертензии: прекапиллярную, посткапиллярную и смешанную. Лёгочная гипотензия характеризуется стойким снижением давления крови в сосудах малого круга. Наиболее частые причины: • Пороки сердца с шунтированием крови «справа-налево». При этом происходит «сброс» венозной крови в артериальную систему (например, при тетраде Фалло). • Гиповолемии различного генеза. • Системная артериальная гипотензия.;

3. Нарушения вентиляционно-перфузионного соответствия, механизмы развития

1) В норме соотношение между величинами вентиляции и перфузии сопряжены как в отдельных областях, так и в лёгких в целом: кровоток реализуется в тех участках лёгкого, в которых осуществляется вентиляция. При этом соотношение перфузии и вентиляции оптимально. Нарушение соответствия объёмов вентиляции и перфузии лёгких приводит к развитию дыхательной недостаточности. Количественная зависимость между вентиляцией (V) и перфузией (Q) лёгких выражается показателем V/Q, который в норме колеблется в диапазоне 0,8-1,0. Основные причины дисбаланса вентиляции и перфузии приводят либо к локальной гипоперфузии, либо к локальной гиповентиляции лёгких.;

4. Нарушения диффузии газов, этиопатогенез

1) Площадь диффузионной мембраны (аэрогематического барьера) достигает 180-200 м², а толщина 0,2-2 мкм. Перенос кислорода и углекислого газа зависит от градиента концентрации O₂ и CO₂ в альвеолярном воздухе и крови; перфузии лёгких; площади, структурного и физико-химического состояния альвеолярно-капиллярной мембраны. Причины снижения диффузионной способности • Увеличение толщины альвеолярно-капиллярной мембраны является результатом: ♦ возрастания количества жидкости на поверхности альвеолярного эпителия (например, за счёт слизи или экссудата); ♦ отёка интерстиция (скопления жидкости между базальными мембранами эндотелия и эпителия); ♦ увеличения толщины клеток эндотелия капилляров и эпителия альвеол (например, в результате их гипертрофии или гиперплазии, при развитии саркоидоза). • Увеличение плотности мембраны развивается вследствие: ♦ кальцификации (например, структур интерстиция); ♦ возрастания вязкости геля интерстициального пространства; ♦ увеличения количества коллагеновых, ретикулиновых и

эластических волокон в межальвеолярных перегородках.;

5. Дыхательная недостаточность, Формы, механизмы развития

1) Дыхательная недостаточность - патологическое состояние, при котором система внешнего дыхания не обеспечивает уровня газообмена, необходимого для оптимальной реализации функций организма и пластических процессов в нём. При дыхательной недостаточности развивается гипоксемия и, реже, гиперкапния. Газовый состав крови в некоторых случаях может не выходить за рамки нормального диапазона за счёт гиперфункции аппарата внешнего дыхания. Формы дыхательной недостаточности • Гипоксемическая (паренхиматозная, типа I) форма характеризуется снижением парциального напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемией). ♦ Основные причины: нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану (наиболее частый фактор); расстройства перфузии лёгких; нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений; экзогенная гипоксия. ♦ Гипоксемическая форма дыхательной недостаточности возникает при тяжёлых поражениях паренхимы лёгких (например, при генерализованном инфицировании лёгочной ткани, бронхитах и бронхолитах, аспирации жидкости, вдыхании токсичных газов, отёке лёгких, шоке). • Гиперкапническая (гиповентиляционная, типа II) форма характеризуется гипоксемией и гиперкапнией. ♦ Основная причина: альвеолярная гиповентиляция. ♦ Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности возникает при бронхитах, бронхопневмониях, бронхиальной астме, опухолях бронхов.;

6. Респираторный дистресс-синдром. Виды, механизмы развития

1) Респираторный дистресс-синдром взрослых («влажное лёгкое») - острая форма дыхательной недостаточности преимущественно гипоксемического типа. Название синдрома отражает определённое сходство клинических, морфологических и функциональных изменений с респираторным дистресс-синдромом новорождённых. Однако, основными причинами последнего являются нарушения синтеза сурфактанта и его выделения на поверхность альвеолоцитов, а также избыточная податливость грудной клетки. Наиболее частые причины респираторного дистресс-синдрома взрослых: диффузные инфекции лёгких, аспирация жидкости, сепсис, состояния после пересадки сердца и лёгких, вдыхание токсичных газов, отёк лёгких, болезни иммунной аутоагрессии, шоковые состояния. Патогенез респираторного дистресс-синдрома взрослых включает следующие основные звенья: • Генерализованное повреждение альвеолярно-капиллярных мембран. • Повышение проницаемости стенок капилляров лёгких, что приводит к интерстициальному отёку лёгких, снижению диффузии кис- • лорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, выходу в интерстиций фибрина и клеток крови, фиброзу лёгких. Прогрессирующее повреждение эпителия альвеол, что приводит к недостаточности сурфактантной системы (и спадению альвеол), внутрилёгочному шунтированию крови, проникновению фибрина и жидкости в просвет альвеол. Вышеперечисленные механизмы приводят к развитию гипоксемии.;

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. ИНСПИРАТОРНАЯ ОДЫШКА РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ:

- 1) стадии асфиксии;
- 2) эмфиземе легких;
- 3) приступах бронхиальной астмы;
- 4) закрытом пневмотораксе;
- 5) стенозе трахеи;

2. ПРИ КАКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, КАК ПРАВИЛО, РАЗВИВАЮТСЯ ПО ОБСТРУКТИВНОМУ ТИПУ:

- 1) крупозная пневмония;
- 2) хронический бронхит;
- 3) плеврит;
- 4) ателектаз легких;
- 5) эмфизема легких;

3. ПРИ КАКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, КАК ПРАВИЛО, РАЗВИВАЮТСЯ ПО РЕСТРИКТИВНОМУ ТИПУ:

- 1) пневмосклероз;
- 2) хронический бронхит;
- 3) атопическая бронхиальная астма;
- 4) инфекционно-аллергическая бронхиальная астма;
- 5) ХОБЛ;

4. ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНОГО ВЫЯВЛЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ: ОФ ВЫД. - СНИЖЕН, ЖЕЛ - НОРМА, ИНД. ТИФФНО - СНИЖЕН. ДЛЯ КАКОЙ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ХАРАКТЕРНЫ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

- 1) пневмония;
- 2) бронхиальная астма;
- 3) гидроторакс;
- 4) эмфизема легких;
- 5) сухой плеврит;

5. ЭКСПИРАТОРНАЯ ОДЫШКА НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ СЛЕДУЮЩЕМ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ:

- 1) I стадия асфиксии;

- 2) эмфизема легких;
- 3) приступы бронхиальной астмы;
- 4) стеноз трахеи;
- 5) закрытый пневмоторакс;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Кейс-стади. Задание №2 (Выполняется группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме) Пациент 49 лет, на протяжении последних 4 лет жалобы на усиливающуюся одышку, периодически возникающий кашель с небольшим количеством мокроты. Тимпанический звук при перкуссии легких, экспираторные хрипы. Легочные функциональные тесты: общая емкость легких повышена, ФЖЕЛ незначительно повышена, ОФВ1 и индекс Тиффно снижены. В артериальной крови: рН 7,35; PO₂ 65 мм рт ст, PCO₂ 50 мм рт ст.

Вопрос 1: Предположительный диагноз;

Вопрос 2: Нарушается ли при этом заболевании альвеолярная вентиляция;

- 1) Бронхиальная астма;
- 2) Развивается альвеолярная гиповентиляция;

2. Кейс-стади. Задание №1 (Выполняется группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме). Больной А., 23 года, переведен на искусственное дыхание. При изучении газового состава крови обнаружено, что напряжение кислорода в артериальной крови составляет 85 мм рт. ст., а углекислого газа – 45 мм рт. ст.

Вопрос 1: Можно ли считать достаточной компенсацию нарушений внешнего дыхания в данном случае?;

Вопрос 2: Назовите причины альвеолярной вентиляции.;

Вопрос 3: Чем характеризуется обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции?;

Вопрос 4: Типовые формы расстройств внешнего дыхания;

Вопрос 5: Приведите метод функциональной диагностики легких.;

1) Нет, нельзя. Напряжение кислорода в артериальной крови в норме у людей до 40 лет в среднем составляет 95 мм рт. ст., а углекислого газа – 40 мм рт. ст.;

2) Причины альвеолярной вентиляции: расстройства биомеханики внешнего дыхания и нарушения регуляции внешнего дыхания.;

3) Обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции характеризуется снижением проходимости дыхательных путей. При этом повышается сопротивление движению воздушного потока, снижается объем вентиляции соответствующих областей легких, возрастает работа дыхательных мышц, увеличиваются энергозатраты аппарата внешнего дыхания.;

4) Нарушения альвеолярной вентиляции, перфузии, вентиляционно-перфузионного соответствия, диффузии;

5) Спирометрия (спирография) — измерение ЖЕЛ и других лёгочных объёмов — простой и доступный метод исследования функции лёгких. Диапазоном нормы считают 80-120 %.

3. Кейс-стади. Задание №3 (Выполняется группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме). Женщина 26 лет с послеродовым сепсисом, афебрильна на фоне антибиотикотерапии. В последние 3 дня выявлено снижение оксигенации крови. Данные КТ – двусторонние множественные затемнения в легких. Вентиляционно-перфузионное соотношение нарушено. Больная была переведена в реанимацию, но реанимационные мероприятия были нерезультативны. При патологоанатомическом исследовании в альвеолах легких были обнаружены гиалиновые мембраны. 1. Какое патологическое состояние можно предположить в данном случае? 2. Каков его патогенез? 3. Назовите классификацию нарушений СВД.

Вопрос 1: Какое патологическое состояние можно обнаружить в данном случае?;

Вопрос 2: Назовите классификацию нарушений СВД;

1) Респираторный дистресс-синдром;

2) Нарушения альвеолярной вентиляции, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, нарушение перфузии легких, нарушение диффузии альвеолярно-капиллярной мембраны;

4. Кейс-стади. Задание №2 (Выполняется группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме). Больной К., 8 лет, жалуется на учатившиеся приступы удушья, возникающие без очевидных причин. Во время приступа дыхание становится затрудненным, сопровождается кашлем, отделением небольшого количества вязкой слизистой мокроты. Во время выдоха слышны свистящие хрипы. В анамнезе бронхиальная астма с 5 лет.

Вопрос 1: Какой тип одышки характерен для данной патологии?;

Вопрос 2: Какой тип нарушения легочной вентиляции имеет место в данном случае во время приступов удушья?;

Вопрос 3: Чем характеризуется рестриктивный тип альвеолярной гиповентиляции?;

Вопрос 4: Типовые формы расстройств внешнего дыхания.;

1) Для бронхиальной астмы характерен экспираторный тип одышки.;

2) В данном случае имеет место обструктивный тип нарушения легочной вентиляции.;

3) Рестриктивный тип альвеолярной гиповентиляции характеризуется снижением (ограничением) степени расправления легких. В связи с этим уменьшается воздушная вместимость легких, увеличивается нагрузка на дыхательную мускулатуру, повышается энергетическая «стоимость» дыхания.;

4) Нарушения альвеолярной вентиляции, перфузии, вентиляционно-перфузионного соответствия, диффузии;

5. Кейс-стади. Задание №3 (Выполняется группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме). Больная В., 56 лет. Страдает сахарным диабетом на протяжении 20 лет. Доставлена в клинику в

предкомаатозном состоянии: головная боль, слабость, тошнота, вялость, выраженная одышка. Несмотря на предпринимаемые меры состояние больной прогрессивно ухудшалось. Развилась диабетическая кома. Больная без сознания. Пульс учащенный, слабый. Артериальное давление снижено.

Вопрос 1: Сохранится ли одышка у больной в коматозном состоянии?;

Вопрос 2: Назовите основные причины расстройств биомеханики внешнего дыхания, приводящие к развитию альвеолярной гиповентиляции по обструктивному типу.;

Вопрос 3: Как меняются показатели функции легких при гиповентиляции легких по обструктивному типу?;

Вопрос 4: Типовые формы расстройств внешнего дыхания;

1) Нет, не сохранится, поскольку под одышкой принято понимать нарушение вентиляции легких, сопровождающееся субъективным ощущением недостатка воздуха. В бессознательном состоянии у человека не может сохраниться ощущение недостатка воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание.;

2) Обтурация просвета дыхательных путей, спазм бронхов и бронхиол, спазм мышц гортани, компрессия дыхательных путей извне, динамическое сдавление бронхов среднего и мелкого диаметра при повышении внутрилегочного давления во время выдоха (особенно форсированного).;

3) Снижение показателей объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЁЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ФЖЁЛ1), а также снижение соотношения (ФЖЁЛ/ФЖЁЛ1) (индекс Тиффно); сохранение в диапазоне нормы показателя общей емкости легких; увеличение показателей остаточного объема легких (ООЛ) и отношения ООЛ к общей емкости легких.;

4) Нарушения альвеолярной вентиляции, перфузии, вентиляционно-перфузионного соответствия, диффузии;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 3 : главы 21-29 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 500 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

РААКИ - Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (<http://www.raaci.ru/>)

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 10. Патфизиология экстремальных состояний организма. Шок. Коллапс. Кома.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): При воздействии на организм экстремальных внешних факторов или при неблагоприятном развитии уже имеющихся болезненных процессов, приводящих к грубым расстройствам метаболизма и жизненно важных физиологических функций, могут возникать тяжелые состояния, представляющие непосредственную опасность для жизни и требующие, как правило, немедленных активных лечебных действий. Подобные состояния получили общее название экстремальных (от лат. *extremum* — чрезмерный, чрезвычайный), а для их обозначения в медицине иногда используется термин «критические состояния». К числу наиболее опасных и распространенных экстремальных состояний относят коллапс, шок, кому, претерминальные и терминальные состояния.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., **уметь** пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., анализировать вопросы общей патологии и современные теоретические концепции и направления в медицине., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Экстремальные состояния — общие тяжёлые состояния организма. Они развиваются под действием экстремальных факторов внешней или внутренней среды и характеризуются значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватые смертью. Экстремальные состояния проявляются, как правило, предельной активацией и последующим истощением механизмов адаптации, грубыми расстройствами функций органов и физиологических систем. Экстремальные состояния требуют неотложной врачебной помощи. К наиболее частым и клинически значимым неотложным состояниям относят коллапс, шок, кому и отравления. От экстремальных необходимо отличать **терминальные состояния**, которые представляют собой конечные этапы жизни организма, пограничное состояние между жизнью и смертью. К терминальным состояниям относят все стадии умирания — преагонию, агонию, клиническую смерть, а также начальный этап состояния после успешной реанимации. Терминальные состояния обычно являются следствием неблагоприятного течения экстремальных состояний. Если при терминальном состоянии не проводятся интенсивные врачебные мероприятия или они неэффективны, то развивается клиническая и далее — биологическая смерть.

Экстремальные факторы отличаются от других патогенных агентов тем, что оказывают в данных конкретных условиях и при действии на данный организм крайне высокий, предельно интенсивный, часто разрушительный эффект. Экстремальные состояния характеризуются, как правило, динамичным, стадийным развитием. В большинстве случаев (за исключением остро и молниеносно развивающихся ситуаций, вызываемых сверхсильными экстремальными факторами, приводящими к быстрой гибели организма), в динамике нарастающих по тяжести экстремальных состояний можно выделить **три стадии: активации адаптивных механизмов, истощения и недостаточности их, экстремального регулирования жизнедеятельности организма.**

Стадия активации адаптивных механизмов организма. Эта стадия характеризуется закономерной генерализованной активацией функций тканей, органов и их систем. Это лежит в основе развития адаптивных реакций разной степени выраженности и специфичности.

Стадия недостаточности адаптивных механизмов. Главная особенность этой стадии: недостаточная эффективность адаптивных реакций и нарастание повреждающего действия экстремального агента.

Принципы терапии экстремальных состояний. Неотложные лечебные мероприятия при экстремальных состояниях базируются на реализации четырёх основных принципов: этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического.

Шок

Шок — общий заключительный этап многих клинических синдромов, потенциально ведущих к смерти, включая массивное кровотечение, тяжелые травмы или ожоги, обширный инфаркт миокарда, массивную легочную эмболию и бактериальный сепсис. Шок характеризуется системной гипотонией из-за снижения сердечного выброса или эффективного объема циркулирующей крови. В результате наблюдаются гипотония, нарушение перфузии тканей и гипоксия клеток. Хотя гипоксические и метаболические эффекты гипоперфузии первоначально вызывают только обратимое клеточное повреждение, персистирование шока в итоге приводит к необратимому повреждению ткани и смерти пациента.

Выделяют три основных типа шока:

кардиогенный шок. Развивается при сердечной недостаточности вследствие повреждения миокарда (инфаркта), желудочковой аритмии, внешней компрессии (например, при тампонаде сердца) или обструкции оттока (например, при легочной эмболии); в основе патогенеза КШ - острая артериальная гипотензия, обусловленная резким ↓ насосной функции левого желудочка.

Первичное звено патогенеза быстрое ↓ ударного объема левого желудочка, которое приводит к артериальной гипотензии.

Артериальная гипотензия и ↓ кровотока по обменным капиллярам нарушают кровоток в органах на периферии и вызывают основные симптомы кардиогенного шока: нарушения сознания; бледность кожи, холодные и влажные конечности; олигурия (

Возникает в 12-15 % случаев инфаркта миокарда, летальность до 90%.

гиповолемический шок. Развивается вследствие потери крови или объема плазмы при кровотечениях, тяжелых ожогах или травмах; характеризуется критическим снижением кровотока в тканях и сопровождается клинически выраженными нарушениями кровообращения и дыхания. В основе патогенеза гиповолемического шока лежат крово- и плазмотеря, приводящие к гиповолемии, играющей решающую роль в падении артериального давления - гипотонии. В свою очередь, гипотония является причиной гипоперфузии, неэффективного кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к развитию гипоксии.

септический шок. Возникает при бактериальных инфекциях. Обычно наблюдается при грамотрицательных инфекциях (эндотоксический шок), но нередко развивается при заражении грамположительными микроорганизмами, а также при грибковой инфекции. Важно отметить, что системная бактериемия необязательна; для развития септического шока иногда достаточно воспалительной реакции организма-хозяина на местные сосудистые инфекции.

Реже шок развивается при осложнении анестезии или повреждении спинного мозга (*нейрогенный шок*) в результате потери сосудистого тонуса и периферической секвестрации крови. *Анафилактический шок* представляет собой системную вазодилатацию и увеличение сосудистой проницаемости, вызванные IgE-опосредованной реакцией гиперчувствительности. В этих ситуациях острая, тяжелая, широко распространенная вазодилатация приводит к гипоперфузии ткани и гипоксии.

Патогенез септического шока

Септический шок связан с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, поэтому данный тип шока опишем более подробно. Уровень смертности от септического шока достигает 20%. Кроме того, продолжающийся рост частоты септических синдромов объясняется улучшением жизнеобеспечения больных с высоким риском смерти, увеличением количества инвазивных процедур и растущим числом иммунонекомпетентных пациентов (из-за химиотерапии, иммуносупрессии или ВИЧ-инфекции). Обычно септический шок наблюдается при грамотрицательных инфекциях (*эндотоксический шок*), но нередко развивается при заражении грамположительными микроорганизмами, а также при грибковой инфекции. Термин «эндотоксический шок» не отражает всю суть септического шока и не является правильным.

При септическом шоке системная вазодилатация и сброс крови приводят к развитию гипоперфузии периферических тканей даже при сохранном или увеличенном сердечном выбросе. Это сопровождается генерализованной активацией и повреждением эндотелия, что часто заканчивается развитием состояния гиперкоагуляции, которое манифестирует ДВС. Кроме того, септическому шоку сопутствуют изменения метаболизма, которые напрямую подавляют клеточные функции. Конечный эффект этих изменений — гипоперфузия и мультиорганная дисфункция, приводящие к высокой смертности, связанной с развитием сепсиса.

Способность различных микроорганизмов вызывать септический шок (иногда при наличии инфекции только в одном участке тела) согласуется с фактом инициации процесса несколькими микробными компонентами. Макрофаги, нейтрофилы и другие клетки системы врожденного иммунитета экспрессируют множество рецепторов, которые отвечают на разные продукты микроорганизмов. После активации эти клетки высвобождают медиаторы воспаления и различные факторы иммуносупрессии, которые изменяют ответ организма-хозяина. Кроме того, продукты микроорганизмов активируют гуморальные элементы врожденного иммунитета, особенно системы комплемента и коагуляции. Эти медиаторы и комплексное прямое воздействие на эндотелиальные клетки, оказываемое продуктами микроорганизмов, вызывают септический шок.

Основные факторы патофизиологических механизмов септического шока:

медиаторы воспаления. Различные компоненты стенки клетки микроорганизма связываются с поверхностными

рецепторами нейтрофилов, мо- нонуклеарных клеток воспаления и эндотелиоцитов, вызывая их активацию. TLR распознают элементы микроорганизмов и запускают ответ, который инициирует сепсис. Тем не менее мыши с генетической недостаточностью TLR все еще умирают от сепсиса, поэтому считается, что есть и другие пути инициации септической реакции у человека (например, через G-белок-связанные рецепторы, которые распознают бактериальные пептиды и нуклеотиды олигомеризационного домена белков 1 и 2 [NOD1, NOD2]). Во время активации клетки воспаления продуцируют TNF, IFN- γ , IL-1, IL-12 и IL-18, а также другие медиаторы воспаления, например белок HMGB1. В этом процессе принимают участие и АФК, и липидные медиаторы, такие как простагландины и PAE. Эти эффекторные молекулы активируют эндотелиальные клетки (и другие типы клеток), приводя к экспрессии молекул адгезии, прокоагулянтному фенотипу и продукции цитокинов второй волны. Продукты микроорганизмов активируют *каскад системы комплемента* напрямую и через протеолитическую активность плазмина, приводя к продукции анафилотоксина (C3a, C5a), хемотаксических фрагментов (C5a) и опсоинов (C3b), которые запускают провоспалительную реакцию. Кроме того, такие продукты микроорганизмов, как эндотоксин, могут активировать коагуляцию прямым воздействием на фактор XII и опосредованно через измененную функцию эндотелия. Системное прокоагулянтное состояние, вызванное сепсисом, не только приводит к тромбозу, но и усиливает воспаление через расположенные на клетках воспаления рецепторы, активируемые протеазами;

активация и повреждение эндотелиоцитов. Активация эндотелиоцитов и выброс лейкоцитарных медиаторов воспаления могут привести к тромбозу, повышению сосудистой проницаемости и вазодилатации. У 50% септических пациентов нарушение коагуляции грозит развитием опасного осложнения — ДВС-синдрома. Сепсис меняет экспрессию многих факторов для усиления коагуляции. Провоспалительные цитокины вызывают повышение продукции тканевого фактора эндотелиальными клетками (а также моноцитами), в то же время сдерживая фибринолиз, повышая экспрессию ингибитора-1 активатора плазминогена. Продукция других эндотелиальных факторов коагуляции, например ингибитора пути тканевого фактора, тромбомодулина и С-белка, падает. Прокоагулянтная тенденция усугубляется уменьшением периферического кровотока, стазом и снижением вымывания активированных факторов коагуляции. Совместное действие этих факторов приводит к накоплению тромбов, богатых фибрином, что также способствует гипоперфузии тканей. При развившемся ДВС-синдроме наблюдается значительный расход факторов коагуляции и тромбоцитов, вследствие чего возникает их дефицит, ведущий к кровотечениям и кровоизлияниям. Повышение сосудистой проницаемости ведет к экссудации жидкости в интерстиций с отеком и повышением давления интерстициальной жидкости, что в дальнейшем препятствует кровотоку в тканях, особенно у пациентов на искусственной вентиляции легких. Эти изменения вместе с повышением концентрации вазоактивных медиаторов воспаления (например, C3a, C5a и PAF) вызывают системную релаксацию гладких мышц сосудов, ведущую к гипотензии и снижению перфузии тканей;

метаболические изменения. Септическое состояние сопровождается инсулиновой резистентностью и гипергликемией. Цитокины (например, TNF и IL-1), стресс-индуцированные гормоны (например, глюкагон, гормон роста и глюкокортикостероиды), а также катехоламины усиливают глюкогенез. В то же время провоспалительные цитокины подавляют высвобождение инсулина, одновременно усиливая инсулиновую резистентность в печени и других тканях, в большей степени снижая экспрессию GLUT-4, являющегося транспортером глюкозы. Гипергликемия ведет к снижению функции нейтрофилов (тем самым ослабляя их бактерицидную активность) и вызывает повышенную экспрессию молекул эндотелиальной адгезии. Тем не менее сепсису сначала сопутствует резкий подъем продукции глюкокортикостероидов. Данная фаза часто сопровождается недостаточностью надпочечников и функциональным дефицитом глюкокортикостероидов. Эта фаза может начаться с депрессии способности к синтезу интактных надпочечников или выраженного некроза надпочечников вследствие ДВС-синдрома (синдром Уотерхауса-Фридериксена);

иммуносупрессия. Гипервоспалительная реакция, вызванная сепсисом, может активировать иммуносупрессивные механизмы обратной связи, которые могут вовлекать адаптационные механизмы и врожденного, и приобретенного иммунитета. Предположительными механизмами иммунной супрессии могут быть смена провоспалительных цитокинов (T_H1 -клеток) на противовоспалительные (T_H2 -клетки), продукция противовоспалительных медиаторов (например, растворимого рецептора TNF, антагониста рецептора IL-1 и IL-10), лимфоцитарный апоптоз, иммуносупрессивные действия апоп- тозных клеток и индукция клеточной анергии. До сих пор непонятно, каким свойством обладают иммуносупрессивные медиаторы при сепсисе: разрушающим или протективным;

органный дисфункция. Системная гипотензия, интерстициальный отек и тромбоз мелких сосудов снижают доставку кислорода и питательных веществ к тканям, которые не могут нужным образом использовать питательные вещества вследствие изменения клеточного метаболизма. Высокие уровни цитокинов и вторичных медиаторов могут снизить сократимость миокарда и сердечный выброс и повысить сосудистую проницаемость, а повреждение эндотелия — привести к развитию респираторного дистресс- синдрома взрослых. В итоге эти факторы могут вызвать полиорганную недостаточность, включая почки, печень, легкие и сердце, что может стать причиной смерти.

Тяжесть и исходы септического шока в большей степени зависят от тяжести и вирулентности инфекции, иммунного статуса организма-хозяина и качества и количества медиаторов. Многочисленность факторов и комплексность

взаимодействия, лежащие в основе сепсиса, объясняют, почему внутривенное применение антагонистов специфических медиаторов может быть не только неэффективно, но и в некоторых ситуациях оказывать повреждающее воздействие. Стандарты лечения включают терапию антибиотиками, инсулинотерапию при гипергликемии, восстановление жидкостного баланса для нормализации системного давления и назначение «физиологических доз» кортикостероидов для коррекции относительной адреналовой недостаточности. Назначение активированного С-белка в целях профилактики образования тромбина и снижения коагуляции и воспаления в некоторых случаях при тяжелом сепсисе может быть полезным, но это спорно. Даже в лучших клиниках септический шок остается сложной клинической ситуацией.

Дополнительная группа бактериальных белков- суперантигенов тоже вызывает синдром, близкий к септическому шоку (например, *синдром токсического шока*). Суперантигены — это поликлональные активаторы Т-лимфоцитов, которые вызывают высвобождение большого количества цитокинов, что приводит к развитию разных клинических симптомов, начиная от диффузной крапивницы до вазодилатации, а также к гипотензии и в конечном итоге к летальному исходу.

Стадии шока

Стадия компенсации является результатом значительного по тяжести и масштабу повреждения органов и тканей экстремальным фактором, а также возникающих под его влиянием вторичных изменений в организме. *Стадия декомпенсации* — результат действия как самого экстремального фактора, так и прогрессирующей недостаточности функций тканей, органов, их систем, а также истощения адаптивных возможностей организма. В отличие от стадии компенсации, степень и масштаб расстройств значительно более выражены. Разнообразные патологические изменения развиваются одновременно и потенцируют друг друга. Наиболее часто наблюдается декомпенсация функций почек, лёгких, печени (синдромы «шоковых почек», «шоковых лёгких» и др). В этих условиях недостаточность функции органов достигает крайней степени. Это может стать причиной смерти пациента.

Принципы противошоковой терапии. Эффективность лечения шоковых состояний во многом определяется интервалом времени, через который оно начато после воздействия причинного агента: чем этот интервал короче, тем успешнее лечение и благоприятнее прогноз.

Стадия компенсации:

Важнейший принцип терапии на этой стадии - устранение болевого синдрома;

Стратегическая цель терапии — восстановление перфузии в русле микроциркуляции.

Внутривенное вливание жидкости с повышением ОЦП ведет к ↑ АД и ↑ сердечного выброса, а также к ↓ ПСС. Одновременно проводится коррекция электролитного статуса и кислотно-основного состояния.

Стадия декомпенсации

При наличии дыхательной недостаточности, особенно периодического дыхания и апноэ, немедленно ИВЛ, дыхательные analeптики. Кроме того, необходим комплекс мер, направленный на ↓ эндогенной интоксикации. Используют инфузионную терапию, антитоды, блокаторы БАВ (гистамина, кининов и др.), глюкокортикоиды, вводят гемодез, глюкозу, применяют гемосорбцию и гемодиализ и т.д.

Общими принципами лечения шока, основанными на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом подходах, являются:

Этиотропное лечение проводят путём устранения или ослабления действия шокогенного фактора, предотвращения или снижения выраженности избыточной патогенной афферентации от болевых и других экстеро-, интеро- и проприорецепторов.

Патогенетическое лечение направлено на разрыв ключевых звеньев механизма развития шока, а также на стимуляцию адаптивных реакций и процессов.

- Устранение расстройств центральной, органно-тканевой и микрогемодиализации.

- ◆ Пациентам вливают кровь, плазму или плазмозаменители (последние включают высокомолекулярные коллоиды, препятствующие выходу жидкости во внесосудистое русло).

- ◆ Применяют вазоактивные и кардиотропные препараты, позволяющие нормализовать сократительную функцию

миокарда, тонус сосудов и устранить сердечную недостаточность.

- ◆ Используют средства, уменьшающие проницаемость стенки сосудов: препараты кальция и кортикостероиды.
- Ликвидация или уменьшение степени расстройств кровоснабжения органов и тканей.
- Устранение (или уменьшение степени) недостаточности внешнего дыхания. Реализуется с помощью ИВЛ, использованием газовых смесей с повышенным содержанием кислорода и гипербарической оксигенации, применением дыхательных analeптиков.
- Улучшение кровоснабжения почек, а в тяжёлых случаях - использование аппарата «искусственная почка» (при наличии признаков почечной недостаточности).
- Коррекция отклонений КЩР и ионного баланса. Достигается, как правило, в результате нормализации кровообращения, дыхания, функций почек и других органов. Также используют растворы гидрокарбоната натрия и хлорида калия для нормализации КЩР, а также жидкости, содержащие различные ионы, для устранения их дисбаланса.
- Уменьшение степени токсемии. С этой целью проводят гемосорбцию и плазмафарез, введение антидотов и антитоксинов, инъекции коллоидных растворов (адсорбирующих токсичные вещества), плазмы и плазмозаменителей, мочегонных препаратов.

Симптоматическая терапия направлена на уменьшение тягостных и неприятных ощущений, чувства страха, тревоги и беспокойства, обычно сопровождающие шоковые состояния. Для этого используют, например, различные психотропные средства.

Коллапс — общее острое развивающееся состояние, возникающее в результате значительного несоответствия ОЦК ёмкости сосудистого русла. Характеризуется недостаточностью кровообращения, низким артериальным давлением, первично циркуляторной гипоксией, расстройством функций тканей, органов и их систем.

Постгеморрагический коллапс. Инициальный патогенетический фактор постгеморрагического коллапса: быстрое и значительное уменьшение ОЦК (гиповолемия). Возрастание в связи с этим тонуса сосудов не устраняет несоответствие их ёмкости существенно снизившемуся ОЦК. В результате развивается гипоперфузия органов и тканей. Это приводит к нарастающей, вначале циркуляторной, а затем смешанной (гемической, тканевой) гипоксии. Следствием гипоксии является прогрессирующее расстройство функций нервной системы, лёгких, почек и других. Для восполнения утраченной крови (главным образом, её форменных элементов за счёт активации гемопоэза) требуется несколько суток (в тяжёлых случаях не менее 7-12); поэтому для ликвидации постгеморрагического коллапса и его последствий требуется экстренное введение в организм расчётного количества цельной крови, эритроцитарной массы, плазмозаменителей, растворов, содержащих необходимое количество ионов и компонентов буферных систем (бикарбонатной и других).

Ортостатический коллапс. Инициальное звено патогенеза ортостатического коллапса (обморока) — системная вазодилатация в результате резкого снижения тонуса стенок артериол, а также ёмкостных сосудов. Наблюдается при резком переходе тела в вертикальное положение из положения лёжа или сидя, особенно после длительной гиподинамии. При этом доминируют холинергические влияния на стенки сосудов (в связи с раздражением нейронов вестибулярных центров при резком изменении положения тела).

Важный фактор риска, а затем и патогенетическое звено ортостатического коллапса — снижение реактивных свойств стенок резистивных сосудов к вазопрессорным веществам: катехоламинам, ангиотензину и другим. Одной из ведущих причин этого может быть надпочечниковая недостаточность (обуславливающая дефицит катехоламинов и кортикостероидов), расстройство функций кардиовасомоторного центра и гипоталамуса (вызывающее нарушение тонуса стенок сосудов) и некоторые др.

Токсико-инфекционный коллапс. Причина токсико-инфекционного коллапса: патогенное действие на организм токсинов экзо и эндогенного происхождения инфекционной или неинфекционной природы (токсины микробов и паразитов при их массивной гибели, например, в результате антибактериального лечения; продукты нарушенного обмена веществ, фосфорорганические соединения, окись углерода и многие др.). В результате развивается выраженное в разной степени снижение тонуса резистивных сосудов, величины сердечного выброса, ОЦК. При значительном и прогрессирующем падении указанных показателей наблюдаются быстро нарастающие расстройства жизнедеятельности организма и создаётся угроза его жизни.

Коматозные состояния. Коматозные состояния, возникающие при различных патологических процессах, можно разделить на следующие группы: обусловленные первичным поражением ЦНС (нейрогенные). К этой группе относят кому, развивающуюся при инсультах, черепно-мозговой травме, эпилепсии, воспалении и опухолях

головного мозга и его оболочек; развивающиеся при нарушениях газообмена; обусловленные нарушением метаболизма при недостаточной или избыточной продукции гормонов (диабетическая, гипотиреоидная, гипокортикоидная, гипопитуитарная кома), передозировке гормональных препаратов (тиреотоксическая, гипогликемическая кома); токсогенные комы, связанные с эндогенной интоксикацией при токсикоинфекциях, недостаточности печени и почек (печёночная, уремическая кома), панкреатите или с воздействием экзогенных ядов (кома при отравлениях, в том числе алкоголем, ФОС и т.д.); первично обусловленные потерей воды, электролитов и энергетических веществ (гипонатриемическая кома при синдроме неадекватной продукции АДГ, хлоридропеническая, развивающаяся у больных с упорной рвотой, алиментарно-дистрофическая, или голодная, кома). Степень нарушений сознания нередко играет определяющую роль в исходе многих заболеваний и патологических процессов. Поэтому определение состояния сознания — один из основных моментов при обследовании больного, особенно в экстренных ситуациях. Кому вызывают различные факторы. Их принято подразделять на экзогенные и эндогенные. Последние могут быть инфекционными и неинфекционными. Расстройство кислородного обеспечения тканей и органов является или причиной комы и/или её патогенетическим звеном. Наблюдающееся при этом нарушение субстратного обеспечения клеток обуславливает недостаточность биологического окисления в них. Кома любого происхождения характеризуется накоплением в организме токсичных веществ. Они попадают в организм извне (при комах экзогенного генеза) и образуются в нём самом (при эндогенных комах). Ряд коматозных состояний вызывают нейротропные токсины, алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль, токсины грибов; ЛС при их неправильном применении (например, наркотики, барбитураты, транквилизаторы). Специфика отдельных видов комы выявляется обычно на ранних этапах её развития. На этих этапах ещё проявляются особенности причины комы, а также инициальных звеньев её патогенеза. По мере нарастания тяжести коматозных состояний их специфика уменьшается и всё более проявляются общие их черты.

Основные звенья патогенеза ком

1. Действие экстремального фактора (экзогенной или эндогенной природы)
2. Происходит развитие гипоксии, , происходит нарушение процессов энергообеспечения;
3. Иницируется и усиливается интоксикация;
4. Возникают нарушения кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена: дисонии и дисгидрии.
5. Важнейшую роль в патогенезе ком играет дисбаланс биологически активных веществ и их эффектов;
6. Иницируется повреждение органов и тканей, в наибольшей мере - головного мозга;
7. Развивается недостаточность тканей, органов и их биологических систем;
8. Результатом вышеизложенных процессов является кома.

Методы терапии коматозных состояний

Этиотропное лечение является основным. Оно в значительной мере определяет прогноз состояния пациента. В связи с этим принимают меры для прекращения или ослабления патогенного действия причинного фактора.

При травматической коме устраняют повреждающий фактор, применяют обезболивающие, местные анестетики, при необходимости - наркоз.

При коме, вызванной интоксикацией организма применяют специфические антитоксические препараты, антидоты, антитоксины, промывание желудка, диуретики.

При диабетических комах вводят расчётную дозу инсулина, при необходимости - одновременно с раствором глюкозы (для профилактики гипогликемической комы).

При коме инфекционного происхождения применяют антибактериальные средства.

Патогенетическая терапия является ключевой при лечении любого пациента в состоянии комы. Она включает мероприятия, направленные на блокаду, устранение или снижение повреждающих эффектов основных звеньев патогенеза комы: гипоксии, интоксикации, расстройств КЩР, дисбаланса ионов и жидкости, БАВ и их эффектов.

Антигипоксическая терапия: ИВЛ, дыхание газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода, гипербарическая окси-

генация, введение антиоксидантов, нормализация работы сердца и тонуса сосудов.

Устранение или уменьшение степени интоксикации организма путём переливания крови, плазмы или плазмозаменителей, физиологического раствора хлорида натрия. Эти препараты сочетают с диуретиками для стимуляции выведения из организма жидкости и находящихся в ней токсичных веществ. В тяжёлых случаях, а также при почечной недостаточности, уремической коме показаны гемодиализ и перитонеальный диализ.

Нормализация показателей КЩР, баланса ионов и жидкости достигается введением в организм буферных растворов с необходимым содержанием и соотношением различных ионов.

Нормализация уровня БАВ и их эффектов. С этой целью используют гормоны надпочечников, гормоны поджелудочной железы и др. Указанные препараты нормализуют функции сердца, почек, мозга и других органов, показатели гомеостаза, активируют специфические и неспецифические адаптивные реакции организма.

Симптоматическая терапия направлена на оптимизацию функций органов и их систем, устранение судорог, боли, тягостных ощущений в пре- и посткоматозном периодах. С этой целью применяют противосудорожные средства, болеутоляющие вещества (включая наркотические), кардиотропные и вазоактивные препараты, дыхательные analeптики.

Учитывая, что кома характеризуется тяжёлыми расстройствами функций органов, их систем, механизмов регуляции организма, эффективность терапевтических мероприятий должна контролироваться постоянной регистрацией состояния жизненно важных функций (сердечной деятельности, дыхания, экскреторной функции почек и др.), сознания и параметров гомеостаза.

5. Вопросы по теме занятия

1. Экстремальные и терминальные состояния. Сравнительная характеристика экстремальных и терминальных состояний.

1) Экстремальные состояния - общие тяжёлые состояния организма, которые развиваются под действием экстремальных факторов и характеризуются значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватые смертью. К наиболее частым и клинически значимым экстремальным состояниям относят коллапс, шок и кому. Иногда к экстремальным состояниям относят отравления. Однако, как правило, отравления, особенно при их тяжёлом течении, являются причиной того или иного экстремального состояния (токсогенные варианты коллапса, шока, комы). Терминальные состояния - крайне тяжёлые общие состояния организма, которые при отсутствии специализированной врачебной помощи приводят к летальному исходу. Терминальные состояния являются следствием неблагоприятного течения экстремальных состояний. К терминальным состояниям относят все стадии умирания - преагонию, агонию, клиническую смерть, а также начальный этап состояния после успешной реанимации.;

2. Общая этиология экстремальных состояний

1) Общая этиология экстремальных состояний Экстремальные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные. • Экзогенные экстремальные факторы характеризуются высокой (разрушительной) интенсивностью или чрезмерной длительностью воздействия. • Эндогенные (неблагоприятное, тяжёлое течение болезней и болезненных состояний): ♦ недостаточность функций органов и физиологических систем; ♦ значительная кровопотеря; ♦ избыток продуктов иммунных или аллергических реакций; ♦ существенный дефицит или избыток БАВ либо их эффектов; ♦ психические травмы и перенапряжения.;

3. Патогенетические стадии экстремальных состояний

4. Принципы терапии экстремальных состояний

1) Принципы терапии экстремальных состояний Неотложные лечебные мероприятия при экстремальных состояниях базируются на реализации четырёх основных принципов: этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического. Этиотропное лечение направлено на прекращение или снижение силы и масштаба патогенного действия экстремального агента. Это достигается разными методами, зависящими от типа неотложного состояния (остановка кровотечения, прекращение действия низкой или высокой температуры, нормализация содержания кислорода во вдыхаемом воздухе и пр.). Патогенетический принцип имеет целью блокирование механизмов развития экстремальных состояний путём воздействия на ключевые звенья патогенеза (расстройства кровообращения, дыхания, гипоксию, сдвиги КЩР, дисбаланс ионов, активацию процессов липопероксидации и др.). Саногенетическая терапия имеет целью активацию или потенцирование механизмов защиты, компенсации, приспособления и возмещения повреждённых или утраченных структур и функций организма. Обеспечивается путём стимуляции функций сердца, дыхания, почек, печени и других органов и тканей; активации процессов репарации, систем дезинтоксикации, ликвидации избытка кислородных и липидных радикалов; потенцированием пластических реакций и других. Симптоматический принцип подразумевает устранение неприятных, тягостных, усугубляющих состояние пациентов симптомов и ощущений: головной боли, чувства страха смерти, каузалгий, гипоили гипертензивных реакций и других.;

5. Коллапс, этиопатогенез, проявления.

1) Коллапс - острое общее патологическое состояние, возникающее в результате значительного несоответствия ОЦК ёмкости сосудистого русла. Характеризуется недостаточностью кровообращения, низким артериальным давлением, первично циркуляторной гипоксией, расстройством функций тканей, органов и их систем. **ЭТИОЛОГИЯ** Причины коллапса Непосредственная причина коллапса - быстро развивающееся значительное превышение ёмкости сосудистого русла по сравнению с ОЦК. В зависимости от причин, нарушающих это соответствие, выделяют несколько разновидностей коллапса: кардиогенный, гиповолемический, вазодилатационный, постгеморрагический, инфекционный, токсический, ортостатический и др.;

6. Этиопатогенез шока, виды, стадии.

1) Шок - общее, крайне тяжёлое экстремальное состояние. Возникает под действием сверхсильных, разрушительных факторов и характеризуется стадийным прогрессирующим расстройством жизнедеятельности организма вследствие нарушения функций жизненно важных систем. Независимо от причины и тяжести клинических проявлений, различают две последовательных стадии шока. • Сначала возникает активация специфических и неспецифических адаптивных реакций. Эту стадию ранее называли стадией генерализованного возбуждения, или эректильной. В последние годы её называют стадией адаптации, или компенсации. • Если процессы адаптации недостаточны, развивается вторая стадия шока. Ранее её называли стадией общего торможения или торпидной (от лат. torpidus - вялый). В настоящее время её называют стадией дезадаптации, или декомпенсации. **СТАДИЯ АДАПТАЦИИ;**

7. Особенности патогенеза гиповолемического шока.

1) Особенности различных видов шока определяются главным образом их причиной и характером реагирования на неё организма. **ОЖОГОВЫЙ ШОК** Причина: обширные глубокие ожоги кожи (как правило, более 25% её поверхности). У детей и людей пожилого возраста развитие шока возникает при ожоге уже около 10% поверхности кожи. Основные особенности ожогового шока ♦ Сильная болевая афферентация от зоны поражения. ♦ Выраженная токсемия. ♦ Обычно длительная адаптивная стадия, тяжёлое течение торпидной. ♦ Частое инфицирование ожоговой поверхности и развитие сепсиса. ♦ Значительная дегидратация вследствие испарения с ожоговой поверхности. ♦ Частое развитие «шоковых почек». **ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ШОК** Причина травматического шока: массивное повреждение органов, мягких тканей и костей под влиянием механических факторов (например, разрыв или раздавливание тканей и органов, отрыв конечностей, перелом костей и др.). Основное звено в патогенезе травматического шока - значительная болевая афферентация. Как правило, механическая травма сочетается с большей или меньшей степенью кровопотери и инфицированием раны.;

8. Кома, этиопатогенез, виды коматозных состояний.

1) Коматозные состояния, возникающие при различных патологических процессах, можно разделить на следующие группы. • Обусловленные первичным поражением ЦНС (нейрогенные). К этой группе относят кому, развивающуюся при инсультах, черепно-мозговой травме, эпилепсии, воспалениях и опухолях головного мозга или его оболочек. • Развивающиеся при нарушениях газообмена. ♦ Гипоксические. Связаны с недостаточным поступлением кислорода извне (удушение) или нарушением транспорта кислорода при тяжёлых острых расстройствах кровообращения и анемиях. ♦ Респираторные. Обусловлены гипоксией, гиперкапнией и ацидозом вследствие значительных нарушений лёгочного газообмена при дыхательной недостаточности. • Обусловленные нарушением метаболизма при недостаточной или избыточной продукции гормонов (диабетическая, гипотиреоидная, гипокортикоидная, гипопитуитарная кома), передозировке гормональных препаратов (тиреотоксическая, гипогликемическая кома). • Токсогенные комы, связанные с эндогенной интоксикацией при токсикоинфекциях, недостаточности печени и почек (печёночная, уремическая кома), панкреатите; а также с воздействием экзогенных ядов (кома при отравлениях, в том числе алкоголем). • Обусловленные потерей воды и электролитов (гипонатриемическая кома при синдроме неадекватной продукции АДГ; хлоргидропеническая, развивающаяся у больных с упорной рвотой; алиментарнодистрофическая, или голодная кома).;

9. Методы терапии коматозных состояний.

1) Этиотропное лечение является основным. Оно в значительной мере определяет прогноз состояния пациента. В связи с этим принимают меры для прекращения или ослабления патогенного действия причинного фактора. Патогенетическая терапия является ключевой при лечении любого пациента в состоянии комы. Она включает мероприятия, направленные на блокаду, устранение или снижение повреждающих эффектов основных звеньев патогенеза комы: гипоксии, интоксикации, расстройств КЩР, дисбаланса ионов и жидкости, БАВ и их эффектов. Симптоматическая терапия направлена на оптимизацию функций органов и их систем, устранение судорог, боли, тягостных ощущений в пре- и посткоматозном периодах. С этой целью применяют противосудорожные средства, болеутоляющие вещества (включая наркотические), кардиотропные и вазоактивные препараты, дыхательные analeптики.;

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ КАКОГО ОРГАНА ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ БЛАГОДАРЯ ЦЕНТРАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА ПРИ ШОКЕ:

- 1) кишечник;
- 2) головной мозг;
- 3) печень;
- 4) селезенка;
- 5) почки;

2. ГЕМОДИНАМИКУ В СТАДИЮ КОМПЕНСАЦИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА ХАРАКТЕРИЗУЕТ:

- 1) заполнение кровью ранее не функционирующих капилляров;
- 2) резкое повышение артериального давления;
- 3) повышение сократительной способности сердца;
- 4) резкая брадикардия;

5) повышение венозного давления;
3. К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЯМ ОТНОСЯТ:

- 1) первичные иммунодефициты;
- 2) вторичные иммунодефициты;
- 3) уремическую кому;
- 4) гипергидратацию;
- 5) гиперволемию;

4. ПРОЯВЛЕНИЯ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СТАДИЮ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ШОКА:

- 1) ослабление эффектов симпато-адреналовой и гипофизарно- надпочечниковой систем;
- 2) тахикардия, артериальная гипертензия;
- 3) двигательное и речевое возбуждение;
- 4) увеличение сердечного выброса;
- 5) полиурия;

5. ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА КАРДИОГЕННОГО КОЛЛАПСА:

- 1) гипертоническая болезнь;
- 2) трансмуральный инфаркт миокарда;
- 3) гломерулонефриты;
- 4) сахарный диабет;
- 5) язвенная болезнь желудка;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Больной М., 33 лет, 2 года назад отмечал гиперемия лица и шеи, зуд на введение новокаина. В поликлинике под местной анестезией новокаином проводилась экстракция 5 зуба на нижней челюсти по поводу хронического перидонтита. Через 5 мин после инъекции новокаина у больного появились резкая слабость, чувство жара, зуд, тошнота и рвота, ощущение нехватки воздуха, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Больной потерял сознание. Объективно: выраженная гиперемия лица, шеи и туловища. Дыхание шумное, поверхностное до 28 в мин. (16-18 в мин), в легких при аускультации множество влажных хрипов. АД 60/15 мм.рт.ст. (120/80 мм.рт.ст.), пульс слабого наполнения до 120 уд/мин (60-70 уд/мин), ЦВД 30 мм. вод. ст. (60-120 мм.водст.). В крови: лейкоциты - 8×10^9 /л ($4-8 \times 10^9$ /л), лимф. - 53% (21-35%), эоз.-9% (2-4%), IgE-590 нг/мл (87-350 нг/мл), Ig G- 3,1 г/л (7-16 г/л). Гистамин в периферической крови - 0,98 мкмоль/л 2 0 (0,18-0,72 мкмоль/л).

Вопрос 1: Какое состояние развилось у больного?;

Вопрос 2: Чем характеризуется стадия адаптации при шоке?;

Вопрос 3: На какие основные группы можно разделить коматозные состояния?;

- 1) Гуморальный (анафилактический) шок;
- 2) Стадия адаптации характеризуется мобилизацией и максимальным напряжением адаптивных механизмов организма, прераспределением пластических и энергетических ресурсов в пользу жизненно важных органов, что сопровождается значительным изменением их функций.;
- 3) Коматозные состояния, возникающие при различных патологических процессах, можно разделить на следующие группы: обусловленные первичным поражением ЦНС, развивающиеся при нарушениях газообмена, обусловленные нарушением метаболизма при недостаточной или избыточной продукции гормонов, передозировке гормональных препаратов, токсогенные и обусловленные потерей воды и электролитов.;

2. Больной Н., 37 лет с диагнозом сахарный диабет перенес психоэмоциональное перенапряжение и физическую перегрузку, при этом у него не было возможности получить полноценное питание. У больного появились страх, тревога, ощущение сильного голода, головокружение, обильное потоотделение, тошнота, повышение АД, резкая слабость. Потом произошла потеря сознания.

Вопрос 1: Какое состояние развилось у больного?;

Вопрос 2: К какому виду патологических состояний оно относится?;

Вопрос 3: Что такое экстремальные состояния?;

- 1) . Гипогликемическая кома.;
- 2) К комам, обусловленным нарушением метаболизма.;
- 3) Экстремальные состояния - общие тяжелые состояния организма, которые развиваются под действием экстремальных факторов и характеризуются значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватые смертью.;

3. Больной М., 61года, с диагнозом "Острый инфаркт миокарда " был экстренно госпитализирован в кардиологический центр. Жалобы на сильные, жгучие, сжимающие боли за грудиной, не купирующиеся нитроглицерином. Объективно: бледность кожных покровов и видимых слизистых, больной покрыт холодным, липким потом, отмечается цианоз носогубного треугольника, пальцев рук. Сознание заторможено. Гемодинамика: АД - 70/50 мм.рт.ст.(120/80 мм.рт.ст.), МОС - 3,0 л/мин (5 - 6 л/мин), ЧСС-105уд в мин (60-70 уд в мин).

Вопрос 1: Какое осложнение инфаркта миокарда развилось у больного?;

Вопрос 2: Какие стадии выделяют в динамике экстремальных состояний?;

Вопрос 3: Дайте определение терминальных состояний.;

- 1) Болевой эндогенный кардиогенный шок.;
- 2) В динамике экстремальных состояний выделяют три стадии: активации адаптивных механизмов, истощения и

недостаточности их, экстремального регулирования организма.;

3) Терминальные состояния – крайне тяжелые общие состояния организма, которые при отсутствии специализированной врачебной помощи приводят к летальному исходу.;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган. - Москва : Логосфера, 2014. - 624 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 3 : главы 21-29 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 500 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 11. Патофизиология желудочно-кишечного тракта и печени.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): В настоящее время увеличивается количество заболеваний системы пищеварения, все чаще они приобретают хроническую форму, с каждым годом увеличивается количество больных детского возраста, поэтому крайне важно сформировать современные представления о причинах и механизмах данной группы заболеваний. На данном занятии рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, **уметь** оценивать функциональное состояние печени по результатам биохимического анализа крови пациента., пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., трактовать данные энзимологических исследований сыворотки крови., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

Органы пищеварения имеют тесную структурно функциональную связь и представляют единую физиологическую систему. Именно поэтому поражение какого-либо отдела системы пищеварения, как правило, приводит к расстройствам её функционирования в целом.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

Нарушения аппетита. К нарушениям аппетита – субъективного ощущения, связанного с потребностью организма в качестве и количестве пищи – относят анорексию, гипорексию, гиперрексию и парарексии (термины происходят от гр. orexis – аппетит).

Анорексия и гипорексия. К основным причинам отсутствия или значительного снижения аппетита (анорексии и гипорексии соответственно) относятся острые заболевания различных органов и их систем, тяжёлые и длительные страдания (например, онкологические), а также нейро и/или психогенные расстройства. В патогенезе анорексий существенное значение имеют нарушения метаболизма орексинов, ФНО α , холецистокинина, нейропептида Y и ряда других нейропептидов. Последствия: снижение массы тела, вплоть до истощения (кахексии), расстройства пищеварения, дистрофии, в тяжёлых случаях – иммунодефицит.

Гиперрекция и булимия. Патологическое повышение аппетита – гиперрекция, вплоть до булимии. Эти состояния сочетаются с полифагией (избыточное потребление пищи) и акорией (снижением или отсутствием чувства насыщения). Патологически изменённый аппетит – *парарексия* – проявляется употреблением в пищу несъедобных веществ (например, мела, смолы, угля, золы и др.) вследствие нарушений центральных (нейрогенных) механизмов формирования аппетита (например, в связи с травмой мозга, ростом внутричерепных опухолей, кровоизлияниями в ткань мозга, развитием психических болезней).

Нарушения пищеварения в желудке. В основе находятся парциальные, а чаще сочетанные расстройства секреторной, моторной, всасывательной, барьерной и защитной функций желудка.

Расстройства секреторной функции. В зависимости от особенностей изменения секреторной функции желудка выделяют несколько её типов: тормозной, возбудимый, инертный, астенический.

К расстройствам желудочной секреции относятся гиперсекреция, гипосекреция и ахилия.

Ахилия – состояние, характеризующееся практически полным отсутствием желудочной секреции. Причина ахилии – значительное снижение или прекращение секреторной функции желудка.

Нарушения моторики желудка. К расстройствам моторики желудка относятся нарушения тонуса ГМК мышечной оболочки желудка (включая мышечные сфинктеры), перистальтики желудка и эвакуации содержимого желудка. *Нарушения перистальтики желудка* в виде её ускорения (гиперкинез) и замедления (гипокинез). *Расстройства эвакуации.* Сочетанные и/или отдельные расстройства тонуса и перистальтики стенки желудка приводят либо к ускорению, либо к замедлению эвакуации пищи из желудка.

В результате нарушений моторики желудка возможно развитие синдрома раннего насыщения, изжоги, тошноты, рвоты и демпинг синдрома.

Синдром раннего (быстрого) насыщения. Является результатом снижения тонуса и моторики антрального отдела желудка. Приём небольшого количества пищи вызывает чувство тяжести и переполнения желудка. Это создаёт субъективные ощущения насыщения. *Изжога*- ощущение жжения в области нижней части пищевода (результат снижения тонуса кардиального сфинктера желудка, нижнего сфинктера пищевода и заброса в него кислого желудочного содержимого). *Демпинг синдром*- патологическое состояние, развивающееся в результате быстрой эвакуации желудочного содержимого в тонкий кишечник. Развивается, как правило, после удаления части желудка.

Расстройства пищеварения в кишечнике. Обусловлены нарушением основных его функций: переваривающей, всасывательной, моторной и барьерно-защитной.

К основным причинам расстройств переваривающей функции относятся нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, выделения жёлчи в тонкий кишечник и секрети в просвет тонкого кишечника слизи и бикарбоната собственными (брун-неровыми) железами стенки двенадцатиперстной кишки и слизи многочисленными бокаловидными клетками ворсинок и крипт кишечника.

Нарушения переваривающей функции кишечника приводят к расстройствам полостного и пристеночного (мембранного) пищеварения (в том числе к развитию синдрома мальабсорбции). Эти же расстройства сказываются и на состоянии организма в целом в силу дефицита субстратного и энергетического обеспечения организма и развития кишечной аутоинфекции и интоксикации.

Расстройства всасывательной функции кишечника. Основные причины расстройств всасывательной функции кишечника.

- Недостаточное полостное и мембранное пищеварение.
- Ускорение эвакуации кишечного содержимого (например, при поносах).
- Атрофия ворсинок слизистой оболочки кишечника.
- Избыточное содержание экссудата на поверхности слизистой оболочки (например, при острых кишечных инфекциях, при хронических энтеритах).
- Резекция большого фрагмента тонкого кишечника (например, при его опухолевом поражении и/или некрозе).
- Расстройства крово- и лимфообращения в стенке кишечника.

Расстройства кишечного всасывания являются значимым компонентом патогенеза синдрома мальабсорбции.

Нарушения моторной функции кишечника.

- Диарея.
- Обстипация - запор - длительная задержка стула или затруднение опорожнения кишечника (до 3 сут и более).

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Язвенной болезнью страдает до 5% взрослого населения (при массовых профилактических осмотрах язвы и рубцовые изменения стенки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживают у 10-20% обследованных).

- Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 40-60 лет.
- Заболеваемость выше у городских жителей, чем у сельских.
- У мужчин язвенная болезнь развивается чаще, преимущественно в возрасте до 50 лет.
- Дуоденальные язвы преобладают над желудочными в пропорции 3:1 (в молодом возрасте - 10:1).
- Рецидивирование наблюдается примерно у 60% пациентов в течение первого года после заживления язвы двенадцатиперстной кишки и у 80-90% в течение двух лет.
- Смертность обусловлена в основном кровотечением (оно наблюдается у 20-25% пациентов) и перфорацией стенки желудка или двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита. Смертность при перфорации стенки желудка примерно в 3 раза выше, чем стенки двенадцатиперстной кишки. Большая часть язв двенадцатиперстной кишки располагается в начальной её части (в луковице); их частота одинакова как на передней, так и на задней стенке.

Этиология. Основную роль в развитии язвенной болезни играет *Helicobacter pylori*. Среди других причин заболевания выделяют алиментарные погрешности (нарушение режима и характера питания: длительное употребление грубой пищи, еда «всухую», длительные перерывы между приёмами пищи и т.д.), нервно-психический (стрессовый) фактор, повышение секреции желудочного сока и снижение активности защитных факторов (мукопротеидов, бикарбонатов), наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), наследственные факторы и др.

Патогенез. В основе патогенеза язвенной болезни лежит нарушение динамического равновесия между факторами

агрессии и защиты слизистой оболочки желудка. В патогенезе язвенной болезни желудка преимущественную роль играет снижение эффективности факторов защиты, а в развитии пептических язв двенадцатиперстной кишки - активация факторов агрессии.

Проявления ЯБ желудка:

- боль в эпигастральной области (при язвах кардиальной области и задней стенки желудка - появляется сразу после приёма пищи, локализуется за грудиной, может иррадиировать в левое плечо; при язвах малой кривизны боли возникают через 15-60 мин после еды).

- диспептические явления - отрыжка воздухом, пищей, тошнота, изжога, запоры.

- астеновегетативные проявления в виде снижения работоспособности, слабости, тахикардии, артериальной гипотензии.

- умеренная локальная болезненность и мышечная защита в области эпигастрия.

Проявления ЯБ ДПК:

- боль - преобладающий симптом у 75% больных (боли возникают через 1,5-3 ч после приёма пищи (поздние), натощак (голодные) и ночью (ночные)).

- субъективно боль воспринимается как чувство жжения в эпигастральной области.

- приём пищи улучшает состояние.

- рвота на высоте боли, приносящая облегчение (уменьшение болей).

- неопределённые диспептические жалобы - отрыжка, изжога (раннее и наиболее частое проявление), вздутие живота, непереносимость пищи - в 40-70%, частые запоры.

- при пальпации определяется болезненность в эпигастральной области, иногда некоторая резистентность мышц брюшного пресса.

- астеновегетативные проявления

- отмечают периоды ремиссии и обострения, последние продолжаются несколько недель.

- существует сезонность заболевания (весна и осень).

Синдром мальабсорбции (нарушенного всасывания) - комплекс расстройств, развивающихся в результате нарушений процессов переваривания пищи и всасывания её компонентов.

Энтериты

Хронический энтерит - заболевание, характеризующееся нарушениями кишечного пищеварения и всасывания - обусловлен воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки.

Основные звенья патогенеза заболевания связаны с нарушением барьерной функции стенки кишки. Это приводит к снижению активности ферментов клеточных мембран, нарушению функций транспортных каналов, через которые всасываются продукты гидролиза, ионы и вода. Определённое значение в патогенезе хронического энтерита имеют также нарушения функций других органов пищеварения (нарушение ферментной активности пищеварительных желёз), дисбактериоз кишечника, расстройства обмена веществ, изменения иммунитета, которые вторично могут поддерживать кишечные дисфункции, создавая порочный круг.

Расстройства барьерной системы определяют клиническую картину заболевания: синдром нарушенного всасывания, рецидивирующую диарею.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

В отличие от острого гастрита симптомы хронического гастрита обычно менее выражены, но более постоянны. Могут возникать тошнота и дискомфорт в верхних отделах живота, иногда сопровождающиеся рвотой, но кровавая рвота нехарактерна. Самой частой причиной развития хронического гастрита является инфицирование *H. pylori*.

Хеликобактер-ассоциированный гастрит. Заболевание в основном проявляется в форме антрального гастрита с гиперсекрецией соляной кислоты в условиях гипогастринемии. У таких пациентов повышен риск развития язвы

двенадцатиперстной кишки, а кардиальный отдел вовлекается в процесс очень редко. У многих пациентов гастрит прогрессирует и вовлекает тело и дно желудка (пангастрит). Механизмы, посредством которых *H. pylori* вызывает гастрит, определены не полностью, однако известно, что инфицирование приводит к увеличению секреции соляной кислоты и нарушению нормальных защитных механизмов в желудке и двенадцатиперстной кишке. Таким образом, хеликобактер-ассоциированный гастрит является результатом нарушения баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и повреждающими эту защиту факторами.

Со временем хронический хеликобактер-ассоциированный антральный гастрит прогрессирует до пангастрита, который сопровождается мультифокальной атрофией слизистой оболочки (мультифокальный атрофический гастрит), снижением секреции соляной кислоты, кишечной метаплазией и повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, неизвестны, но решающую роль, вероятно, играют взаимодействия между организмом-хозяином и бактерией. Например, некоторые типы полиморфизмов гена, кодирующего синтез провоспалительного цитокина, коррелируют с развитием пангастрита после инфицирования *H. pylori*. Полиморфизм гена TNF и ряда других генов, связанных с воспалительным ответом, также влияет на исход инфекции *H. pylori*. Тяжесть заболевания может быть обусловлена генетическими особенностями штаммов *H. pylori*. Например, ген CagA (маркер патогенности) определяется в 50% всех штаммов *H. pylori* и в 90% штаммов этого микроорганизма, выделенных рака желудка.

Клинические признаки. Помимо гистологического исследования существуют и другие диагностические методы, позволяющие обнаружить микроорганизмы: неинвазивный серологический тест на определение антител к *H. pylori*, анализ кала; уреазный дыхательный тест, основанный на способности бактериальной уреазы образовывать аммиак. При исследовании биопсийного материала слизистой оболочки желудка проводят быстрый уреазный тест или бактериальный посев, а с помощью ПЦР выделяют бактериальную ДНК.

Эффективным способом лечения инфекции *H. pylori* является комбинированное применение антибиотиков и препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Пациенты с хеликобактер-ассоциированным гастритом после такой терапии обычно выздоравливают, однако возможен рецидив заболевания.

Аутоиммунный гастрит. Аутоиммунный гастрит составляет менее 10% всех наблюдений хронического гастрита. В отличие от гастрита, вызванного *H. pylori*, аутоиммунный гастрит обычно не затрагивает антральный отдел желудка и сопровождается *гипергастриемией*. Для аутоиммунного гастрита характерны:

- наличие в сыворотке крови и желудочном соке антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору;
- снижение концентрации пепсиногена I в сыворотке крови;
- гиперплазия эндокринных клеток в антральном отделе желудка;
- дефицит витамина B12;
- нарушение секреции соляной кислоты в желудке (*ахлоргидрия*).

Аутоиммунный гастрит сопровождается утратой париетальных клеток, которые ответственны за секрецию соляной кислоты и внутреннего фактора. Отсутствие продукции соляной кислоты стимулирует выделение гастрина, что приводит к гипергастринемии и гиперплазии гастринпродуцирующих G-клеток в антральном отделе желудка. Отсутствие внутреннего фактора приводит к нарушению всасывания в подвздошной кишке витамина B12, что, в свою очередь, ведет к его дефициту и развитию мегалобластной анемии (*пернициозной анемии*). Снижение концентрации пепсиногена I в сыворотке является результатом разрушения главных клеток. Необходимо отметить, что *H. pylori* может вызвать гипохлоргидрию, но никогда не вызывает ахлоргидрию и не сопровождается пернициозной анемией, поскольку повреждение париетальных и главных клеток при хеликобактер-ассоциированном гастрите не такое сильное, как при аутоиммунном гастрите. Ранее считали, что в патогенезе аутоиммунного гастрита определенную роль играют аутоантитела к компонентам париетальных клеток, прежде всего к протонной помпе и внутреннему фактору. Однако это маловероятно, поскольку ни внутренний фактор, ни расположенная на люминальной поверхности клеток H⁺/K⁺-АТФаза не доступны для циркулирующих антител, а пассивный транспорт этих антител в эксперименте не приводил к развитию гастрита. Скорее всего, основным повреждающим фактором при аутоиммунном гастрите являются Т-клетки CD4⁺, направленные против компонентов париетальных клеток, включая H⁺/K⁺-АТФазу. Это подтверждается выработкой аутоантител и развитием гастрита при переносе неиммунным мышам Т-клеток CD4⁺. Однако четких данных об аутоиммунной природе повреждения главных клеток нет. Предположительно они исчезают вследствие разрушения желудочных желез из-за аутоиммунного поражения париетальных клеток. Если аутоиммунное разрушение контролировать с помощью иммуносупрессоров, железы могут восстановиться, что подтверждает факт выживания желудочных стволовых клеток и способность их дифференцироваться в париетальные и главные клетки.

Клинические признаки. На ранней стадии заболевания в крови обнаруживаются антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Атрофия слизистой оболочки желудка развивается в течение 20-30 лет, а анемия возникает лишь у небольшого количества пациентов. Из-за вариабельности течения заболевания и отсутствия явных симптомов аутоиммунный гастрит обычно диагностируют через много лет после его манифестации. Средний

возраст пациентов к моменту постановки диагноза составляет 60 лет. Несколько чаще аутоиммунный гастрит выявляют у женщин. Пернициозная анемия и аутоиммунный гастрит нередко сопровождаются другими аутоиммунными заболеваниями, например тиреоидитом Хашимото, сахарным диабетом типа I, болезнью Аддисона, первичной недостаточностью яичников, первичным гипопаратиреозом, болезнью Грейвса, витилиго, миастенией гравис, синдромом Ламберта-Итона. Связь между аутоиммунным гастритом и перечисленными заболеваниями, а также конкордантность у некоторых монозиготных близнецов и наличие семейных случаев заболевания подтверждают генетическую предрасположенность к аутоиммунному гастриту. Около 20% родственников лиц с пернициозной анемией также имеют аутоиммунный гастрит, но он может протекать бессимптомно. Несмотря на четкую генетическую предрасположенность, аутоиммунный гастрит значительно отличается от других аутоиммунных заболеваний, поскольку только в некоторых случаях доказана его связь со специфическими аллелями HLA.

Клинические проявления аутоиммунного гастрита могут быть представлены симптомами пернициозной анемии. Кроме того, дефицит витамина B12 может вызвать *атрофический глоссит* (язык становится гладким и приобретает ярко-красный цвет), а также эпителиальный мегалобластоз и диарею, возникающую вследствие нарушения всасывания. Дефицит витамина B12 может вызвать периферическую нейропатию, поражение спинного мозга и нарушение функции центральной нервной системы. Патологическими изменениями со стороны нервной системы могут быть демиелинизация, дегенерация аксонов и гибель нейронов. Самыми частыми проявлениями периферической нейропатии являются парестезии и онемение. Спинальные поражения иногда сопровождаются потерей вибрационной чувствительности и ориентации, сенсорной атаксией с положительным симптомом Ромберга, слабостью в конечностях, мышечными спазмами и появлением подошвенного рефлекса. Церебральные проявления варьируют от легких изменений личности и нарушения памяти до психоза. В отличие от пернициозной анемии неврологические нарушения при аутоиммунном гастрите не купируются после заместительной терапии витамином B12.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Язвенная болезнь в большинстве случаев связана с гиперацидным хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом, который имеют 85-100% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и 65% - с язвой желудка. Присутствие хронического гастрита помогает отличить пептические язвы от острого эрозивного гастрита и стрессовых язв (при последних состояниях прилегающая слизистая оболочка не изменена). Язвенная болезнь может развиваться в любом отделе ЖКТ, подвергаясь воздействию желудочного сока, но чаще она поражает антральный отдел желудка и начальный отдел двенадцатиперстной кишки. Язвенная болезнь также может поражать пищевод в результате ГЭРБ и при секреции соляной кислоты клетками эктопической слизистой оболочки желудка. Наличие слизистой оболочки желудка в дивертикуле Меккеля может привести к развитию в нем пептической язвы.

Патогенез. За развитие язвенной болезни отвечает дисбаланс между повреждающими факторами и факторами защиты слизистой оболочки, как и при хроническом гастрите, т.е. язвенная болезнь обычно развивается на фоне хронического гастрита. Причины, по которым у некоторых людей развивается только хронический гастрит, а у других - язвенная болезнь, изучены недостаточно.

Двумя основными причинами язвенной болезни, нарушающими защитные механизмы слизистой оболочки, являются инфекция *H. pylori* и прием НПВС. *H. pylori* инфицированы более 70% лиц с язвенной болезнью, однако менее чем у 20% из них развивается пептическая язва. Возможно, это обусловлено особенностями организма-хозяина и штаммов *H. pylori*. Причинами гиперацидности желудочного сока, которая запускает язвенную болезнь, могут быть инфекция *H. pylori*, гиперплазия париетальных клеток, избыточная секреция соляной кислоты в результате повышенного выделения гастрина из-за нарушения механизмов защиты. Например, причиной *синдрома Золлигера-Эллисона*, при котором в желудке, двенадцатиперстной кишке и даже тощей кишке присутствуют множественные пептические язвы, является неконтролируемая секреция гастрина опухолью, что приводит к чрезмерной продукции соляной кислоты. Другие предрасполагающие факторы развития пептической язвы: длительный прием НПВС, который вызывает прямое химическое повреждение слизистой оболочки и подавляет синтез простагландинов, необходимых для защиты слизистой; курение, нарушающее кровоток в слизистой оболочке и ее заживление; лечение высокими дозами кортикостероидов, которые подавляют синтез простагландинов и нарушают заживление. Язвы двенадцатиперстной кишки чаще возникают у лиц с алкогольным циррозом печени, хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью и гиперпаратиреозом. При последних двух состояниях гиперкальциемия стимулирует выработку гастрина и таким образом увеличивает секрецию соляной кислоты. Наконец, эндогенный или экзогенный психологический стресс тоже может привести к повышению секреции соляной кислоты.

Клинические признаки. Пептические язвы - хронические, рецидивирующие поражения, редко приводящие к смерти. Они могут быть у молодых людей, но чаще их диагностируют у лиц среднего и пожилого возраста без типичных предшествующих состояний. После нескольких недель и месяцев активного заболевания под

воздействием лечения или без него может произойти заживление, однако склонность к развитию пептических язв остается. В большинстве случаев пациенты с пептическими язвами вынуждены обратиться за медицинской помощью, поскольку испытывают *жжение в эпигастрии* или *постоянную ноющую боль*. У значительного количества пациентов заболевание манифестирует такими осложнениями, как *железодефицитная анемия*, *кровотечение*, *перфорация*. Боль обычно начинается спустя 1-3 час после еды, усиливается ночью (так называемые *голодные боли*) и купируется раствором соды и приемом пищи. Дополнительными симптомами заболевания являются тошнота, рвота, метеоризм, отрыжка и выраженное снижение массы тела. При пенетрации язв боль иногда иррадирует в спину, левый верхний квадрант живота или грудную клетку, в последнем случае боль ошибочно принимают за стенокардию.

Современная терапия язвенной болезни направлена на эрадикацию *H. pylori* и нейтрализацию соляной кислоты, прежде всего ингибиторами протонной помпы или антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов. Раньше для лечения язвенной болезни проводили различные хирургические вмешательства, включая антрэктомию для удаления гастринпродуцирующих клеток и ваготомию для устранения стимулирующего секретию соляной кислоты эффекта, опосредованного блуждающим нервом. Использование ингибиторов протонной помпы и средств эрадикации *H. pylori* заметно снизило необходимость хирургического вмешательства, которое в основном теперь применяют для лечения кровоточащих или прободных пептических язв.

МАЛЬАБСОРБЦИЯ И ДИАРЕЯ

При *мальабсорбции*, которая чаще всего проявляется хронической диареей, нарушается всасывание жиров, жир- и водорастворимых витаминов, белков, углеводов, электролитов, минералов и воды. *Хроническая мальабсорбция* может сопровождаться потерей массы тела, метеоризмом, анорексией и даже кахексией. Признаком мальабсорбции является *стеаторея* – выделение с каловыми массами большого количества жиров и обильный, пенистый, саленого вида, желтый или светло-бурый стул. В США самыми частыми причинами синдрома хронической мальабсорбции являются недостаточность поджелудочной железы, целиакия и болезнь Крона. Важная причина мальабсорбции и диареи – болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением тонкой кишки, развивающаяся после пересадки аллогенного костного мозга.

Мальабсорбция развивается, когда нарушается хотя бы один из 4 процессов всасывания питательных веществ: (1) *пищеварение в просвете кишки*, при котором белки, углеводы и жиры расщепляются на молекулы, пригодные для всасывания; (2) *терминальное пищеварение*, при котором на щеточной каемке клеток слизистой оболочки тонкой кишки происходит гидролиз углеводов и пептидов под действием дисахаридаз и пептидаз соответственно; (3) *транsepителиальный транспорт*, при котором питательные вещества, жидкость и электролиты проходят через эпителиоциты тонкой кишки, при этом дополнительно трансформируясь; (4) *лимфатический транспорт* абсорбированных липидов.

При многих заболеваниях, сопровождаемых мальабсорбцией, обычно нарушены несколько процессов, поэтому синдром мальабсорбции независимо от причины его развития протекает сходно. Общие проявления этого синдрома: *диарея* (вследствие нарушения всасывания питательных веществ и чрезмерной секреции), *метеоризм*, *боль в животе* и *потеря массы тела*. Недостаточное всасывание витаминов и минералов может привести к дефициту пиридоксина, фолатов или витамина B₁₂, а в дальнейшем – к анемии и воспалению слизистой оболочки. Дефицит витамина K может стать причиной кровотечения, дефицит кальция, магния или витамина D приводит к остеопении и тетании, а дефицит витамина A или B₁₂ может вызвать периферическую нейропатию. Также возможны различные нарушения со стороны эндокринной системы и кожи.

Диарея – увеличение объема каловых масс, в т.ч. за счет жидкости, и частоты дефекации. Обычно о диарее говорят, когда каловые массы превышают 200 г/сут. В тяжелых случаях объем стула достигает 14 л/сут, что без восполнения объема жидкости в организме может привести к летальному исходу. Болезненную кровавую диарею малого объема называют *дизентерией* (в России этот термин является синонимом острой кишечной инфекции, вызванной шигеллами.).

Выделяют 4 основных типа диареи:

- *секреторная диарея* характеризуется изотоническим стулом и продолжается при прекращении приема пищи;
- *осмотическая диарея*, развивающаяся, в частности, при лактазной недостаточности, возникает в результате повышения осмотического давления, вызванного неабсорбированными веществами в просвете кишки. В этом случае осмолярность каловых масс более чем на 50 мОсм больше плазмы крови. Осмотическая диарея прекращается при прекращении приема пищи;
- *диарея при мальабсорбции* начинается вследствие нарушения всасывания всех питательных веществ, сопровождается стеатореей и уменьшается при прекращении приема пищи;
- *воспалительная диарея* развивается на фоне воспаления кишечника, характеризуется гнойным кровянистым стулом и продолжается при прекращении приема пищи.

ТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Вариантов клеточной и тканевой реакции печени на повреждение (вне зависимости от его причины) относительно немного. Самыми частыми являются:

- повреждение гепатоцитов и внутриклеточные накопления;
- некроз и апоптоз гепатоцитов;
- воспаление;
- регенерация;
- фиброз.

Клинически многочисленные болезни печени проявляются разными синдромами. Прежде чем приступить к обсуждению болезней печени, остановимся на некоторых синдромах: печеночной недостаточности, циррозе печени, портальной гипертензии и нарушениях обмена билирубина, приводящих к желтухе и холестазу.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее тяжелым проявлением болезни печени является печеночная недостаточность. Она может возникать в результате внезапного и массивного разрушения клеток печени (*молниеносная печеночная недостаточность*), но чаще является терминальной стадией прогрессирующего хронического повреждения печени. При этом в терминальную стадию переходят болезни печени с бессимптомным разрушением гепатоцитов и с периодически повторяющимся повреждением паренхимы органа. В случае серьезного нарушения функции печени к печеночной недостаточности часто приводят интеркуррентные заболевания. Независимо от причины печеночная недостаточность возникает лишь тогда, когда утрачены 80-90% функциональной активности печени. После потери печенью способности обеспечивать гомеостаз жизнь пациента может спасти только трансплантация органа. Без трансплантации летальность при печеночной недостаточности достигает 80%.

Повреждения, вызывающие печеночную недостаточность, подразделяют на 3 категории:

1. *Острое повреждение печени.* Такое состояние, сопровождающееся энцефалопатией, приводит к острой печеночной недостаточности. Если энцефалопатия развивается в течение 2 нед с момента появления желтухи, говорят о *молниеносной печеночной недостаточности*. Если энцефалопатия возникает через 3 мес после появления желтухи – о *субмолниеносной печеночной недостаточности*. К острой печеночной недостаточности приводит массивный некроз печени, развившийся чаще всего в результате воздействия лекарственных средств или токсинов. Случайный или осознанный прием парацетамола является причиной острой печеночной недостаточности почти в 50% случаев. Галотан, антимикобактериальные препараты (рифампицин, изониазид), антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы, промышленные химикаты (например, четыреххлористый углерод), а также ядовитые грибы (бледная поганка) являются причинами острой печеночной недостаточности еще в 14% наблюдений (суммарно). Вирус гепатита А (HAV) вызывает острую печеночную недостаточность в 4% наблюдений, а вирус гепатита В (HBV) – в 8%. 15% случаев острой печеночной недостаточности связаны с аутоиммунным гепатитом и гепатитом неясной этиологии. Вирус гепатита С (HCV) крайне редко приводит к массивному некрозу печени. Некроз гепатоцитов может происходить в результате прямого токсического повреждения (например, под воздействием парацетамола или яда грибов), однако чаще он является результатом сочетания токсического воздействия и иммуноопосредованного разрушения гепатоцитов (например, при вирусных гепатитах).
2. *Хроническая болезнь печени.* Это самая частая причина печеночной недостаточности и одновременно исход персистирующего хронического гепатита, заканчивающегося циррозом печени.
3. *Нарушение функции печени без некроза гепатоцитов.* Иногда некроза гепатоцитов нет, однако они не способны осуществлять свою метаболическую функцию (например, при отравлении тетрациклином или острой жировой дистрофии во время беременности).

Клинические признаки. Симптомы печеночной недостаточности практически не зависят от ее причины и являются результатом неспособности гепатоцитов поддерживать гомеостаз. Самый частый симптом – *желтуха*. Серьезными проявлениями печеночной недостаточности являются *гипоальбуминемия*, предшествующая периферическим отекам, и *гипераммониемия*, играющая важную роль в нарушении функции головного мозга. Характерен исходящий от тела пациента затхлый или сладковато-кислый запах (*печеночный запах*). Он обусловлен образованием меркаптанов, выделяемых бактериями желудочно-кишечного тракта при разложении серосодержащей аминокислоты метионина, а также шунтированием крови из воротной вены в системный кровоток (*портокавальный анастомоз*). Нарушение метаболизма эстрогенов с последующей гиперэстрогемией является предположительной причиной развития на коже *пальмарной эритемы*, в результате локальной вазодилатации (*симптом печеночных ладоней*) и *паукообразной ангиомы*. В центре каждой ангиомы есть пульсирующая расширенная артериола, от которой радиально отходят небольшие сосуды. У мужчин гиперэстрогемия ведет к развитию *гипогонадизма* и *гинекомастии*.

Печеночная недостаточность является жизнеугрожающим состоянием, т.к. при выраженном нарушении функции печени возможно развитие энцефалопатии и полиорганной недостаточности. Дыхательная недостаточность в сочетании с пневмонией и почечная недостаточность в сочетании с сепсисом уносят жизни многих пациентов с печеночной недостаточностью. В результате нарушения синтеза в печени некоторых факторов свертывания развивается *коагулопатия*, которая может приводить к массивным желудочно-кишечным кровотечениям. Последующее расщепление и всасывание крови в кишечнике ведет к еще большей метаболической перегрузке печени, усугубляющей печеночную недостаточность. Часто происходит стремительное ухудшение состояния пациента, и в течение нескольких недель или месяцев наступает летальный исход. Немногие больные, выжившие после острой печеночной недостаточности, могут рассчитывать на восстановление функции печени путем регенерации гепатоцитов (восстановление функции возможно только в том случае, если в печени отсутствует выраженный фиброз). Как указывалось ранее, спасительной операцией может стать трансплантация печени.

Три осложнения печеночной недостаточности заслуживают отдельного обсуждения в связи с сопровождающей их высокой летальностью, а именно:

- *печеночная энцефалопатия* проявляется разнообразными расстройствами сознания - от едва уловимых нарушений поведения до выраженной спутанности сознания и ступора и в дальнейшем до глубокой комы и смерти. Эти изменения при острой печеночной недостаточности могут прогрессировать в течение нескольких часов или дней, но у лиц в терминальной стадии хронической болезни печени они развиваются медленно. Другими неврологическими симптомами могут быть: ригидность мышц, гипервозбудимость и характерный тремор рук (*астериксис*, «*порхающий тремор*» - неритмичные быстрые сгибательно-разгибательные движения верхних конечностей, лучше всего проявляющиеся, когда руки вытянуты вперед и разогнуты в локтевых суставах). Печеночная энцефалопатия возникает из-за нарушений передачи нервных импульсов в центральной нервной системе и нервно-мышечной передачи и связана с высоким содержанием отека головного мозга. В большинстве случаев печеночная энцефалопатия сопровождается лишь незначительными морфологическими изменениями головного мозга, например набуханием астроцитов. Энцефалопатия обратима, если удастся улучшить функцию печени;
- *гепаторенальный синдром* - это форма почечной недостаточности, развивающаяся у лиц с тяжелой хронической болезнью печени без морфологических и функциональных нарушений со стороны почек. Основные функциональные нарушения - задержка в организме натрия, нарушение выведения жидкости, а также снижение почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации. Частота гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени и асцитом достигает 8% в год. В развитии синдрома играют роль несколько факторов, в т.ч. снижение почечной перфузии в результате системной вазодилатации, активация почечной симпатической нервной системы с последующим сужением приносящих артериол, а также повышение синтеза вазоконстрикторных медиаторов в почках с последующим снижением клубочковой фильтрации. Ранним признаком гепаторенального синдрома является снижение объема выделяемой мочи, сопровождающееся повышением концентрации остаточного азота и креатинина в крови. Быстрое развитие этого синдрома обычно связано с воздействием стрессорного фактора, например инфекции, желудочно-кишечного кровотечения или обширного хирургического вмешательства. Прогноз заболевания неблагоприятен: выживаемость в среднем составляет 2 нед при острой форме и 6 мес - при бессимптомной. Терапией выбора является трансплантация печени;
- *гепатопульмональный синдром* характеризуется клинической триадой: хронической болезнью печени, расширением внутрилегочных сосудов и гипоксемией. Возможные причины гипоксемии: вентиляционно-перфузионное несоответствие (преобладающая причина) в результате нестабильности кровотока в сосудах легких при стабильной вентиляции альвеол; ограничение диффузии кислорода (диффузионно-перфузионный дефект), возникающее из-за недостаточного для газообмена времени в области аэрогематического барьера в связи с высокой скоростью кровотока в расширенных сосудах легких; шунтирование крови из легочных артерий в легочные вены. В патогенезе данного синдрома участвуют многочисленные вазоактивные медиаторы, однако ключевая роль отводится оксиду азота, который в больших количествах вырабатывают легкие. Клинически гепатопульмональный синдром проявляется снижением насыщения кислородом артериальной крови (*ортодеоксией*) и прогрессирующей одышкой при переходе из горизонтального положения в вертикальное (*платипноэ*), также могут быть телеангиэктазии. В качестве симптоматического лечения часто помогает оксигенотерапия, но единственным эффективным методом лечения является трансплантация печени.

ЖЕЛТУХА И ХОЛЕСТАЗ

Самыми частыми причинами развития желтухи являются избыточная продукция билирубина, гепатит и препятствие оттоку желчи. Желчь выполняет несколько функций: (1) эмульгирует липиды пищи в просвете кишки за счет поверхностно-активного действия солей желчных кислот; (2) выводит билирубин, избытки холестерина, ксенобиотики и другие вредные продукты, которые из-за нерастворимости в воде не могут быть выведены с мочой. Нарушение образования желчи клинически проявляется желтым окрашиванием кожи (*желтуха*) и склер

(иктеричность) из-за задержки в организме билирубина, а также холестаазом, вызванным задержкой не только билирубина, но и других веществ, выводимых с желчью. Для понимания патофизиологии желтухи необходимо сначала рассмотреть механизмы образования и метаболизма желчи. Метаболизм билирубина в печени представлен четырьмя взаимосвязанными процессами: (1) захватом его из циркулирующей крови; (2) внутриклеточным накоплением; (3) связыванием с глюкуроновой кислотой; (4) выведением с желчью.

Билирубин и образование желчи

Билирубин – это конечный продукт разрушения гема. Основная доля суточной продукции билирубина (0,2-0,3 г, 85%) – результат разрушения стареющих эритроцитов мононуклеарными фагоцитами, прежде всего в селезенке, печени и костном мозге. Оставшаяся часть билирубина (15%) – это продукт обмена печеночного гема или гемопротеинов (например, цитохрома P450), а также преждевременного разрушения клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге.

Независимо от источника гема внутриклеточный фермент гемоксигеназа окисляет его до биливердина, который немедленно восстанавливается до билирубина биливердин-редуктазой. Таким образом, билирубин образуется вне печени, попадает в кровь и связывается с альбумином плазмы. Связывание с альбумином необходимо для осуществления транспорта билирубина, т.к. при физиологических значениях pH билирубин нерастворим в водных растворах. Внутрипеченочный метаболизм билирубина начинается с его активного захвата в области стенки синусоида, конъюгации с одной или двумя молекулами глюкуроновой кислоты под влиянием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) в эндоплазматической сети и выделения водорастворимого нетоксичного глюкуронида билирубина в желчь. Основная часть глюкуронида билирубина деконъюгируется в просвете кишки под влиянием бактериальной (3-глюкуронидазы и в дальнейшем распадается с образованием бесцветных уробилиногенов. Уробилиногены и остатки неразрушенного билирубина выводятся с калом. Около 20% образовавшихся уробилиногенов реабсорбируются в подвздошной и ободочной кишках, возвращаются в печень и повторно выделяются в желчь. Небольшая часть реабсорбированного уробилиногена выводится с мочой.

Необходимый для конъюгации билирубина печеночный фермент UGT1A1 – это продукт гена *UGT1*, расположенного в участке хромосомы 2q37. Он является членом семейства ферментов, катализирующих глюкуронидацию различных веществ, таких как стероидные гормоны, канцерогены и лекарственные средства. У человека UGT1A1, кодируемый экзоном 1A гена *UGT1*, – единственная изоформа фермента, ответственная за глюкуронидацию билирубина. Мутации *UGT1A1* приводят к развитию врожденных неконъюгационных гипербилирубинемий: синдрома Криглера-Найяра I и II типов и синдрома Жильбера.

Около 65% органических веществ в желчи представлены солями желчных кислот, образующимися в результате связывания желчных кислот с таурином и глицином. Желчные кислоты, главные продукты катаболизма холестерина, – это семейство растворимых в воде стеролов с карбоксилированными боковыми цепями. Первичные желчные кислоты в организме человека – холиевая и хенодесоксихолиевая кислоты. Соли желчных кислот являются высокоактивными детергентами. Их основная физиологическая роль – растворение нерастворимых жиров, выделяемых гепатоцитами в желчь, а также нерастворимых жиров из пищи в просвете кишки. 95% выделяемых желчных кислот, конъюгированных или неконъюгированных, всасывается из просвета кишки и вновь поступает в печень (*кишечно-печеночная циркуляция*), поддерживая эндогенный пул желчных кислот для пищеварения и выделения.

Патофизиология желтухи. В организме может увеличиваться содержание как неконъюгированного, так и конъюгированного (в виде глюкуронидов) билирубина. Эти формы билирубина имеют существенные патофизиологические отличия.

Неконъюгированный билирубин нерастворим в воде при физиологических значениях pH и может находиться в крови только в виде прочного соединения с альбумином плазмы. Такая форма билирубина не выводится с мочой даже в тех случаях, когда концентрация его в крови очень высока. В норме лишь очень небольшое количество неконъюгированного билирубина присутствует в плазме в не связанном с альбумином виде. Такой не связанный с альбумином билирубин может проникать в ткани, особенно в ткань головного мозга грудных детей, оказывая токсическое воздействие. Концентрация несвязанного билирубина может возрастать при тяжелых заболеваниях системы крови или в тех случаях, когда лекарственные средства, связывающие альбумин, вытесняют билирубин из соединения с белком. Например, гемолитическая болезнь новорожденных ведет к накоплению в ткани головного мозга неконъюгированного билирубина, способного серьезно повредить головной мозг. Такое повреждение называют *ядерной желтухой* или *билирубиновой энцефалопатией*. Напротив, *конъюгированный билирубин* растворим в воде, нетоксичен и в очень малой степени связывается с альбумином. Из-за хорошей растворимости и плохого связывания с альбумином избыток конъюгированного билирубина может быть выведен с мочой. При длительно повышенной концентрации конъюгированного билирубина часть его (называемая *дельта-фракцией билирубина*) может ковалентно связываться с альбумином.

Концентрация билирубина в плазме крови взрослого человека варьирует от 0,3 до 1,2 мг/дл, а скорость образования

билирубина равна скорости его захвата печенью, конъюгации и выведения с желчью. Желтуха начинает проявляться клинически, когда концентрация билирубина в плазме крови больше 2,0-2,5 мг/дл. К серьезным последствиям приводит повышение до 30-40 мг/дл. Желтуха развивается, когда баланс между образованием и выведением билирубина нарушается за счет одного или нескольких процессов: (1) увеличения образования внепеченочного билирубина; (2) снижения захвата билирубина печенью; (3) нарушения конъюгации билирубина; (4) снижения экскреции билирубина гепатоцитами; (5) нарушения оттока желчи. Первые три из перечисленных процессов приводят к развитию неконъюгационной гипербилирубинемии, а два остальных – преимущественно к конъюгационной. Несмотря на то что гипербилирубинемия может одновременно развиваться по нескольким механизмам, обычно один из них доминирует. Таким образом, знание того, какая фракция билирубина преобладает, помогает определить причину гипербилирубинемии.

Результатом специфического нарушения метаболизма билирубина гепатоцитами являются два состояния: физиологическая желтуха новорожденных и наследственная гипербилирубинемия.

Физиологическая желтуха новорожденных. Из-за того что механизмы связывания и выведения билирубина созревают через ~ 2 нед после рождения, почти у каждого новорожденного развивается транзиторная умеренная неконъюгационная гипербилирубинемия, называемая *физиологической желтухой новорожденных* или *неонатальной желтухой*. Она может усиливаться при грудном вскармливании из-за содержащихся в грудном молоке билирубин-деконъюгирующих ферментов. Однако длительно существующая желтуха новорожденных является патологией.

Наследственная гипербилирубинемия. Ее могут вызывать многочисленные мутации.

При *синдроме Криглера-Найяра I типа* отсутствует печеночный фермент UGT1A1, поэтому в бесцветной желчи содержатся лишь следы неконъюгированного билирубина. При световой и электронной микроскопии печень выглядит морфологически нормальной, однако концентрация неконъюгированного билирубина в плазме может быть очень высокой, что приводит к развитию выраженной желтухи. Без трансплантации печени все заболевшие умирают от ядерной желтухи в течение 18 мес после рождения.

Синдром Криглера-Найяра II типа – это менее тяжелое и нефатальное заболевание, при котором активность фермента UGT1A1 значительно снижена, что приводит к образованию лишь моноглюкуронидов проявлением синдрома Криглера-Найяра II типа будет интенсивный желтый цвет кожи. Лечение фенobarбиталом, вызывающим гипертрофию эндоплазматической сети гепатоцитов, может стимулировать процесс глюкуронизации билирубина.

Синдром Жильбера – это относительно частое наследственное заболевание, проявляющееся умеренной преходящей гипербилирубинемией при отсутствии гемолиза и заболеваний печени. При этом синдроме активность фермента UGT1A1 составляет ~ 30% нормы, что выше активности фермента при синдроме Криглера-Найяра. В большинстве наблюдений синдром Жильбера ассоциируется с гомозиготной мутацией по типу вставки двух дополнительных оснований в промоторном участке гена *UGT1*, снижающей транскрипцию. Умеренная гипербилирубинемия может оставаться нераспознанной в течение многих лет и не приводит к функциональным нарушениям. Обычно манифестация синдрома в подростковом возрасте и у взрослых связана со стрессом, вызванным, например, интеркуррентным заболеванием, интенсивной физической нагрузкой или голоданием. Синдром Жильбера не имеет клинического значения, за исключением тревоги и беспокойства, которые вполне обоснованно испытывают лица, им страдающие. Однако следует отметить, что при синдроме Жильбера могут усиливаться побочные эффекты лекарственных средств, в метаболизме которых участвует фермент UGT1A1.

Синдром Дабиша-Джонсона – аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся хронической конъюгационной гипербилирубинемией, не имеющей клинического значения. Причина этого синдрома – дефект выведения гепатоцитами глюкуронидов билирубина через мембрану канальца. Молекулярную основу синдрома составляет отсутствие канальцевого белка множественной лекарственной устойчивости 2-го типа, ответственного за транспорт глюкуронидов билирубина и связанных с ним органических анионов в желчь. Печень при синдроме Дабиша-Джонсона имеет темный цвет из-за содержащихся в цитоплазме гепатоцитов крупных пигментных гранул. При электронной микроскопии установлено, что пигмент находится в лизосомах и, вероятно, состоит из полимерных соединений метаболитов адреналина. В остальном печень абсолютно нормальна. Хроническая или рецидивирующая желтуха меняющейся интенсивности – единственный симптом заболевания.

Синдром Ротора – редкая форма бессимптомной конъюгационной гипербилирубинемии, обусловленная множественными дефектами систем захвата и выведения билирубиновых пигментов гепатоцитами. Молекулярная основа синдрома неизвестна, морфологические изменения в печени отсутствуют. Как и в случае синдрома Дабиша-Джонсона, единственным симптомом является желтуха.

Холестаз. Холестаз – это патологическое состояние, вызванное нарушением образования и оттока желчи и приводящее к накоплению желчных пигментов в паренхиме печени. Причиной холестаза может быть внутрипеченочная или внепеченочная обструкция желчных путей либо нарушение выведения желчи гепатоцитами.

Холестаз может проявляться желтухой, зудом, кожными ксантомами (локальными скоплениями холестерина) или симптомами, связанными с нарушением всасывания в тонкой кишке, включая дефицит питательных веществ и жирорастворимых витаминов А, D или К. Типичным лабораторным признаком холестаза является повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы и у-глутамилтранспептидазы – ферментов, расположенных на апикальной мембране гепатоцитов и эпителиоцитов желчных протоков.

Обструкция желчевыводящих путей, как внепеченочная, так и внутрипеченочная, приводит к растяжению вышележащих протоков и проточков желчью. В результате застоя желчи и повышения давления в протоковой системе происходят пролиферация эпителия желчных протоков и образование петель и дубликатур протоков и проточков в портальных трактах. Проточки реабсорбируют выделяемые желчные кислоты, предохраняя нижележащие желчные пути от токсического детергентного воздействия. Другими гистологическими признаками холестаза являются отек портальных трактов и инфильтрация нейтрофилами ткани печени вокруг желчных протоков. Длительный обструктивный холестаз приводит не только к мелкокапельной дегенерации гепатоцитов, но и к очаговому их разрушению детергентами. В результате образуются «озера желчи», заполненные клеточным детритом и желчными пигментами. Неразрешающаяся обструкция желчных путей ведет к фиброзу портальных трактов и в конце концов к билиарному циррозу печени.

Если внепеченочную обструкцию желчевыводящих путей часто устраняют хирургически, то холестаз, связанный с патологией внутрипеченочных желчных протоков или неспособностью гепатоцитов выводить желчь (обозначают собирательным термином «внутрипеченочный холестаз»), не поддается хирургической коррекции (за исключением трансплантации печени). Более того, операция может ухудшить состояние пациента. Это и обуславливает важность быстрой и правильной диагностики с установлением причины желтухи и холестаза.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз. Гетерогенную группу аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, проявляющихся холестазом, называют *прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом* (ПСВХ). ПСВХ 1-го типа (ПСВХ-1) (*болезнь Байлера*), 2-го типа (ПСВХ-2) и 3-го типа (ПСВХ-3) вызваны мутациями трех разных генов. Фенотипически ПСВХ-1 и ПСВХ-2 сходны, что проявляется нормальной или незначительно измененной активностью у-глутамилтранспептидазы и отсутствием пролиферации желчных канальцев в портальных трактах.

ПСВХ-1 характеризуется развивающимся у грудных детей холестазом и сильным зудом, связанным с высокой концентрацией желчных кислот в плазме. Заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к печеночной недостаточности до наступления совершеннолетия. При умеренном ПСВХ-1, называемом *доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом*, в течение всей жизни пациента наблюдаются перемежающиеся приступы холестаза, не прогрессирующие в хроническое заболевание печени.

ПСВХ-2 вызывают мутации гепатоцитарной канальцевой помпы солей желчных кислот (синтез которой кодирует *ген ABCB11*) – представителя семейства АТФ-связывающих кассетных транспортных белков (ABC-транспортёров). Мутации гена *ABCB11* обуславливают выраженное нарушение секреции солей желчных кислот в желчь. Клинически заболевание проявляется сильным зудом и задержкой роста и в течение первых 10 лет жизни прогрессирует до цирроза печени. Также у пациентов повышен риск развития холангиокарциномы.

К ПСВХ-3 приводят мутации гена *ABCB4*, а само заболевание проявляется холестазом с высокой концентрацией у-глутамилтранспептидазы в плазме. Белок MDR3, кодируемый геном *ABCB4*, – это специфический для печени канальцевый транспортный белок. У лиц, страдающих ПСВХ-3, фосфатидилхолин в желчь не выделяется и отсутствует на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчных протоков, что приводит к потере устойчивости клеток к детергентному воздействию желчных кислот и к последующему разрушению, у-Глу тамил транспептид аза из разрушенных клеток поступает в кровь.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Наиболее частые причины цирроза печени во всем мире – злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты и неалкогольный стеатогепатит. К другим причинам относят болезни желчевыводящих путей и перегрузку железом. Цирроз как терминальная стадия хронических заболеваний печени характеризуется тремя основными морфологическими признаками:

- *формированием фиброзных септ* в виде тонких тяжей и широких рубцов, связывающих портальные тракты между собой и с центральными венами. Фиброз – это динамический процесс накопления и ремоделирования коллагена и ключевой признак прогрессирующего повреждения печени;
- *формированием ложных долек*, содержащих гепатоциты, окруженных фиброзной тканью. Диаметр долек варьирует от небольшого (< 0,3 см – мелкоузловой цирроз печени) до крупного (несколько сантиметров – крупноузловой цирроз печени). Формирование ложных долек является результатом циклической смены процессов регенерации гепатоцитов и рубцевания;
- *нарушением строения ткани печени*. Повреждение паренхимы с последующим фиброзом носит диффузный

характер и вовлекает всю ткань печени. Очаговое повреждение с последующим рубцеванием не приводит ни к циррозу печени, ни к диффузной узловой трансформации без фиброза.

Патогенез. Ключевые патогенетические процессы при циррозе печени – гибель гепатоцитов, накопление компонентов ВКМ и ремоделирование сосудов. В нормальной печени промежуточные коллагены (типов I и III) сконцентрированы преимущественно в области портальных трактов и вокруг центральных вен, а тонкие тяжи коллагена типа IV расположены в пространствах Диссе. При циррозе печени, напротив, коллагены типов I и III депонируются в пространствах Диссе, приводя к формированию фиброзных септ. Повреждение паренхимы и рубцевание нарушают сосудистую структуру печени с формированием в фиброзных септах новых сосудистых каналов, соединяющих между собой сосуды портальной зоны (ветви печеночной артерии и воротной вены) с центральными венами. Это приводит к шунтированию крови в обход печеночной паренхимы. Накопление коллагена в пространствах Диссе сопровождается исчезновением фенестров в эндотелии синусоидов (*капилляризацией синусоидой*), что нарушает обмен веществ между плазмой крови и гепатоцитами.

Основной механизм развития фиброза – пролиферация звездчатых клеток печени и превращение их в клетки, активно синтезирующие компоненты соединительной ткани. Клетки других типов, например фибробласты и фиброциты портальных трактов и клетки, образовавшиеся в результате эпителиально-мезенхимального перехода, также могут синтезировать коллаген. Пролиферация звездчатых клеток печени с последующей их трансформацией в миофибробласты происходит под влиянием ряда факторов, включая повышение экспрессии PDGFR-3 звездчатыми клетками. Клетки Купфера и лимфоциты также выделяют цитокины и хемокины (TGF-3 и его рецепторы, MMP-2 и TIMP-1, TIMP-2), изменяющие экспрессию звездчатыми клетками генов, регулирующих фиброгенез. По мере превращения в миофибробласты звездчатые клетки вырабатывают многочисленные хемотаксические и вазоактивные факторы, цитокины и факторы роста. Миофибробласты могут сокращаться и сужать просвет синусоидов, что увеличивает сосудистое сопротивление паренхимы печени. Сокращение стимулирует эндотелии-1.

Факторами, активирующими звездчатые клетки, являются: (1) хроническое воспаление, сопровождающееся выработкой воспалительных цитокинов, таких как TNF, лимфотоксин и IL-1(3, а также продукты перекисного окисления липидов; (2) цитокины и хемокины, выделяемые клетками Купфера, эндотелиоцитами, гепатоцитами и эпителиоцитами желчных протоков; (3) повреждение ВКМ; (4) прямая стимуляция звездчатых клеток токсинами.

По мере усиления повреждения печени и прогрессирования фиброза функционирующие гепатоциты начинают регенерировать и пролиферировать в виде узлов сферической формы, окруженных фиброзными септами. В итоге в печени образуются многочисленные ложные дольки и выраженный фиброз, которые приводят к значительному снижению кровоснабжения гепатоцитов и нарушению их экскреторной функции. Формирование барьера между паренхимой печени и портальными трактами также может приводить к обструкции желчевыводящих путей и развитию желтухи.

Клинические признаки. Почти в 40% наблюдений цирроз печени протекает бессимптомно вплоть до терминальной стадии. Симптомы заболевания неспецифичны: отсутствие аппетита, снижение массы тела, слабость и признаки печеночной недостаточности (в запущенных случаях). Печеночная недостаточность может проявиться минимально выраженной или развернутой клинической картиной, а прогрессирование может быть ускорено дополнительной метаболической перегрузкой печени, связанной с генерализованной инфекцией или желудочно-кишечным кровотечением. Снижение кровотока в легких приводит к значительному снижению насыщения крови кислородом (гепатопульмональному синдрому), что усугубляет состояние пациента. Основными причинами летального исхода у большинства пациентов с циррозом печени являются: (1) прогрессирующая печеночная недостаточность; (2) осложнения, связанные с портальной гипертензией; (3) развитие ГЦК. В редких случаях после прекращения повреждающего воздействия на печень может произойти рассасывание фиброзной ткани и как бы обратное развитие цирроза, однако даже в этих случаях портальная гипертензия сохраняется и остается риск развития ГЦК.

5. Вопросы по теме занятия

1. Типовые формы патологии желудочно-кишечного тракта, общая характеристика.
2. Общая характеристика нарушения пищеварения в желудке: расстройства секреторной функции, ахилия, нарушение моторики, синдром раннего (быстрого) насыщения.
3. Общая характеристика нарушения пищеварения в кишечнике: расстройства переваривающей, всасывательной, моторной и барьерно-защитной функций. Виды, классификация.
4. Язвенная болезнь желудка, этиология, патогенез.
5. Энтериты. Общая характеристика.
6. Хронический гастрит, виды, клинические признаки, патогенез.
7. Язвенная болезнь, этиология, патогенез, клинические признаки.
8. Синдром мальабсорбции, диарея. Виды, классификация, патогенез.
9. Печеночная недостаточность, виды, этипатогенез, клинические признаки.
10. Желтуха и холестаз. Виды, классификация, этиология и патогенез.

11. Биохимическая диагностика желтух
12. Наследственные виды желтух, этиопатогенез.
13. Надпечёночные желтухи. Виды, механизмы развития, патогенез. Диагностика. Клинические признаки.
14. Печёночные желтухи. Виды, механизмы развития, патогенез. Лабораторная диагностика.
15. Подпечёночные желтухи. Виды, механизмы развития, патогенез. Диагностика. Клинические признаки.
16. Цирроз печени. Классификация, патогенез и клинические признаки.

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. КАКИЕ ПИГМЕНТЫ ПРИДАЮТ ТЕМНЫЙ ЦВЕТ МОЧЕ ПРИ ПОДПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛТУХЕ:
 - 1) конъюгированный билирубин;
 - 2) неконъюгированный билирубин;
 - 3) уробилин;
 - 4) стеркобилин;
2. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ВЕДУЩИМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ В РАЗВИТИИ ЭКЗОГЕННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ КОМЫ:
 - 1) увеличение жирных кислот в крови;
 - 2) повышение содержания аммиака в крови;
 - 3) накопление лактата в крови;
 - 4) увеличение триптофана в крови;
3. ДЛЯ СИНДРОМА ХОЛЕСТАЗА ХАРАКТЕРНО УВЕЛИЧЕНИЕ В КРОВИ:
 - 1) желчных кислот;
 - 2) аланинаминотрансферазы (АЛТ);
 - 3) неконъюгированного билирубина;
 - 4) аспартатаминотрансферазы (АСТ);
 - 5) кислой фосфатазы (КФ);
4. ФАКТОР, КОТОРЫЙ ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АСЦИТА, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
 - 1) увеличение гидростатического давления в системе воротной вены;
 - 2) уменьшение лимфообразования;
 - 3) повышение онкотического давления крови;
 - 4) угнетение РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы);
5. ПРИ КАКОМ ВИДЕ ЖЕЛТУХИ В МОЧЕ МОЖЕТ ПОЯВИТЬСЯ НЕПРЯМОЙ (СВОБОДНЫЙ) БИЛИРУБИН:
 - 1) при механической;
 - 2) при гепатоцеллюлярной;
 - 3) при гемолитических;
 - 4) ни при одной из перечисленных;
6. ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
 - 1) усиление парасимпатической стимуляции железы;
 - 2) повышение выработки и выделения холецистокинина;
 - 3) повышение выработки и выделения секретина;
 - 4) желудочная ахилия;
7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХОЛЕМИИ:
 - 1) компоненты крови в желчи;
 - 2) компоненты желчи в крови;
 - 3) желчные пигменты в крови;
 - 4) отсутствие желчи в кишечнике;
8. КАК НАЗЫВАЕТСЯ ОТСУТСТВИЕ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА:
 - 1) ахлоргидрия;
 - 2) ахолия;
 - 3) ахилия;
 - 4) стеаторея;
9. ЯТРОГЕННЫЕ «СТЕРОИДНЫЕ» ЯЗВЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ВЫЗЫВАЮТСЯ НАЗНАЧЕНИЕМ:
 - 1) инсулина;
 - 2) адреналина;
 - 3) минералкортикоидов;
 - 4) половых гормонов;
 - 5) глюкокортикоидов;
10. ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
 - 1) усиление парасимпатической стимуляции железы;
 - 2) повышение выработки и выделения холецистокинина;
 - 3) повышение выработки и выделения секретина;
 - 4) желудочная ахилия;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. В анамнезе у больного цирроз печени. После длительного приема антибиотиков тетрациклинового ряда (по поводу пневмонии), состояние резко ухудшилось. Больной потерял сознание. В крови обнаружено повышение концентрации билирубина до 50 мкмоль/л (N 3,4-22,2 мкмоль/л), в основном за счет связанного билирубина, аланинаминотрансферазы до 1,8 (N 0,1-0,088 -мккат/л), снижение холестерина до 2,18 - ммоль/л (N< 5,18 ммоль/л), снижение холинэстеразы до 80-ммоль/ч/л (N 108-318 ммоль/ч/л), содержание альбуминов до 28 г/л (N 36-50 г/л), и резкое повышение концентрации аммиака до 60 мкмоль/л -(N 17,6- 47,0мкмоль/л).

Вопрос 1: Какой патологический процесс имеются у пациента?;

Вопрос 2: Есть ли в данном случае признаки печеночной недостаточности?;

Вопрос 3: Какие формы печеночной комы выделяют по патогенезу?;

1) Печеночная кома в результате печеночно-клеточной недостаточности.;

2) Да, нарушена белковосинтетическая функция печени (снижение уровня альбуминов), нарушения ферментного обмена (снижен синтез и секреция гепатоцитами холинэстеразы), детоксикационная функция (снижение активности дезаминирования аминокислот и синтеза мочевины из аммиака), нарушение синтеза желчи и липопротеидов низкой и очень низкой плотности, и, как следствие, снижение уровня холестерина. Возможна потеря сознания как результат гипогликемии, так как снижена способность гепатоцитов к синтезу и расщеплению гликогена, а также за счет гипоксии нейронов, индуцируемой повышением уровня аммиака.;

3) Различают три вида печеночной комы. Шунтовая, чаще вследствие цирроза печени, при котором повышается давление в портальной вене. Портальная гипертензия ведет к развитию анастомозов и оттекающая от ЖКТ кровь минует печень и попадает сразу в общий кровоток. Печеночно-клеточная кома возникает при массивном некрозе паренхимы печени. В результате повышается в крови аммиака, который оказывает прямое повреждающее действие на нейроны. Кроме того развивается гипогликемия и ацидоз, и нарастание в крови свободного билирубина и низкомолекулярных жирных кислот. Вследствие накопления гистаминоподобных веществ, вызывающих вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистого русла, и снижения онкотического давления в результате нарушения белковосинтетической функции печени развивается отечно-асцитический синдром. Как результат - наступают нарушения гемодинамики (гипотензия, снижение сердечного выброса и ОЦК).;

2. Мальчик Ю., 2,5 лет, поступил в отделение с жалобами на появившуюся желтушность кожных покровов. Из анамнеза известно, что мальчик родился от первой, нормально протекавшей беременности, срочных родов. При рождении отмечалась длительная выраженная желтушность кожных покровов, по поводу чего проводилось заменное переливание крови. Когда ребенку было 7 месяцев, родители заметили, что он немного пожелтел, но к врачу не обратились. 3 дня назад у мальчика повысилась температура до 37,8^o С, ребенок пожелтел. В поликлинике был сделан анализ крови, в котором выявлена анемия - гемоглобин 72 г/л. Из семейного анамнеза известно, что мать здорова, а у отца периодически желтеют склеры. При поступлении состояние ребенка тяжелое. Мальчик вялый, сонливый. Кожа и слизистые оболочки бледные, с иктеричным оттенком. Обращает на себя внимание деформация черепа: башенный череп, седловидная переносица, готическое небо. Периферические лимфатические узлы мелкие, подвижные. Тоны сердца учащены, выслушивается систолический шум на верхушке. Живот мягкий безболезненный. Печень +1 см., селезенка +4 см ниже края реберной дуги. Стул, моча интенсивно окрашены. Общий анализ крови: Hb - 72 г/л, Эр - 2,0×10¹²/л, Ц.п. - 1,12, ретик - 16%, лейкоц - 10,2×10⁹/л, п/я - 2%, с - 45%, э - 3%, л - 37%, м - 13%, СОЭ - 24 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок - 82 г/л, билирубин: непрямо - 140,4 мкмоль/л, прямой - нет. Осмотическая резистентность эритроцитов: min - 0,58, max - 0,32. 60% эритроцитов имеют сферическую форму.

Вопрос 1: О каком заболевании Вы подумали?;

Вопрос 2: Объясните его патогенез и механизмы развития изменений в анализах.;

Вопрос 3: По какому типу наследования передается это заболевание? Назовите виды энзимопатических печеночных желтух.;

1) Наследственный микросфероцитоз Минковского-Шоффара, сопровождающийся развитием гемолитической (надпеченочной) желтухи в результате повышенного разрушения эритроцитов.;

2) В результате наследственного дефекта мембраны эритроцитов, они приобретают сферическую форму, что приводит к снижению осмотической резистентности их и к усиленному гемолизу в кровеносном русле. Следствие - гемолитическая анемия и избыточное образование из гемоглобина непрямого билирубина, превышающее способность гепатоцитов к его захвату и трансформации в прямой билирубин. Поэтому происходит возрастание уровня непрямого билирубина в крови, обусловленное нарушением его захвата гепатоцитами. Кроме того, увеличивается экскреция билирубина с желчью в результате повышенного поступления в неё непрямого билирубина, соответственно увеличивается уровень стеркобилина в экскрементах и моче.;

3) Аутосомно-доминантный тип наследования. Энзимопатические желтухи обусловлены нарушением метаболизма билирубина в самих печеночных клетках в связи со снижением активности ферментов, ответственных за захват, транспорт и связывание с глюкуроновой кислотой и экскрецию билирубина из гепатоцитов. Как правило, имеют наследственный характер. Выделяют: синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона.;

3. Женщина 40 лет обратилась к семейному врачу с жалобами на нелокализованный усиливающийся зуд кожи, который у нее длится около полутора лет и изменение (пожелтение) цвета кожных покровов. В анамнезе не

значатся контакты с больными гепатитом, недавние выезды за границу или переливание крови. Больная не употребляет алкоголь. В прошлом она была здорова. Женщина направлена в лабораторию на исследование. Показатели: билирубин - 98 (До 20 мкмоль/л); АсАТ - 98 (До 40 МЕ/л); ГГТ - 242 (женщ. 12 - 54 МЕ/л); Щелочная фосфатаза - 522 (30-120 МЕ/л); альбумин - 28 (36 - 55 г/л); общий белок - 85 (55 - 80 г/л).

Вопрос 1: Какой механизм в организме пациентки объясняет такие показатели биохимического анализа?;

Вопрос 2: Как можно интерпретировать показатели белка в сыворотке крови?;

Вопрос 3: Можно ли предположить у пациентки вирусное или аутоиммунное заболевание?;

Вопрос 4: Какие специфические тесты можно порекомендовать пациентке?;

- 1) Очень высокая активность щелочной фосфатазы и ГГТ указывает на повреждение печени и наличие холестаза.;
 - 2) Низкая концентрация альбумина соответствует хроническому заболеванию печени.;
 - 3) Ключ к диагнозу дает высокое содержание общего белка, означающее, что концентрация глобулинов в сыворотке равна 57 г/л. (Общ. бел 85 - из них альбуминов - 28, итого 57). Такое часто наблюдается при вирусном или аутоиммунном заболевании печени.;
 - 4) Исследование титра антител к гепатитам позволит опровергнуть диагноз вирусного поражения печени, в то время как исследования антимитохондриальных антител, характерных для первичного билиарного цирроза наверняка покажут высокий титр. И порекомендовать сделать чрезкожную биопсию.;
4. Ребенок, 1,5 лет, поступил в отделение с неустойчивым стулом, беспокойством, болями в животе. Анамнез болезни: впервые разжижение стула, вздутие живота появилось в 6 месяцев, при введении в пищу каши на цельном молоке. Исключение молока и замена его на низколактозные смеси привело к быстрому улучшению состояния, 2 дня назад при попытке введения молока появилась рвота, жидкий стул, метеоризм, боли в животе. Для обследования ребенок поступил в стационар. Семейный анамнез: сестра 5 лет и мать ребенка «не любят» молоко. Объективно: Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, слизистые обычной окраски. Тоны сердца ритмичные. ЧСС - 120 ударов в минуту. Живот мягкий, несколько вздут, пальпация по ходу кишечника незначительно болезненна. Стул 2 раза в сутки, пенистый, с кислым запахом. Общий анализ крови: НЬ - 120 г/л (N - 120 - 160 г/л); Эр - $4,2 \times 10^{12}/л$ (N - 4 - $4,5 \times 10^{12}/л$), Лейк- $5,1 \times 10^9/л$ (N - 6 - $11 \times 10^9/л$); п/я - 2% (N - 1,3 - 2,6%), с/я - 33% (N - 53,5 - 61,6%); э - 3% (N - 2,7 - 3,2%); л - 52% (N - 27,5 - 38%); м - 10% (5,3 - 5,4%); СОЭ-3 мм/час (N - 5,3 - 10,4 мм/час). Кал на углеводы: реакция положительная. Тест с лактозой: После нагрузки с лактозой появился жидкий стул. Исследование кала на дисбактериоз: снижено количество кишечной палочки, увеличен процент гемолитических штаммов, резкое снижение бифидум - флоры.

Вопрос 1: Ваше заключение о патологическом процессе у больного;

Вопрос 2: Почему «не любят» молоко родственники ребенка?;

Вопрос 3: Назначьте правильную диету. Какие еще наследственные ферментопатии ЖКТ, проявляющиеся синдромом мальабсорбции Вы знаете?;

- 1) Первичная лактазная недостаточность. Дисбактериоз.;
 - 2) Заболевание обусловлено врожденным дефицитом фермента - лактазы, расщепляющего лактозу. Наблюдается нарушение расщепления лактозы, а также плохая переносимость продуктов, содержащих молочный сахар. Этим же дефектом обусловлены похожие симптомы у близких родственников пациентки. При селективном дефиците фермента и нарушении расщепления лактозы происходит повышение осмолярности содержимого кишечника и развитие диарей. Кроме того, лактоза не расщепляется до глюкозы, что приводит к развитию гипогликемии, которая проявляется повышенной утомляемостью и мышечной слабостью. Нарушение процесса ферментативного расщепления лактозы ведет к развитию дисбактериоза кишечника, так как изменяется рН среды в кишечнике, и такая среда становится благоприятной для выживания и размножения патогенной флоры, вытесняющей нормальную микрофлору.;
 - 3) Диета, содержащая низколактозные смеси. Кишечная форма муковисцидоза - заболевание обусловлено врожденным дефектом обратного всасывания экзокринными железами хлорида натрия, в результате чего изменяется характер секрета и его отток. Синдром мальабсорбции наблюдается из-за поражения желез кишечника, что приводит к нарушению процессов переваривания и всасывания. Целиакия - хроническое наследственное заболевание, обусловленное недостаточностью ферментов, участвующих в переваривании глютена. Синдром мальабсорбции развивается из-за аутоиммунного воспаления, индуцируемого повреждающим действием глютена на энтероциты.;
5. Мужчина, 22 года. Профессия - водитель - дальнобойщик. Обратился к терапевту с жалобами на боль в эпигастриальной области малой интенсивности. Боль возникает через 30 минут после еды и проходит самостоятельно через 30 минут. Также беспокоит отрыжка с запахом тухлых яиц, рвота по утрам пищей, принятой за несколько дней до этого. Объективно: Кожные покровы относительно бледные. Вес стабильный, стул без особенностей. Температура в подмышечной впадине 36,9°C. При осмотре живота в подложечной области заметны перистальтические и антиперистальтические сокращения желудка. Определяется поздний шум плеска. Из анамнеза известно: Боль в области желудка беспокоит в течение 6 лет. Наблюдаются периоды обострений и ремиссий. Обострения бывают 2-3 раза в год, чаще в осенне-зимний период. На протяжении длительного времени к врачу не обращался. Больной имеет вредные привычки - курит в течение 2-х лет в среднем 1 пачку сигарет в день. В пище отдает предпочтение острым и копченым блюдам. Наследственность отягощена - мать страдает сахарным диабетом, дед по линии матери страдал язвой желудка. При обследовании с помощью ФГДС была выявлена

рубцующаяся язва в области привратника 0,4х2см, а также рядом рубец 0,6×1,5 см. Анализ крови: Нb 100г/л (N=130-160), эритроциты 4.0×10¹² (N=4.0 -5.5×10¹²), СОЭ 13 мм/ч (N=1-10ммч), ЦП 0.85 (N= 0.85-1.05). Содержание хлора 65 ммольл.(□=95-110 ммольл).

Вопрос 1: Какая патология ЖКТ Вами предполагается?;

Вопрос 2: Каков патогенез данной патологии?;

Вопрос 3: Принципы патогенетической терапии.;

1) Язвенная болезнь желудка, осложненная развитием стеноза привратника желудка (пилоростеноз).;

2) В результате снижения защитной функции слизистой желудка под действием алиментарных факторов (острые и копченые блюда), нарушения кровоснабжения слизистой (курение и хронические стрессы с выбросом глюкокортикостероидов) происходит инфицирование *Helicobacter pylori*. Инфицирование просвета желудка приводит к стимуляции комплементзависимого воспаления и локальной стимуляции Т-лимфоцитов в стенке желудка. В целом, считается что инфицирование ведет к развитию гастрита, а гастрит уже выступает в качестве этиологического фактора язвенной болезни. Кроме того, вследствие воспаления и отека тканей вокруг язвенного дефекта наблюдается сильное сужение просвета привратника желудка, состояние больного еще в большей степени усугубляет пилороспазм. При отсутствии надлежащего лечения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки возникает опасность рубцевания, в результате которого сужается просвет привратника, что может привести к пилоростенозу. Незначительная степень сужения привратника проявляется рвотой съеденной пищей, тяжестью в верхней половине живота в течение нескольких часов после еды. По мере прогрессирования этого состояния происходит постоянная задержка части пищи в желудке и его перерастяжение, вследствие длительного застоя пищи развивается гнилостный процесс, рвотные массы приобретают неприятный тухлый запах, больные жалуются на плещущий звук в животе. Нарушение пищеварения со временем приводит к истощению больного.;

3) Лечение начальных стадий стеноза привратника сводится к уменьшению воспалительного процесса в области язвы, т.е. лечению самой язвенной болезни. Также применяют медикаментозные средства улучшающие моторику желудка и кишечника - прокинетики. Кроме того, необходима коррекция водно-электролитного обмена (гипохлоремии), анемии, белкового состава, волемиических нарушений, деятельности сердечно-сосудистой системы. Если стадия болезни далеко зашедшая, то прибегают к хирургическим методам лечения. Цель операции: устранение препятствия на пути продвижения пищи; удаление стенозирующей язвы; стойкое удаление кислотно- и пепсинопродуцирующих зон желудка.;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

International Agency for Research on Cancer (IARC) Международное агентство по изучению рака (<http://www.iarc.fr/>)

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (<http://www.gastro.ru/>)

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)

1. Тема № 12. Патопфизиология почек. Зачет с оценкой.

2. Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Заболевания почек относятся к группе заболеваний, часто возникающих в молодом возрасте и быстро приводящих к инвалидизации пациентов. Поэтому крайне важно создать современные представления об этиопатогенезе, диагностике и принципах лечения этих заболеваний. На данном занятии рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, профилактики заболеваний почек.

3. Цели обучения

- **обучающийся должен знать** этиологию, патогенез, морфофункциональные проявления заболеваний органов и систем, методы их исследования., принципы профилактики наиболее значимых психосоматических и социальных болезней в разных возрастных группах. приемы и методы обучения пациентов профилактическим мероприятиям, основам саногенеза, направленным на сохранение здоровья человека, **уметь** оценивать типовые нарушения функций почек по анализу мочи пациента., пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью интернет для профессиональной деятельности., выявлять причины и механизмы типовых патологических процессов, их проявления и значение для организма при развитии различных заболеваний., выделять причины, механизмы и основные проявления типовых нарушений функций органов и физиологических систем организма., **владеть** методами проведения патофизиологического анализа клинико-лабораторных, экспериментальных и других данных и формулирования на их основе заключения о возможных причинах и механизмах развития патологических процессов (болезней).

4. Аннотация (краткое содержание темы)

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Гломерулярные болезни – одна из основных проблем нефрологии, а хронический гломерулонефрит – наиболее распространенная причина почечной недостаточности. Повреждение клубочков обусловлено множеством факторов и сопутствует многим системным болезням. Патология клубочков часто сопровождается системные аутоиммунные заболевания (например, СКВ), сосудистые нарушения (например, гипертензия), метаболические расстройства (например, сахарный диабет) и некоторые врожденные заболевания (например, болезнь Фабри). Для обозначения этой группы заболеваний используют термин «вторичный гломерулонефрит», чтобы отличить их от первичного гломерулонефрита, при котором почки либо единственный, либо преимущественно пораженный орган, и от первичной гломерулопатии, при которой отсутствует воспалительный инфильтрат. Несмотря на различия в терминологии, клинические и морфологические проявления первичных и вторичных гломерулонефритов могут быть одинаковы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления гломерулярных болезней можно объединить в 5 крупных гломерулярных синдромов. Поскольку повреждения клубочков часто связаны с системными заболеваниями (сахарным диабетом, амилоидозом, СКВ, васкулитами), необходимо исключать их у каждого пациента с нарушениями функции клубочков.

Многие клинические проявления обусловлены нарушением конкретных морфологических компонентов клубочка, в связи с чем приводим ключевые анатомические структуры, повреждаемые при заболеваниях. Клубочек состоит из анастомозирующей сети капилляров, выстланных фенестрированным эндотелием, окруженным двумя слоями эпителия. Висцеральный слой эпителия является частью стенки капилляров, он отделен от эндотелия базальной мембраной. Parietalный слой эпителия, расположенный на капсуле Боумена, выстилает мочевое пространство, в которое собирается первичная моча.

Стенка капилляра клубочка представляет собой фильтрационную мембрану и имеет следующую структуру:

- тонкий фенестрированный слой *эндотелиальных клеток*, каждая фенестра имеет размер 70-100 нм в диаметре;
- *базальная мембрана клубочка* (БМК) состоит из толстого центрального электронно-плотного слоя (плотной пластинки) и более тонкого электронно-прозрачного слоя (наружной рыхлой пластинки и внутренней рыхлой пластинки).
- *висцеральные эпителиальные клетки*, называемые подоцитами – клетки со сложной морфологией, которые имеют длинные переплетающиеся протоплазматические отростки, сцепленные с наружным слоем базальной мембраны;
- сосудистое сплетение клубочка поддерживается *мезангиальными клетками*, расположенными между капиллярами в сети, которую формирует *мезангиальный матрикс*.

Основной характеристикой нормальной клубочковой фильтрации является высокая проницаемость для воды и малых молекул, т.к. фенестрированный эндотелий не пропускает крупные белки, например молекулы альбумина (размер ~ 3,6 нм, молекулярная масса 70 кДа) или более крупные. Это свойство *гломерулярного фильтрационного барьера* позволяет разделять молекулы белков в зависимости от их размера (чем крупнее, тем ниже проницаемость) и заряда (чем больше положительный заряд, тем выше проницаемость). Функционирование такого барьера

обусловлено сложным строением стенок капилляра, коллагеновыми порами и заряженными элементами БМК, а также анионными частицами, содержащимися в стенке, в т.ч. кислыми протеогликанами БМК и сиалогликопротеинами мембраны эпителиальных и эндотелиальных клеток (также называемыми *гликокаликсом*). Чувствительный к электрическому заряду гломерулярный фильтрационный барьер обеспечивает почти полную абсорбцию альбумина из первичной мочи, т.к. альбумин при pH 4,5 является отрицательно заряженной молекулой.

Важная составляющая гломерулярного фильтрационного барьера – подоциты. Создаваемая ими щелевая диафрагма позволяет фильтровать белки в зависимости от их размера. Кроме того, подоциты синтезируют компоненты БМК. Избирательность гломерулярного фильтрационного барьера контролируют белки щелевой диафрагмы. Нефрин – трансмембранный белок с крупным внеклеточным Ig-подобным доменом. Молекулы нефрина расположены между малых отростков соседних подоцитов и димеризованы поперек щелевой диафрагмы (такое расположение молекул нефрина напоминает застужку «молния»). В цитоплазме малых отростков подоцитов молекулы нефрина взаимодействуют с *подоцином* и *CD2-ассоциированным белком* (CD2AP) и в конечном счете с актиновыми филаментами цитоскелета. Количество выявляемых белков щелевой диафрагмы стремительно растет, расширяются знания об их расположении и взаимодействиях.

Важное значение этих белков в регуляции проницаемости гломерулярного фильтрационного барьера подтверждается тем фактом, что мутации генов, кодирующих эти белки, приводят к развитию нефротического синдрома. Эти знания заставили исследователей переоценить значение щелевой диафрагмы в функционировании гломерулярного фильтрационного барьера и ее вклада в потерю белков при некоторых патологических состояниях.

ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Еще многое неизвестно о причинах и триггерах гломерулопатий, но очевидно, что большинство первичных и многие вторичные гломерулопатии обусловлены иммунными механизмами. Гломерулонефрит в эксперименте легко индуцируется реакцией комплекса антиген-антитело. Кроме того, при гломерулонефритах в большинстве случаев в клубочках выявляют депозиты Ig, часто в сочетании с компонентами системы комплемента. В развитии гломерулонефрита определенную роль могут играть клеточно-опосредованные иммунные реакции в совокупности с механизмами, опосредованными влиянием антител.

Выделяют две формы антитело-опосредованных повреждений клубочка: (1) повреждения в результате отложений иммунных комплексов *in situ* (2) повреждения, обусловленные отложением в клубочке циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, в эксперименте показано, что клеточные элементы клубочка могут повреждаться цитотоксическими антителами. Описанные механизмы патогенеза повреждения почечных клубочков не исключают друг друга, т.е. у человека возможен комбинированный тип повреждений.

Гломерулонефрит, обусловленный отложением иммунных комплексов *in situ*

При этой форме повреждений иммунные комплексы напрямую реагируют с собственными фиксированными (нерастворимыми) антигенами клубочка или антигенами, «осаждающимися» в клубочках из кровотока. Лучшими экспериментальными моделями заболеваний, вызванных антигломерулярными антителами, являются *мембранозная нефропатия* и *гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК* (анти-БМК нефрит).

У человека гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК, и мембранозную нефропатию относят к аутоиммунным заболеваниям, обусловленным выработкой антител к компонентам собственных тканей организма. До сих пор неясно, что является пусковым фактором, поскольку установлены несколько механизмов аутоиммунизации. Некоторые формы аутоиммунных гломерулонефритов воспроизводятся в эксперименте при введении химических веществ (например, хлорида ртути), инфекционных агентов (эндотоксинов) и моделировании болезни «трансплантат против хозяина». В этих ситуациях нарушается функция иммунной системы в результате активации В-клеток и выработки антител, реагирующих с антигенами почки.

Антитела к собственным антигенам клубочка

Мембранозная нефропатия. После иммунизации крыс антигеном, содержащимся в препаратах щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев нефрона, у этих животных развивается заболевание, называемое *нефритом Хейманна*, напоминающее мембранозную нефропатию у человека. Мембранозная нефропатия характеризуется наличием множественных электронно-плотных депозитов, состоящих преимущественно из компонентов иммунных комплексов и расположенных субэпителиально вдоль базальной мембраны. При иммунофлуоресцентном исследовании депозиты имеют гранулярное строение, а не линейное.

В настоящее время известно, что заболевание обусловлено формированием антител к антигенным детерминантам, расположенным на базальной поверхности висцеральных эпителиальных клеток, и перекрестной реакцией с

антигенами щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев (эти антигены использовал Хейманн в своих экспериментах).

Крысиный антиген Хейманна – белок *мегалин* с молекулярной массой 330 кДа – гомологичен рецептору липопротейнов низкой плотности. Соответствующий антиген, обуславливающий развитие мембранозной нефропатии у человека, еще не идентифицирован. Связывание антител с эпителием гломерулярной мембраны вызывает активацию системы комплемента и накопление на клеточной поверхности агрегатов, из которых в дальнейшем формируются характерные субэпителиальные депозиты.

Гломерулонефрит, индуцированный антителами к базальной мембране клубочка. При этой форме повреждений клубочков антитела образуются к антигенным детерминантам нормальных компонентов БМК. Экспериментальной моделью в этом случае является *нефрит Мазуги (нефротоксический нефрит)*, воспроизводимый на крысах путем введения в почечную ткань кроличьих антител. Введенные антитела связываются по всей длине БМК, формируя диффузные непрерывные линейные депозиты антител, в отличие от гранулярных депозитов, выявляемых при нефрите Хейманна или при формировании депозитов из циркулирующих иммунных комплексов.

В нефрите Мазуги вводимые крысе антитела к БМК – это Ig кролика, чужеродный для организма крысы, что приводит к выработке у крысы соответствующих антител. Крысиные антитела взаимодействуют с депозитами Ig кролика, расположенными на БМК, повреждая клубочек. Часто антитела к компонентам БМК перекрестно реагируют с другими базальными мембранами, особенно альвеол легкого, одновременно поражая почки и легкие (*синдром Гудпасчера*). При гломерулонефрите, индуцированном антителами к БМК, и синдроме Гудпасчера антитела формируются к домену NC1 α3-цепи коллагена типа IV, необходимому для поддержания супраструктуры БМК. Частота гломерулонефрита, индуцированного антителами к БМК, составляет менее 5% всех случаев гломерулонефритов. Большинство наблюдений гломерулонефрита, индуцированного антителами к БМК, сопровождается выраженным повреждением клубочков с формированием полулуний и БПГН.

Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит

Этиология и патогенез. Нефритогенными являются только определенные штаммы (3-гемолитического стрептококка группы А. Более 90% случаев заболевания обусловлены типами штаммов 12,4 и 1, имеющими в составе клеточной стенки специфический М-белок.

Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит является иммуноопосредованным заболеванием. Латентный период между инфицированием и манифестацией соответствует сроку, необходимому для выработки антител и формирования иммунных комплексов. У большинства пациентов отмечают высокие титры антистрептококковых антител, активацию и повышенное расщепление компонентов системы комплемента, что снижает уровни компонентов системы комплемента в сыворотке крови. В клубочках выявляются гранулярные депозиты иммунных комплексов, что подтверждает иммуноопосредованную природу заболевания. До сих пор не выявлен антигенный компонент стрептококка, запускающий иммунную реакцию. В поврежденных клубочках обнаруживают разные *положительно заряженные белки*, включая нефрит-ассоциированный стрептококковый рецептор плазмينا (NAP1r), характерные для нефритогенных штаммов стрептококков. По другим данным, основными антигенными детерминантами являются экзотоксин В пиогенного стрептококка (SpeB) и его профермент (zSpeB) – другой белок, выполняющий роль рецептора плазмينا. При этом неизвестно, осаждаются ли эти антигены на БМК или входят в состав иммунных комплексов либо представляют собой и то и другое. Кроме того, в качестве антигенов рассматривают и белки БМК, поврежденные ферментами стрептококков.

Клинические признаки. Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит у детей обычно манифестирует через 1-2 нед после перенесенного заболевания верхних дыхательных путей: остро развивается недомогание, повышается температура, появляются тошнота, олигурия, гематурия. У таких пациентов выявляют в моче эритроциты и небольшую протеинурию (обычно менее 1 г/сут). Также наблюдаются периорбитальный отек, слабая или умеренная степень гипертензии. У взрослых манифестация заболевания чаще бывает атипичной и проявляется внезапной гипертензией или отеками, часто с подъемом уровня мочевины в крови. Во время эпидемий, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка, гломерулонефрит может протекать бессимптомно, выявляют его только при исследовании мочи на микрогематурию. Важными лабораторными показателями являются повышение титра антистрептококковых антител и снижение в сыворотке крови уровня С3 и других компонентов системы комплемента.

Более 95% заболевших детей полностью выздоравливают после консервативного лечения, направленного на коррекцию водно-солевого баланса. У небольшого количества детей (менее 1%) развиваются тяжелая олигурия и БПГН. В некоторых случаях наблюдается медленное прогрессирование процесса вплоть до хронического гломерулонефрита с рецидивами или без них. Длительная и персистирующая тяжелая протеинурия и нарушение СКФ являются предикторами неблагоприятного исхода.

У взрослых заболевание протекает менее доброкачественно. Несмотря на благоприятный прогноз при эпидемиях, только в ~ 60% sporadических случаев наблюдается быстрое выздоровление. В остальных случаях поврежденные клубочки быстро не восстанавливаются, что приводит к стойкой протеинурии, гематурии и гипертензии. Только некоторые такие больные выздоравливают, у других развивается хронический гломерулонефрит или БПГН.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определенные заболевания почек с повреждением клубочков почти всегда сопровождаются нефротическим синдромом. Развитие этого синдрома могут обуславливать многие гломерулопатии, рассмотренные в этой главе. Перед описанием основных заболеваний, ассоциированных с нефротическим синдромом, коротко остановимся на его патофизиологии и причинах.

Патофизиология. Признаки нефротического синдрома:

- массивная протеинурия - потеря белка в количестве 3,5 г/сут или более (у детей этот показатель меньше);
- гипоальбуминемия - уровень альбумина в плазме менее 3 г/дл;
- генерализованные отеки;
- гиперлипидемия и липидурия.

Эти проявления нефротического синдрома тесно связаны друг с другом. Пусковым фактором является повреждение стенки капилляров клубочка, что приводит к повышению проницаемости капилляров для белков плазмы. Стенка капилляра клубочка с ее эндотелием, БМК и висцеральными эпителиальными клетками является электромеханическим фильтрационным барьером, через который в норме проходит только плазма. Нарушение фильтрационной функции, обусловленное как структурными, так и физико-химическими изменениями, сопровождается увеличением выхода белков из плазмы в мочевое пространство, приводя к массивной протеинурии.

Из-за значительной протеинурии в связи с превышением синтетических возможностей печени развивается гипоальбуминемия и меняется отношение альбумин/глобулин в сыворотке крови. Усугубляет гипоальбуминемии увеличение катаболизма фильтрующегося в почках альбумина. Генерализованные отеки, в свою очередь, являются следствием снижения коллоидноосмотического давления крови, приводящего к накоплению жидкости в мягких тканях. При этом происходит задержка натрия и воды в организме, что усиливает отеки. По-видимому, это связано с несколькими факторами: (1) компенсаторной секрецией альдостерона в ответ на увеличение секреции ренина из-за гиповолемии; (2) стимуляцией симпатической нервной системы; (3) снижением секреции предсердного натрийуретического пептида. Отеки наиболее выражены в периорбитальных областях, на ягодицах и нижних конечностях. При надавливании на отечные участки остается характерное вдавление. Отеки могут быть массивными и сопровождаться плевральным выпотом и асцитом.

При протеинурии происходит потеря преимущественно альбумина, хотя при некоторых заболеваниях также возможна экскреция глобулина. Соотношение низкой высокомолекулярных белков в моче в разных случаях нефротического синдрома - показатель *селективности* протеинурии. При *высокоселективной протеинурии* в моче присутствуют низкомолекулярные белки (альбумин - 70 кДа, трансферрин - 76 кДа), при *низкоселективной протеинурии* помимо низкомолекулярных белков присутствуют также высокомолекулярные белки (например, глобулины).

Гиперлипидемия при нефротическом синдроме имеет смешанный генез. У большинства пациентов с нефротическим синдромом отмечают повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, липопротеина (а) и аполипопротеина, у некоторых пациентов снижен уровень липопротеина высокой плотности. Эти нарушения могут быть отчасти обусловлены повышенным синтезом липопротеинов в печени, аномальным транспортом циркулирующих липидных комплексов и снижением катаболизма. Гиперлипидемию сопровождает *липидурия*, т.к. липопротеины также проникают через стенку капилляра клубочка. В моче липиды присутствуют как в чистом виде, так и в виде *овальных жировых телец*, формирующихся из-за резорбции жиров эпителием проксимальных канальцев и последующей десквамации этих клеток в просвет канальцев.

Пациенты с нефротическим синдромом подвержены *инфекционным заболеваниям*, особенно стафилококковым и пневмококковым, что обусловлено потерей Ig с мочой. В связи с вымыванием из организма эндогенных антикоагулянтов (например, антитромбина III) и антиплазминов, при нефротическом синдроме часто наблюдают тромботические и тромбоземболические осложнения. Тромбоз почечной вены, ранее ошибочно рассматривавшийся как причина нефротического синдрома, является наиболее частым последствием этого гиперкоагуляционного состояния, особенно у пациентов с мембранозной нефропатией.

Причины. Относительная частота причин нефротического синдрома варьирует в зависимости от возраста пациента и региона его проживания. Например, большинство случаев нефротического синдрома в Северной Америке среди

детей моложе 17 лет обусловлено первичным поражением почек; у взрослых, напротив, нефротический синдром часто ассоциируется с системными заболеваниями. Наиболее частыми системными причинами нефротического синдрома являются сахарный диабет, амилоидоз и СКВ. Наиболее важные первичные повреждения клубочков – мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений и ФСГС. В Северной Америке мембранозная нефропатия наиболее распространена среди детей, болезнь минимальных изменений – среди взрослых среднего возраста, ФСГС одинаково часто встречается во всех возрастных группах. Эти три заболевания будут рассмотрены далее отдельно. Другие поражения почек (различные пролиферативные гломерулонефриты, в т.ч. МПГН) часто имеют смешанные нефротические и нефритические симптомы.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический гломерулонефрит лучше всего рассматривать в контексте терминальной стадии повреждения клубочков в исходе некоторых специфических гломерулярных заболеваний. Большинство этих заболеваний описано в этой главе ранее. Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит у детей редко переходит в хроническую форму, у взрослых это происходит чаще. Если пациенты с БПГН выживают после острой стадии этой болезни, то процесс обычно переходит в хронический гломерулонефрит. Мембранозная нефропатия, МПГН, нефропатия IgA и ФСГС могут завершиться хронической почечной недостаточностью. При этом у некоторых пациентов хронический гломерулонефрит парадоксальным образом развивается без предшествующей острой стадии. Хронический гломерулонефрит также может стать исходом относительно бессимптомного гломерулонефрита или других гломерулопатий, которые приводят к уремии. Ясно, что количество таких необъяснимых случаев во многом зависит от возможности выполнения биопсии почек на начальной стадии заболевания.

Клинические признаки. У большинства пациентов хронический гломерулонефрит развивается незаметно и медленно прогрессирует (в течение нескольких лет или десятилетий) до хронической почечной недостаточности и летального исхода от уремии. Нередко заболевание проявляется неспецифическими симптомами, например потерей аппетита, анемией, тошнотой, общей слабостью. В некоторых случаях заболевание почек можно заподозрить при выявлении протеинурии, гипертензии и азотемии во время рутинного обследования. В других случаях поражение почек обнаруживают в процессе установления причины отеков. Большинство пациентов страдают артериальной гипертензией, поэтому преобладают клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой или центральной нервной системы. Во всех случаях хронический гломерулонефрит неуклонно прогрессирует с различной скоростью. У пациентов с этим заболеванием по мере облитерации клубочков падает СКФ и, соответственно, снижается уровень белка в моче. Если пациенту с хроническим гломерулонефритом своевременно не провести диализ или трансплантацию почки, это неминуемо приведет к летальному исходу.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Термин «острое повреждение почек» более предпочтителен, чем его синонимы: *острый тубулярный некроз* и *острое повреждение канальцев*. ОПП клинически характеризуются резким снижением функции почки, а морфологически – признаками повреждения канальцев (но не всегда). Как правило, ОПП является самой частой причиной почечной недостаточности с быстрым снижением функции почек и выделения мочи (в течение 24 час объем мочи становится менее 400 мл/сут). Происходящие изменения могут быть обусловлены следующими причинами:

- *ишемией из-за снижения или прекращения кровотока*, например в результате поражения внутривисочечных сосудов при микроскопическом полиангиите, злокачественной гипертензии, микроангиопатиях и системных заболеваниях, связанных с тромбозом (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) или в результате снижения эффективного объема циркулирующей крови;
- *прямым токсическим повреждением канальцев* (лекарственными препаратами и контрастными веществами, миоглобином, гемоглобином, радиацией);
- *острым тубулоинтерстициальным нефритом*, в основном обусловленным реакцией гиперчувствительности на определенные лекарственные препараты;
- *обструкцией мочевыводящих путей* опухолью, гипертрофированной предстательной железой или кровяным сгустком (постренальное острое повреждение почек).

ОПП обуславливает ~ 50% случаев почечной недостаточности (остальные причины рассмотрены в других разделах этой главы). ОПП – обратимое поражение почек, развивающееся при многих патологических процессах (от тяжелой травмы до острого панкреатита).

В большинстве наблюдений нарушается кровоснабжение периферических органов, что обычно сопровождается гипотензией и шоком. Этот вид ОПП называют *ишемическим*.

Второй вид ОПП – *нефротоксический* – обусловлен широким спектром лекарственных препаратов, среди которых гентамицин и другие антибиотики, контрастные вещества, тяжелые металлы (например, ртуть), органические растворители (в частности, тетрахлорид углерода).

Возможно сочетание ишемического ОПП и нефротоксического ОПП, например при переливании несовместимых компонентов крови и других гемолитических нарушениях, вызывающих *гемоглобинурию*, и при мышечных повреждениях, приводящих к *миоглобинурии*. В результате этих нарушений формируются внутриканальцевые миоглобиновые и гемоглобиновые цилиндры с высоким содержанием железа, что приводит к нефротоксическому ОПП. ОПП имеет важное клиническое значение не только из-за высокой частоты, но и из-за полной обратимости процесса. От тактики лечения зависит исход заболевания: от полного выздоровления до летального исхода.

Патогенез. Основные компоненты ишемического и нефротоксического ОПП:

- *повреждения эпителия канальцев.* Эпителий канальцев особенно чувствителен к ишемии и токсическим воздействиям. Предрасположенность канальцев к токсическому повреждению обусловлена следующими факторами: большой площадью электрически заряженной реабсорбирующей поверхности канальцев, активной транспортной системой для ионов и органических кислот, высокой скоростью обмена веществ и потребления кислорода. Все эти факторы обеспечивают транспортную функцию и реабсорбцию, а также способность почек эффективно концентрировать мочу. Ишемия приводит к многим структурным и функциональным изменениям эпителия. *Структурные изменения* могут быть *обратимыми* (внутриклеточный отек, утрата щеточной каемки, потеря полярности, пузырение и отслоение клеток от базальной мембраны) и *необратимые* (некроз и апоптоз). Биохимически структурные изменения сопровождаются истощением запасов АТФ, внутриклеточным накоплением кальция, активацией протеаз (например, калпаина), приводящих к разрушению цитоскелета, активацией фосфолипаз, вызывающих повреждение клеточных мембран, генерацией АФК, активацией каспаз, индуцирующих апоптоз. Один из ранних обратимых признаков ишемии – потеря полярности клеток, обусловленная перемещением мембранных белков (например, $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$ -АТФазы) от базолатеральной поверхности клетки к просвету канальца, что нарушает транспорт ионов через мембрану клетки и увеличивает концентрацию натрия в дистальных канальцах. Это приводит к вазоконстрикции посредством тубулогломерулярной обратной связи. Кроме того, при ишемии эпителий канальцев экспрессирует цитокины (например, моноритарный хемоаттрактантный белок 1) и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1), которые активируют лейкоциты, участвующие в дальнейшем повреждении клеток. Через некоторое время поврежденные эпителиальные клетки отслаиваются от базальной мембраны, накапливаются в канальцах и обтурируют их просвет, вызывая повышение внутриканальцевого давления и снижение СКФ. Жидкость из поврежденных канальцев проникает в интерстиций, вызывая отек и повышая интерстициальное давление, что усугубляет повреждение канальцев;
- *нарушение кровотока.* Для ишемических повреждений почек также характерны гемодинамические нарушения, приводящие к снижению СКФ. Основным из них является *внутрипочечная вазоконстрикция*, которая снижает кровоток в клубочках и уменьшает оксигенацию функционально важных канальцев наружного слоя мозгового вещества (толстого восходящего канальца и прямого сегмента проксимального канальца нефрона). В вазоконстрикции участвуют несколько факторов, в т.ч. РААС, стимулируемая повышением концентрации натрия в эпителии дистальных канальцев посредством тубулогломерулярной обратной связи, и сублетальное повреждение эндотелия, приводящее к увеличению выделения сосудосуживающего эндотелина и снижению продукции вазодилаторов (оксида азота и простагландина 12). Кроме того, доказано прямое влияние на клубочки ишемии или токсинов, что снижает клубочковую ультрафильтрацию, вероятнее всего, из-за контракции мезангиальных клеток.

Очаговость некроза эпителия канальцев и сохранение целостности базальной мембраны вдоль многих сегментов канальцев нефрона позволяют некротизированным участкам структурно и функционально полностью восстановиться после устранения повреждающего фактора. Степень обратимости поврежденного эпителия зависит от его способности к пролиферации и дифференцировке. Регенерацию эпителия канальцев стимулируют многие факторы роста и цитокины, продуцируемые локально самим эпителием канальцев (*аутокринная стимуляция*) или клетками воспаления вблизи очагов некроза (*паракринная стимуляция*). Наиболее важными для регенерации эпителия канальцев являются эпидермальный фактор роста, TNF- α , инсулиноподобный фактор роста 1 и фактор роста гепатоцитов. Эти факторы роста изучают в качестве потенциальных лекарственных агентов для стимуляции регенерации эпителия при ОПП, однако клинические исследования пока не дали ожидаемых результатов.

Клинические признаки. Клинические проявления ОПП очень variabelны. В классических случаях наблюдают начальную стадию, развернутую стадию и стадию восстановления.

Начальная стадия продолжается ~ 36 час. При ишемическом ОПП первичны клинические проявления терапевтической, хирургической или акушерской патологии, которая стала причиной повреждения почек. Единственный признак поражения почек – незначительное снижение диуреза и увеличение уровня азотистых

шлаков. В этом случае олигурию можно объяснить преходящим снижением кровотока и СКФ.

Для развернутой стадии характерны стойкое снижение диуреза (до 40-400 мл/сут), водно-солевая перегрузка, повышение уровня азотистых шлаков, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и другие проявления уремии. Для преодоления олигурического криза необходимы контроль и коррекция водно-солевого баланса организма. В тяжелой ситуации нужен диализ.

Стадия восстановления характеризуется стойким увеличением диуреза до 3 л/сут. Из-за сохраняющегося повреждения канальцев с мочой теряется большое количество воды, натрия и калия. Основной клинической проблемой становится уже гипокалиемия, а не гиперкалиемия. На этой стадии заболевания пациенты особенно чувствительны к инфекции. Постепенно функция канальцев и способность почек концентрировать мочу восстанавливаются. В это время уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови начинают возвращаться к нормальным значениям. Легкие нарушения тубулярной функции почек могут сохраняться несколько месяцев, но большинство пациентов на этой стадии заболевания выздоравливают полностью.

Прогноз ОПП зависит от клинической картины. При нефротоксическом ОПП полное выздоровление наиболее вероятно при отсутствии серьезных токсических повреждений других органов, например печени или сердца. При современном поддерживающем лечении выздоравливают 95% пациентов из тех, которые выжили после начальной стадии заболевания. Однако при септическом шоке, тяжелых ожогах или других причинах полиорганной недостаточности летальность может превышать 50%.

В ~ 50% случаев ОПП олигурия не развивается, напротив, увеличивается объем мочи. Это так называемое *неолигурическое ОПП*, которое наблюдается особенно часто после воздействия нефротоксинов и характеризуется благоприятным клиническим течением.

Пиелонефрит и инфекция мочевыводящих путей

Пиелонефрит - одно из самых распространенных заболеваний почек, поражающее лоханку, канальцы и интерстиций. Выделяют две формы данного заболевания. *Острый пиелонефрит* имеет бактериальную природу, при котором поражение почек ассоциируется с инфекцией мочевыводящих путей. *Хронический пиелонефрит* - заболевание почек, в патогенезе которого основную роль играет бактериальная инфекция, однако участвуют и другие факторы, например везикоуретральный рефлюкс, обструкция мочевыводящих путей. Пиелонефрит - серьезное осложнение инфекций мочевыводящих путей, которые поражают мочевого пузыря, почки и их собирательную систему. Бактериальная инфекция нижних мочевыводящих путей может протекать бессимптомно (*бессимптомная бактериурия*) и в большинстве случаев локализуется только в мочевом пузыре, однако всегда может распространиться на почки.

Этиология и патогенез. Более 85% инфекций мочевыводящих путей вызваны грамотрицательными бактериями, обитающими в ЖКТ в норме, в основном *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* (в порядке убывания частоты). Инфицировать мочевыводящие пути и почки могут *S. faecalis*, также имеющие кишечное происхождение, а также стафилококки и другие бактерии или грибы. Таким образом, в большинстве случаев пиелонефрит является эндогенной инфекцией.

У иммунокомпрометированных пациентов, особенно после трансплантации органов, инфекция почек может быть вызвана вирусами, например полиомавирусом, цитомегаловирусом и аденовирусом.

Бактерии попадают в почки двумя путями: (1) через кровоток (гематогенная инфекция); (2) через нижние мочевыводящие пути (восходящая инфекция). *Гематогенная инфекция* наблюдается редко и является результатом попадания в почки микроорганизмов из отдаленных очагов при септицемии или инфекционном эндокардите. Гематогенная инфекция возникает преимущественно при обструкции мочевыводящих путей, у ослабленных пациентов и больных, получающих иммуносупрессивную терапию, и обусловлена в основном некишечными микроорганизмами (например, стафилококками, некоторыми грибами и вирусами). *Восходящая инфекция* - самая частая причина пиелонефрита. В норме мочевого пузыря и моча стерильны.

Для развития инфекции мочевыводящих путей необходим ряд условий:

- *колонизация дистального отдела уретры и преддверия влагалища (у женщин) бактериями группы кишечной палочки.* Колонизация обусловлена способностью бактерий к адгезии на эпителии слизистой оболочки уретры. Адгезию обеспечивают специфические молекулы - *адгезины*, расположенные на Р-фимбриях бактерий и взаимодействующие с рецепторами на поверхности уротелия. Например, с инфекцией ассоциируются адгезины, кодируемые геном, который контролирует пиелонефрит-ассоциированные пили (*rар*). Кроме того, некоторые типы фимбрий обуславливают тропизм к почке, персистирующую инфекцию или усиленную воспалительную реакцию;

- *проникновение микроорганизмов из уретры в мочевой пузырь при катетеризации или других инструментальных вмешательствах.* Длительная катетеризация значительно повышает риск инфицирования. У женщин риск инфицирования мочевыводящих путей намного выше, чем у мужчин, что обусловлено более короткой уретрой, отсутствием эндогенных антибактериальных веществ, содержащихся, например, у мужчин в секрете простаты, гормональными изменениями, в результате которых повышаются адгезивные свойства бактерий к слизистой оболочке, травмой уретры при половом акте или комбинацией этих факторов;
- *обструкция мочевыводящих путей и стаз мочи.* В норме бактерии, попадающие в мочевой пузырь, удаляются постоянно пульсирующим током мочи и антибактериальными механизмами. Однако обструкция мочевыводящих путей или неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению объема остаточной мочи, в которой попавшие в мочевой пузырь бактерии могут беспрепятственно размножаться, не подвергаясь удалению или разрушению. Так инфекции мочевыводящих путей часто развиваются при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, опухолях или камнях мочевыводящих путей, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, вызванной сахарным диабетом или травмой спинного мозга;
- *везикоуретральный рефлюкс.* В норме в месте соединения мочеточника с мочевым пузырем располагается везикоуретральный клапан, предотвращающий ретроградный пассаж мочи, особенно во время мочеиспускания, когда повышается внутрипузырное давление. Недостаточность этого клапана приводит к везикоуретральному рефлюксу, что позволяет инфекции распространиться из мочевого пузыря в мочеточник, а затем в почечную лоханку. Недостаточность везикоуретрального клапана, как правило, обусловлена врожденным отсутствием или укорочением интрамурального отдела мочеточника, поэтому мочеточник не сдавливается при мочеиспускании. Кроме того, инфекция мочевого пузыря сама по себе может вызвать или усилить везикоуретральный рефлюкс, особенно у детей (вероятно, в результате влияния на сократимость мочеточника бактериальных и воспалительных продуктов). Везикоуретральный рефлюкс выявляют у 1-2% здоровых детей. У взрослых приобретенный везикоуретральный рефлюкс может быть результатом атонии мочевого пузыря из-за повреждения спинного мозга. Последствия везикоуретрального рефлюкса сходны с последствиями обструкции мочевыводящих путей: в обоих случаях после мочеиспускания увеличивается объем остаточной мочи, что приводит к росту бактериальной флоры;
- *внутрипочечный рефлюкс.* Недостаточность везикоуретрального клапана и везикоуретральный рефлюкс могут стать причиной попадания инфицированной мочи в лоханку и паренхиму почки через открытые каналы верхушки сосочка почки, что называют *внутрипочечным рефлюксом*. Внутрипочечный рефлюкс наиболее часто происходит в верхнем и нижнем полюсах почки, где верхушки сосочков более плоские или вогнутые, а не выпуклые остроконечные, характерные для центральной зоны. Внутрипочечный рефлюкс можно диагностировать с помощью цистоуретрографии: в мочевой пузырь через уретру вводят контрастное вещество, снимок делают в момент мочеиспускания. Везикоуретральный рефлюкс выявляют у ~ 30% младенцев и детей, страдающих инфекцией мочевыводящих путей.

В отсутствие везикоуретрального рефлюкса инфекция обычно локализуется в мочевом пузыре и большинство пациентов с повторной или персистирующей бактериальной колонизацией мочевыводящих путей страдают *циститом* и *уретритом* (инфекцией нижних мочевыводящих путей), а не пиелонефритом.

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит – острое гнойное воспаление почки, вызываемое бактериями и иногда вирусами (например, полиомавирусом), попадающими в почку гематогенно при септицемии или восходящим путем при везикоуретральном рефлюксе.

Клинические признаки. Факторами развития острого пиелонефрита являются:

- *обструкция мочевыводящих путей* (врожденная или приобретенная);
- *инструментальные вмешательства на мочеиспускательном канале* (преимущественно катетеризация);
- *везикоуретральный рефлюкс*,
- *береметность.* У 4-6% беременных наблюдают бактериурию. При отсутствии лечения в 20-40% случаев наблюдается развернутая клиническая картина инфекции мочевыводящих путей; **• пол и возраст.** После первого года жизни (когда врожденные аномалии у лиц мужского пола уже становятся очевидными) и до 40 лет инфекции чаще развиваются у женщин. В более старшем возрасте увеличивается заболеваемость у мужчин, что связано с гиперплазией предстательной железы и инструментальными вмешательствами на мочеиспускательном канале;
- *предшествующие поражения почки*, обуславливающие внутрипочечное рубцевание и обструкцию;
- *сахарный диабет*, при котором повышается восприимчивость к инфекции, развивается нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и часто проводят инструментальные вмешательства;
- *иммуносупрессия и иммунодефицит.*

Острый пиелонефрит обычно манифестирует внезапно острой болью в области реберно-позвоночного угла и общими признаками инфекции – лихорадкой и недомоганием. Характерны признаки раздражения мочевого пузыря и уретры в виде дизурии и учащенного мочеиспускания. Моча содержит большое количество лейкоцитов (*пиурия*), являющихся дериватом воспалительного инфильтрата, но пиурия не позволяет отличить инфекцию верхних мочевыводящих путей от инфекции нижних мочевыводящих путей. Наличие лейкоцитарных цилиндров, обычно богатых нейтрофилами (гнойные цилиндры), указывает на вовлечение почек, т.к. цилиндры формируются только в канальцах. Для точной диагностики инфекции необходим количественный посев мочи.

Для неосложненного острого пиелонефрита свойственно благоприятное течение. Симптомы обычно исчезают через несколько дней после назначения соответствующей антибактериальной терапии. Однако бактерии в моче могут персистировать, возможны рецидивы инфекции с новыми серотипами E. coli или с другими микроорганизмами. При наличии неустраненной обструкции мочевыводящих путей, сахарного диабета и иммунодефицита острый пиелонефрит протекает тяжелее, с повторными эпизодами септицемии. Присоединение папиллярного некроза может привести к ОПП.

Причиной острого пиелонефрита в пересаженной почке чаще всего является полиомавирус. Латентное носительство этого вируса широко распространено в общей популяции, но иммуносупрессия реципиента в 1-5% случаев может привести к активации латентной инфекции, развитию нефропатии и недостаточности трансплантата почки. Такой вариант пиелонефрита в настоящее время называют полиомавирусной нефропатией. Для нее характерно поражение вирусом ядер клеток эпителия канальцев, приводящее к увеличению размеров ядра и формированию внутриядерных включений (цитопатическое действие вируса). Обнаружить внутриядерные включения можно при световой микроскопии, а кристаллоподобную решетку, состоящую из вирионов, – при электронной микроскопии. Терапия направлена на уменьшение иммуносупрессии.

Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит – это заболевание, при котором хроническое тубулоинтерстициальное воспаление и рубцевание поражают чашечки и лоханки. Повреждение чашечно-лоханочного аппарата – важнейшее проявление заболеваний, вызываемых различными этиологическими агентами и приводящих к хронической болезни почек (чашечки не поражаются только при анальгетической нефропатии).

Хронический пиелонефрит – признак терминальной стадии хронической болезни почек. До того как стали выявлять рефлюкс, хронический пиелонефрит диагностировали только у 10-20% больных в отделениях трансплантации почки или диализа. Хронический пиелонефрит остается причиной поражения почек у детей с тяжелой патологией нижних мочевыводящих путей.

Хронический пиелонефрит можно разделить на две формы: рефлюксный хронический пиелонефрит и обструктивный хронический пиелонефрит.

Рефлюксный хронический пиелонефрит. Самая частая причина хронического пиелонефрита с рубцеванием почки – рефлюксная нефропатия. Рефлюксная нефропатия обычно проявляется в раннем детстве из-за присутствия инфекции мочевыводящих путей и врожденных везикоуретрального и внутривидеочечного рефлюксов. Рефлюксы могут быть односторонними и двухсторонними, что приводит соответственно к поражению одной или обеих почек с развитием склероза, атрофии и хронической болезни почек. Везикоуретральный рефлюкс при выраженной обструкции может стать причиной поражения почки без инфицирования (так называемый *асептический рефлюкс*).

Обструктивный хронический пиелонефрит. Ранее уже было отмечено, что обструкция мочевыводящих путей предрасполагает к развитию почечной инфекции. Рецидивирующая инфекция на фоне диффузных или локальных обструктивных изменений приводит к повторным воспалениям и рубцеванию почки (клиническая картина обструктивного хронического пиелонефрита). В этих условиях обструкция ведет к атрофии паренхимы, и в конечном итоге иногда трудно отличить последствия инфекции от изменений, обусловленных обструкцией. Заболевание может быть двухсторонним, например при синдроме заднего уретрального клапана (аномалии, которая без лечения приведет к почечной недостаточности), или односторонним (например, при камне в мочеточнике или его односторонней обструктивной аномалии).

Клинические признаки. Обструктивный хронический пиелонефрит может начинаться бессимптомно или проявляться развернутой клинической картиной рецидивирующего острого пиелонефрита (боль в спине, лихорадка, часто пиурия и бактериурия). В большинстве случаев рефлюксный хронический пиелонефрит начинается без явной симптоматики, поэтому его обнаруживают относительно поздно в связи с постепенным развитием почечной недостаточности и гипертензии, выявляя главным образом во время диспансеризации пиурию и бактериурию. Рефлюксную нефропатию часто обнаруживают у детей с гипертензией при поиске причины ее развития. Из-за нарушения функции канальцев, особенно их способности концентрировать мочу, развиваются полиурия и никтурия. При радиографическом исследовании отмечают асимметричное сморщивание почек с характерными грубыми

рубцами, уплощением и деформацией чашечек. Может наблюдаться значительная бактериурия, но на поздних стадиях заболевания она часто отсутствует.

Несмотря на слабовыраженную протеинурию при хроническом пиелонефрите у некоторых больных с рубцеванием почек через несколько лет развивается ФГС с выраженной протеинурией, в основном на уровне значений при нефротическом синдроме. При этом часто отсутствует инфекция или везикоуретральный рефлюкс. ФГС и протеинурия являются неблагоприятными прогностическими признаками (увеличивается вероятность наступления терминальной стадии хронической болезни почек). Как уже обсуждалось ранее, ФГС может быть следствием адаптивного механизма в ответ на снижение объема почечной паренхимы при формировании пиелонефритических рубцов (*аблационная нефропатия*).

5. Вопросы по теме занятия

1. Расстройства экскреторной функции почек. Нарушения реабсорбции, секреции, фильтрации

1) Эпителий канальцев особенно чувствителен к ишемии и токсическим воздействиям. Предрасположенность канальцев к токсическому повреждению обусловлена следующими факторами: большой площадью электрически заряженной реабсорбирующей поверхности канальцев, активной транспортной системой для ионов и органических кислот, высокой скоростью обмена веществ и потребления кислорода. Все эти факторы обеспечивают транспортную функцию и реабсорбцию, а также способность почек эффективно концентрировать мочу. Ишемия приводит к многим структурным и функциональным изменениям эпителия. Структурные изменения могут быть обратимыми (внутриклеточный отек, утрата щеточной каемки, потеря полярности, пузырение и отслоение клеток от базальной мембраны) и необратимые (некроз и апоптоз). Биохимически структурные изменения сопровождаются истощением запасов АТФ, внутриклеточным накоплением кальция, активацией протеаз (например, калпаина), приводящих к разрушению цитоскелета, активацией фосфолипаз, вызывающих повреждение клеточных мембран, генерацией АФК, активацией каспаз, индуцирующих апоптоз. Один из ранних обратимых признаков ишемии – потеря полярности клеток, обусловленная перемещением мембранных белков (например, $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$ -АТФазы) от базолатеральной поверхности клетки к просвету канальца, что нарушает транспорт ионов через мембрану клетки и увеличивает концентрацию натрия в дистальных канальцах. Это приводит к вазоконстрикции посредством тубулогломерулярной обратной связи. Кроме того, при ишемии эпителий канальцев экспрессирует цитокины (например, моноритарный хемоаттрактантный белок 1) и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1), которые активируют лейкоциты, участвующие в дальнейшем повреждении клеток. Через некоторое время поврежденные эпителиальные клетки отслаиваются от базальной мембраны, накапливаются в канальцах и обтурируют их просвет, вызывая повышение внутриканальцевого давления и снижение СКФ. Жидкость из поврежденных канальцев проникает в интерстиций, вызывая отек и повышая интерстициальное давление, что усугубляет повреждение канальцев;

2. Типовые формы патологии почек: общая характеристика, виды, их взаимосвязь.

1) Гломерулярные болезни – одна из основных проблем нефрологии, а хронический гломерулонефрит – наиболее распространенная причина почечной недостаточности. Повреждение клубочков обусловлено множеством факторов и сопутствует многим системным болезням. Патология клубочков часто сопровождается системными аутоиммунными заболеваниями (например, СКВ), сосудистые нарушения (например, гипертензия), метаболические расстройства (например, сахарный диабет) и некоторые врожденные заболевания (например, болезнь Фабри). Для обозначения этой группы заболеваний используют термин «вторичный гломерулонефрит», чтобы отличить их от первичного гломерулонефрита, при котором почки либо единственный, либо преимущественно пораженный орган, и от первичной гломерулопатии, при которой отсутствует воспалительный инфильтрат. Несмотря на различия в терминологии, клинические и морфологические проявления первичных и вторичных гломерулонефритов могут быть одинаковыми.;

3. Нефритический синдром. Острый и хронический гломерулонефриты. Этиология, патогенез.

1) Определенные заболевания почек с повреждением клубочков почти всегда сопровождаются нефротическим синдромом. Развитие этого синдрома могут обуславливать многие гломерулопатии, рассмотренные в этой главе. Перед описанием основных заболеваний, ассоциированных с нефротическим синдромом, кратко остановимся на его патофизиологии и причинах. Патофизиология. Признаки нефротического синдрома: • массивная протеинурия – потеря белка в количестве 3,5 г/сут или более (у детей этот показатель меньше); • гипоальбуминемия – уровень альбумина в плазме менее 3 г/дл; • генерализованные отеки; • гиперлипидемия и липидурия.;

4. Этиология и патогенез пиелонефритов.

1) Пиелонефрит – одно из самых распространенных заболеваний почек, поражающее лоханку, канальцы и интерстиций. Выделяют две формы данного заболевания. Острый пиелонефрит имеет бактериальную природу, при котором поражение почек ассоциируется с инфекцией мочевыводящих путей. Хронический пиелонефрит – заболевание почек, в патогенезе которого основную роль играет бактериальная инфекция, однако участвуют и другие факторы, например везикоуретральный рефлюкс, обструкция мочевыводящих путей. Пиелонефрит – серьезное осложнение инфекций мочевыводящих путей, которые поражают мочевой пузырь, почки и их собирательную систему. Бактериальная инфекция нижних мочевыводящих путей может протекать бессимптомно (бессимптомная бактериурия) и в большинстве случаев локализуется только в мочевом пузыре,

однако всегда может распространиться на почки. Этиология и патогенез. Более 85% инфекций мочевыводящих путей вызваны грамотрицательными бактериями, обитающими в ЖКТ в норме, в основном *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* (в порядке убывания частоты). Инфицировать мочевыводящие пути и почки могут *S. faecalis*, также имеющие кишечное происхождение, а также стафилококки и другие бактерии или грибы. Таким образом, в большинстве случаев пиелонефрит является эндогенной инфекцией.;

5. Характеристика симптомокомплекса нефротического синдрома. Основные проявления.

1) Определенные заболевания почек с повреждением клубочков почти всегда сопровождаются нефротическим синдромом. Развитие этого синдрома могут обуславливать многие гломерулопатии, рассмотренные в этой главе. Перед описанием основных заболеваний, ассоциированных с нефротическим синдромом, коротко остановимся на его патофизиологии и причинах. Патофизиология. Признаки нефротического синдрома: • массивная протеинурия – потеря белка в количестве 3,5 г/сут или более (у детей этот показатель меньше); • гипоальбуминемия – уровень альбумина в плазме менее 3 г/дл; • генерализованные отеки; • гиперлипидемия и липидурия. Эти проявления нефротического синдрома тесно связаны друг с другом. Пусковым фактором является повреждение стенки капилляров клубочка, что приводит к повышению проницаемости капилляров для белков плазмы. Стенка капилляра клубочка с ее эндотелием, БМК и висцеральными эпителиальными клетками является электромеханическим фильтрационным барьером, через который в норме проходит только плазма. Нарушение фильтрационной функции, обусловленное как структурными, так и физико-химическими изменениями, сопровождается увеличением выхода белков из плазмы в мочевое пространство, приводя к массивной протеинурии. Из-за значительной протеинурии в связи с превышением синтетических возможностей печени развивается гипоальбуминемия и меняется отношение альбумин/глобулин в сыворотке крови. Усугубляет гипоальбуминемия увеличение катаболизма фильтрующегося в почках альбумина. Генерализованные отеки, в свою очередь, являются следствием снижения коллоидноосмотического давления крови, приводящего к накоплению жидкости в мягких тканях. При этом происходит задержка натрия и воды в организме, что усиливает отеки. По-видимому, это связано с несколькими факторами: (1) компенсаторной секрецией альдостерона в ответ на увеличение секреции ренина из-за гиповолемии; (2) стимуляцией симпатической нервной системы; (3) снижением секреции предсердного натрийуретического пептида. Отеки наиболее выражены в периорбитальных областях, на ягодицах и нижних конечностях. При надавливании на отечные участки остается характерное вдавление. Отеки могут быть массивными и сопровождаться плевральным выпотом и асцитом. При протеинурии происходит потеря преимущественно альбумина, хотя при некоторых заболеваниях также возможна экскреция глобулина. Соотношение низкой высокомолекулярных белков в моче в разных случаях нефротического синдрома – показатель селективности протеинурии. При высокоселективной протеинурии в моче присутствуют низкомолекулярные белки (альбумин – 70 кДа, трансферрин – 76 кДа), при низкоселективной протеинурии помимо низкомолекулярных белков присутствуют также высокомолекулярные белки (например, глобулины).;

6. Этиология, патогенез, стадии развития острого повреждения почек.

1) Термин «острое повреждение почек» более предпочтителен, чем его синонимы: острый тубулярный некроз и острое повреждение канальцев. ОПП клинически характеризуются резким снижением функции почки, а морфологически – признаками повреждения канальцев (но не всегда). Как правило, ОПП является самой частой причиной почечной недостаточности с быстрым снижением функции почек и выделения мочи (в течение 24 час объем мочи становится менее 400 мл/сут). Происходящие изменения могут быть обусловлены следующими причинами: • ишемией из-за снижения или прекращения кровотока, например в результате поражения внутривисцеральных сосудов при микроскопическом полиангиите, злокачественной гипертензии, микроангиопатиях и системных заболеваниях, связанных с тромбозом (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) или в результате снижения эффективного объема циркулирующей крови; • прямым токсическим повреждением канальцев (лекарственными препаратами и контрастными веществами, миоглобином, гемоглобином, радиацией); • острым тубулоинтерстициальным нефритом, в основном обусловленным реакцией гиперчувствительности на определенные лекарственные препараты; • обструкцией мочевыводящих путей опухолью, гипертрофированной предстательной железой или кровяным сгустком (постренальное острое повреждение почек).;

7. Этиология, патогенез, стадии развития хронической болезни почек.

1) Хронический гломерулонефрит лучше всего рассматривать в контексте терминальной стадии повреждения клубочков в исходе некоторых специфических гломерулярных заболеваний. Большинство этих заболеваний описано в этой главе ранее. Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит у детей редко переходит в хроническую форму, у взрослых это происходит чаще. Если пациенты с БПГН выживают после острой стадии этой болезни, то процесс обычно переходит в хронический гломерулонефрит. Мембранозная нефропатия, МПГН, нефропатия IgA и ФСГС могут завершиться хронической почечной недостаточностью. При этом у некоторых пациентов хронический гломерулонефрит парадоксальным образом развивается без предшествующей острой стадии. Хронический гломерулонефрит также может стать исходом относительно бессимптомного гломерулонефрита или других гломерулопатий, которые приводят к уремии. Ясно, что количество таких необъяснимых случаев во многом зависит от возможности выполнения биопсии почек на начальной стадии заболевания.;

8. Гиперазотемия, уремический синдром. Характеристика, звенья патогенеза, проявления. Почечная кома.

1) Клинические проявления ОПП очень вариабельны. В классических случаях наблюдают начальную стадию, развернутую стадию и стадию восстановления. Начальная стадия продолжается ~ 36 час. При ишемическом ОПП первичны клинические проявления терапевтической, хирургической или акушерской патологии, которая стала причиной повреждения почек. Единственный признак поражения почек - незначительное снижение диуреза и увеличение уровня азотистых шлаков. В этом случае олигурию можно объяснить преходящим снижением кровотока и СКФ. Для развернутой стадии характерны стойкое снижение диуреза (до 40-400 мл/сут), водно-солевая перегрузка, повышение уровня азотистых шлаков, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и другие проявления уремии. Для преодоления олигурического криза необходимы контроль и коррекция водно-солевого баланса организма. В тяжелой ситуации нужен диализ. Стадия восстановления характеризуется стойким увеличением диуреза до 3 л/сут. Из-за сохраняющегося повреждения канальцев с мочой теряется большое количество воды, натрия и калия. Основной клинической проблемой становится уже гипокалиемия, а не гиперкалиемия. На этой стадии заболевания пациенты особенно чувствительны к инфекции. Постепенно функция канальцев и способность почек концентрировать мочу восстанавливаются. В это время уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови начинают возвращаться к нормальным значениям. Легкие нарушения тубулярной функции почек могут сохраняться несколько месяцев, но большинство пациентов на этой стадии заболевания выздоравливают полностью. Прогноз ОПП зависит от клинической картины. При нефротоксическом ОПП полное выздоровление наиболее вероятно при отсутствии серьезных токсических повреждений других органов, например печени или сердца. При современном поддерживающем лечении выздоравливают 95% пациентов из тех, которые выжили после начальной стадии заболевания. Однако при септическом шоке, тяжелых ожогах или других причинах полиорганной недостаточности летальность может превышать 50%. В ~ 50% случаев ОПП олигурия не развивается, напротив, увеличивается объем мочи. Это так называемое неолигурическое ОПП, которое наблюдается особенно часто после воздействия нефротоксинов и характеризуется благоприятным клиническим течением.;

9. Нефролитиаз. Этиология, механизмы развития, проявления и последствия.

1) Образованию конкрементов способствуют: 1) уменьшение концентрации в моче, во-первых, так называемых солюбилизаторов (веществ, поддерживающих соли мочи в растворенном состоянии — мочевины, креатинин, цитраты), во-вторых, ингибиторов кристаллизации солей (неорганический пирофосфат) и, в-третьих, комплексообразователей (ионов Mg, цитратов); 2) увеличение содержания в моче так называемых «нуклеаторов», веществ, инициирующих кристаллизацию солей в моче (коллаген, эластин, мукопротеины, сульфаниламиды); 3) сдвиги pH мочи (при pH около 5 образуются в основном ураты; при pH >7 — фосфаты кальция, фосфорно-кислый аммиак); 4) повышение в моче содержания камнеобразующих солей (кальциевых); 5) затруднение оттока мочи. Механизм образования камней объясняется двумя теориями: кристаллизационной и коллоидной. Согласно первой, образование камней начинается с процесса кристаллизации солей, в ходе которой в состав камня включаются и органические компоненты (фибрин, коллаген, клеточный детрит). Другая гласит, что вначале образуется органическая матрица, на которой уже впоследствии кристаллизуются соли.;

10. Общие проявления расстройств функций почек (нефрогенные синдромы). Изменение параметров крови и мочи при патологии почек.

1) Клинические проявления гломерулярных болезней можно объединить в 5 крупных гломерулярных синдромов. Поскольку повреждения клубочков часто связаны с системными заболеваниями (сахарным диабетом, амилоидозом, СКВ, васкулитами), необходимо исключать их у каждого пациента с нарушениями функции клубочков. Многие клинические проявления обусловлены нарушением конкретных морфологических компонентов клубочка, в связи с чем приводим ключевые анатомические структуры, повреждаемые при заболеваниях. Клубочек состоит из анастомозирующей сети капилляров, выстланных фенестрированным эндотелием, окруженным двумя слоями эпителия. Висцеральный слой эпителия является частью стенки капилляров, он отделен от эндотелия базальной мембраной. Parietalный слой эпителия, расположенный на капсуле Боумена, выстилает мочевое пространство, в которое собирается первичная моча.;

6. Тестовые задания по теме с эталонами ответов

1. КАКОЙ ФАКТОР ОБУСЛОВЛИВАЕТ РАЗВИТИЕ УРО- И НЕФРОЛИТИАЗА:

- 1) уменьшение содержания в моче солюбилизаторов;
- 2) увеличение содержания в моче солюбилизаторов;
- 3) уменьшение концентрации солей в моче;
- 4) гипопротейнемия;
- 5) полиурия;

2. КАК МОЖЕТ ИЗМЕНЯТЬСЯ ДИУРЕЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ (СИНДРОМЕ КОННА):

- 1) увеличен на ранней стадии, уменьшен на поздней стадии;
- 2) уменьшен на ранней стадии, увеличен на поздней стадии;
- 3) увеличен в любой стадии;
- 4) уменьшен в любой стадии;

3. НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ ОСТРОГО ДИФфуЗНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) микобактерии туберкулёза;
- 2) стафилококки;

- 3) стрептококки;
 - 4) грибы;
 - 5) паразиты;
4. ПОЛИУРИЯ – ЭТО:
- 1) увеличение суточного количества мочи;
 - 2) изменение ритма мочеотделения;
 - 3) изменение количества мочи и ритма мочеотделения;
 - 4) учащенное мочеиспускание;
5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ИММУННЫМ НЕФРОПАТИЯМ:
- 1) гломерулонефриты;
 - 2) поликистозная дегенерация почек;
 - 3) мочекаменная болезнь;
 - 4) пиелонефриты;
 - 5) пороки развития почек;

7. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов

1. Больной Б., 16 лет, доставлен в больницу в крайне тяжелом шоковом состоянии, развившемся в результате травмы, полученной в автомобильной катастрофе. АД 80/60 мм.рт.ст. Суточное количество мочи 80 мл, в моче белок 0,66 г/л (норма 0,01 г/л в сутки), относительная плотность мочи 1,029. В биохимическом анализе крови: остаточный азот 120 ммоль/л (норма 89-142 ммоль/л), мочевины крови – 35 ммоль/л (норма 0,55-2,22 ммоль/л).

Вопрос 1: Какой патологический процесс можно предположить в данном случае, причины?;

Вопрос 2: Патогенез острого повреждения почек (ОПП)?;

Вопрос 3: Каковы механизмы развития гиперазотемии у больного?;

- 1) Шоковая почка. Преренальная форма ОПП. Главная причина преренальной ОПП являются шок, массивная кровопотеря, обуславливающие развитие выраженной ишемии почек.;
 - 2) Главное звено патогенеза – нарушение почечного кровотока, сопровождающееся значительным снижением клубочковой фильтрации. При этом важны: критическое падение почечного кровотока, вазоконстрикция почечных артериол как реакция на артериальную гипотонию, микротромбозы и агрегация ФЭК в микрососудах почки. В происхождении артериальной констрикции существенная роль принадлежит серотонину, простагландинам и катехоламинам.;
 - 3) Резкое снижение количества функционирующих нефронов приводит к накоплению продуктов азотистого обмена в кровеносном русле, таких как мочевины, остаточный азот и др. Помимо этого, произошел повышенный распад белков в результате травмы мягких тканей, и выход в кровеносное русло.;
2. Вы участковый врач. Больной М., 45 лет, вызвал вас на дом и предъявил следующие жалобы: в течение последнего месяца его беспокоят сильные головные боли и кожный зуд, боли в области желудка, тошнота, рвота и жидкий стул. Из анамнеза известно, что 25 лет страдает пиелонефритом. Объективно: на коже рук, грудной клетки видна петехиальная сыпь и признаки расчесов, кожа сухая, у корней волос беловатая пыль, изо рта запах аммиака. В области сердца выслушивается шум трения перикарда, шумное дыхание Куссмауля. Живот болезненный при пальпации по ходу толстого кишечника и в эпигастриальной области.

Вопрос 1: Какая типовая форма патологии почек имеет место у больного? Назовите стадии данного процесса, и в какой стадии находится больной?;

Вопрос 2: Этиологические факторы данной патологии (классификация).;

Вопрос 3: В чем заключается сердечно-сосудистый синдром этой патологии?;

Вопрос 4: Чем объясняется зуд кожи, диспепсические расстройства?;

- 1) Хроническая болезнь почек. Выделяют 3 стадии: I – латентная, отсутствие клинических симптомов; II – компенсированная, полиурическая, II В-интермитирующая, декомпенсация основной почечной функции, III – терминальная, или уремии. В данном случае у пациента ХПН, стадия уремии.;
- 2) ХБП – это неизбежный исход многих хронических заболеваний почек, представляющий собой синдром, развивающийся как результат прогрессирующей гибели и уменьшения количества функционирующих нефронов. Причины ХБП подразделяют на преренальные (хроническая артериальная гипертензия, медленно прогрессирующий стеноз почечной артерии), ренальные (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты), и постренальные (длительная обструкция мочевыводящих путей). В данном случае причиной послужил хронический пиелонефрит. Постепенно уменьшается количество действующих нефронов, что отражает прогрессирующее замещение клубочков соединительной тканью, атрофию канальцев и отсутствие регенерации.;
- 3) В стадию уремии происходит аутоинтоксикация организма продуктами обмена веществ, в норме выводимыми почками, характерно выделение азотистых продуктов через слизистые и серозные оболочки органов. Развиваются уремические миокардиты и перикардиты, возникновение уремического перикардита происходит в финальной стадии уремии, появление шума трения перикарда называют «похоронным шумом». Уремия приводит к нарушению работы Na-K-насоса. Это приводит к тому, что в крови повышается калий (в крови натрий остаётся постоянным), внутри клеток – наоборот, накапливается натрий и снижается калий. Гиперкалиемия – одно из самых опасных осложнений ХБП. При высокой гиперкалиемии (более 7 ммоль/л) мышечные и нервные клетки теряют способность к возбудимости, что ведёт к параличам, поражению ЦНС,

нарушениям ритма вплоть до остановки сердца.;

4) Кожа при ХБП серо-землистой окраски в результате накопления урохрома, кроме того, больных часто беспокоит зуд, как результат накопления избытка мочевины. Иногда, особенно на лице, кожа бывает как бы припудрена беловатым порошком (хлориды, кристаллы мочевины и мочевой кислоты). Уремия значительно влияет на работу желудочно-кишечного тракта. Уремический язвенный стоматит и гастроэнтерит и, как следствие, поносы, являются косвенными результатами высокой концентрации мочевины в слюне и желудочном соке. Бактериальная уреазы расщепляет мочевины до аммиака, который вызывает повреждение слизистой оболочки.;

3. К врачу обратился больной И., 40 лет, с жалобами на тупые, ноющие боли в поясничной области справа, на головную боль, слабость, частое мочеиспускание, озноб, повышение температуры тела до 38°C. Объективно: при осмотре полости рта выявлены множественные кариозные полости. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, заметна пастозность лица, симптом Пастернацкого справа положительный. АД повышено, левая граница сердца увеличена. Лабораторные данные: моча мутная, с хлопьями, реакция щелочная, уд. вес 1013. Лейкоцитурия. Проба по Нечипоренко: лейкоцитов - 3000 (N до 2000), эритроцитов - 1100 (N до 1000). Общее количество мочи 3000 мл.

Вопрос 1: Сделайте заключение о патологическом процессе у больного.;

Вопрос 2: Объясните механизм развития данной патологии.;

Вопрос 3: Проявления нарушений экскреторной функции почки при данной патологии.;

Вопрос 4: Пути проникновения инфекции в почки, какой путь инфицирования предполагается у пациента?;

1) Острый правосторонний пиелонефрит - неспецифическое инфекционное воспаление слизистой лоханок, чашечек и паренхимы почек.;

2) Проникновение инфекции в почки возможно нисходящим (гематогенным и лимфогенным) либо восходящим (урогенным) путем. В механизме проникновения инфекции из лоханок в почечную ткань важным предрасполагающим фактором являются нарушения уродинамики и уростаз. Затруднения в оттоке мочи создает благоприятные условия для внедрения и размножения микробов, способствует продвижению их к лоханке, повышению в ней давления мочи и приводит к развитию пиелоренальных рефлюксов, которые облегчают проникновение инфекции в венозную и лимфатическую системы почек. При этом вначале отмечается воспаление слизистой оболочки чашечек, лоханок, а также интерстициальной ткани почек. Далее воспаление распространяется на эпителий канальцев и клубочки, что в итоге приводит к нарушению механизмов фильтрации и реабсорбции.;

3) Присутствуют изменения показателей диуреза - полиурия; изменения состава мочи: лейкоцитурия, единичные эритроциты, а также изменение pH, мутность мочи говорят о наличии активного воспалительного процесса.;

4) Проникновение инфекции в почки возможно нисходящим (гематогенным и лимфогенным) либо восходящим (урогенным) путем. В данном случае, скорее всего источником инфекции послужили кариозные зубы, при этом распространение инфекции произошло гематогенным путем.;

4. К врачу обратился пациент П., 32 лет, с жалобами на общую слабость, боли в поясничной области, тошноту, жажду, сухость во рту, отеки, редкое мочеиспускание и малое количество мочи, выделяемое за сутки. Заболевание началось остро, 5 дней назад. В анамнезе частые ангины, 2 недели назад перенес отит. Объективно : отеки в области лица, стоп, голеней. Кожные покровы сухие, бледные, волосы тусклые, ломкие. АД 165/105 мм.рт.ст. , левая граница сердца увеличена. Биохимический анализ крови: гипопротейнемия- 30 г/л (N - 60-80), гиперхолестеринемия -13 ммоль/л (N - 3-6 ммоль/л), уровень креатина 0,3 ммоль/л (N - 0,088-0,18), мочевины 28 ммоль/л (N - 14,2-28). Высокое содержание антистрептолизина O в плазме крови. ОАМ: Общее количество мочи 600 мл, плотность 1,040, белок 5 г/л глюкоза-нет. В анализе мочи по Нечипоренко цилиндры 300, эритроцитов 2000 (N до 1000), лейкоцитов 2200 (N до 2000), отмечается наличие почечного эпителия.

Вопрос 1: Предположительная патология, синдромы характерные для данной патологии.;

Вопрос 2: Как подтвердить инфекционную этиологию данной патологии?;

Вопрос 3: Патогенез ее развития.;

1) Острый диффузный гломерулонефрит, вызванный стрептококком (Антистрептолизин в крови). У пациента имеются признаки нефритического синдрома. Гиперстенурия указывает на сохранение функции канальцев. Олигурия, протеинурия, гематурия, артериальная гипертензия и азотемия свидетельствуют о повреждении клубочков. По видимому, это острый процесс (при хронической почечной недостаточности происходит повреждение всех отделов нефрона).;

2) Причиной ОДГ чаще всего является бета-гемолитический стрептококк, что подтверждается тем, что возникновению нефрита предшествует какая-либо стрептококковая инфекция (ангина), выявление в крови антител к стрептококковым экзоферментам (антистрептолизин O).;

3) Антитела, образующиеся против стрептококка, взаимодействуют не только с ним, но и с белками базальных мембран клубочков почек. Это обуславливает повреждение белков и других компонентов мембран, которые становятся аутоантигенами. Кроме того, образуются иммунные комплексы, вследствие связывания антител с внепочечными антигенами (при участии компонента C3), эти комплексы осаждаются на базальных мембранах клубочковых капилляров, вызывают микротромбоз, микронекроз в клубочках. Также нарушается гемодинамика, микроциркуляция, что приводит к повышению внутрисосудистой свертываемости в клубочковых капиллярах, и последующей обтурации их просвета.;

8. Рекомендованная литература по теме занятия

- обязательная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- дополнительная:

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 624 с. : ил. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 792 с. : ил. - Текст : электронный.

[Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану](#) : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер ; ред.-пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - Москва : Логосфера, 2016. - 616 с. - Текст : электронный.

Литвицкий, П. Ф. [Патофизиология](#) : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 864 с. : ил. - Текст : электронный.

- электронные ресурсы:

The European Society of Pathology (<https://www.esp-pathology.org>)