



**Міністерство освіти і науки України
ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**Факультет ветеринарної медицини
Кафедра фізіології та біохімії тварин**

**І. О. Жукова, О.С. Кочевенко, О.М. Бобрицька,
Л.А. Водоп'янова, Ю.О. Моїсеєнко**

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

КУРС ЛЕКЦІЙ

**для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти денної
форми навчання за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»**

Харків 2025



Міністерство освіти і науки України
ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Факультет ветеринарної медицини
Кафедра фізіології та біохімії тварин

**І.О. Жукова, О.С. Кочевенко, О.М. Бобрицька, Л.А. Водоп'янова,
Ю.О. Моїсеєнко**

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

Курс лекцій

для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти денної форми
навчання за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»

Затверджено
Рішенням Науково-
методичної комісії
факультету ветеринарної
медицини ДБТУ
Протокол № 7
Від 19 березня 2025 р.

Харків

2025

УДК 612-092 (075.8)

ББК 52.5я73

П20

Схвалено на засіданні кафедри фізіології та біохімії тварин ДБТУ
Протокол № 11 від 10.03.2025 р.

Рецензенти:

Р.В. Северин – к.вет.н., доцент, завідувачка кафедри епізоотології та мікробіології Державного біотехнологічного університету

О.В.Маценко – к.вет.н., завідувачка кафедри внутрішніх хвороб і клінічної діагностики тварин Державного біотехнологічного університету

П20 Патологічна фізіологія : курс лекцій для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти денної форми навчання за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» / І. О. Жукова, О.С. Кочевенко, О.М. Бобрицька, Л.А. Водоп'янова Ю.О. Моїсеєнко – Електрон. дані. – Х. : ДБТУ, 2025. – 230 с.

Курс лекцій з дисципліни «Патологічна фізіологія» складений згідно програми навчальної дисципліни. У роботі в короткій, доступній формі розглянуто питання етіології, патогенезу та симптомів типових патологічних процесів і захворювань у тварин. Вивчення дисципліни формує узагальнені уявлення про закономірності виникнення, розвитку та кінця порушень життєдіяльності організму на різних його рівнях. Значну увагу приділено формуванню лікарського мислення, вміння аналізувати і застосовувати знання для правильної постановки діагнозу і призначення ефективного лікування. Призначено для підготовки фахівців у вищих аграрних навчальних закладах III–IV рівнів акредитації за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина».

УДК 612-092 (075.8)

Відповідальний за випуск: І.О. Жукова, доктор ветеринарних наук, професор кафедри фізіології та біохімії тварин

© І. О. Жукова, І.О. О.С. Кочевенко,
О.М. Бобрицька, Л.А. Водоп'янова,
© ДБТУ, 2025

Зміст

Лекція 1: Вступ у патофізіологію	5
Лекція 2: Загальне вчення про хворобу (нозологія).....	17
Лекція 3: Загальна етіологія і патогенез	26
Лекція 4: Реактивність та її роль в патології.	38
Лекція 5: Патологія імунної реактивності	54
Лекція 6: Патофізіологія периферичного кровообігу та мікроциркуляції ..	78
Лекція 7: Патофізіологія запалення.....	99
Лекція 8: Патофізіологія теплової регуляції. Гарячка	136
Лекція 9: Патологічна фізіологія тканинного росту	159
Лекція 10: Патофізіологія водно-електролітного обміну та порушення кисотно-лужної рівноваги в організмі. набряки.	182
Лекція 11. Порушення обміну речовин. Патофізіологія білкового обміну	207
Лекція 12 Порушення обміну речовин. Патофізіологія обміну ліпідів і вуглеводів.....	213
Рекомендована література	229

ЛЕКЦІЯ № 1

Тема: ВСТУП У ПАТОФІЗІОЛОГІЮ

План

1. Предмет і завдання патологічної фізіології.
2. Роль патофізіології у підготовці лікаря ветеринарної медицини. З'вязок патофізіології з іншими біологічними науками
3. Методи патологічної фізіології.
4. Короткий історичний нарис розвитку науки.

1. Предмет і завдання патологічної фізіології

Патологічна фізіологія — це наука, що вивчає загальні закономірності виникнення, розвитку та завершення різних форм патологій.

Термін «патологічна фізіологія» вперше застосував у XVII столітті Й. Варандес.

У різних країнах цю область знань називають по-різному. Назва «*патофізіологія*» розповсюджена у країнах СНГ та Східної Європи.

У франкомовних країнах є кафедри і лабораторії «*фізіопатології*».

У англomовному світі аналогічні функції і системі освіти виконує курс *загальної патології*.

Об'єктом вивчення патологічної фізіології є загально-патологічні процеси і інші патологічні явища, що супроводжують хворобу. Наприклад, запалення, судинні реакції, гарячка, порушення процесів у тканинах, порушення реактивності тощо.

У лікаря при зустрічі з хворою твариною виникає запитання: чому розвинулася та чи інша хвороба чи патологічний процес, тобто де причина і

які умови, що привели до цього? Знайти причину необхідно для правильного підходу до профілактики й лікування хвороби. Питання дуже складне і являє собою суть *загальної етіології* – вчення про причини й умови виникнення і розвитку патологій.

Друге запитання: як діє ця причина, який механізм виникнення і розвитку даної патології? Якщо етіологія відповідає на запитання, чому виникла хвороба, то розділ патофізіології, що відповідає на запитання, як розвивається хвороба, називається «*Загальний патогенез*». Такі питання патогенезу, як співвідношення функцій регулюючих та виконуючих систем, зміна провідних ланок хвороби, кільцеві зв'язки патологічного характеру («вадні кола») та деякі інші займають центральне місце в патофізіології як науці та навчальній дисципліні. Третє запитання, яке постає перед лікарем: який результат дії причини, тобто в чому полягає конкретне вираження патології: видужання, ускладнення, затягування хвороби чи смерть?

2. Роль патофізіології у підготовці лікаря ветеринарної медицини.

Зв'язок патофізіології з іншими біологічними науками

Патофізіологія – це фундаментальна наука, яка формує лікарське мислення і є основою для низки клінічних дисциплін. Її задача навчити майбутнього лікаря виявляти загальні причини захворювань тварин, аналізувати причинно-наслідкові відносини у генезі будь-якої патології, спираючись на знання загальнопатологічних закономірностей, розробляти науково обґрунтовану тактику лікування і профілактики хвороб.

Наука базується на даних гістології, анатомії, біохімії, фізіології, які дають розуміння про нормальну структуру і функціональну активність здорової тварини і, в свою чергу слугує основою для ряду клінічних дисциплін (клінічна діагностика, внутрішні хвороби, епізоотологія, хірургія

акушерство, паразитологія і ін.), які вивчають у подальшому. Це свого роду місток між доклінічними і клінічними дисциплінами.

Зрозуміло, що для опанування цією дисципліною потрібні базові знання з попередніх дисциплін, і перед усім, з *фізіології тварин*. Це пояснюється тим, що в організмі хворої тварини діють ті ж самі регуляторні механізми, що і в організмі здорової тварини, але діють вони якісно змінені.

Таким чином, в підготовці лікаря ветеринарної медицини патологічна фізіологія посідає провідне місце.

Говорячи про значення фізіології в підготовці лікаря фізіолог І.П. Павлов говорив студентам: «Не будете знати фізіології будете знахарями, фельдшерами, ким завгодно, тільки не лікарями»; ще в більшій мірі це стосується патологічної фізіології».

Курс патологічної фізіології складається з трьох частин:

- нозології,
- типових патологічних процесів і
- патофізіології органів і систем.

Нозологія (*nosos* – хвороба, *logos* – поняття, наука) – це загальне вчення про хворобу. В цьому розділі розглядаються загальні причини хвороб (етіологія), механізм їх розвитку (патогенез), вплив хвороботворних чинників зовнішнього і внутрішнього середовища на організм тварин, роль реактивності, конституції, віку, статі тварин та ін. у виникненні і розвитку хвороби, а також її закінчення (саногенез, танатогенез)

В розділі «Типові патологічні процеси» вивчаються патологічні явища, які є найбільш характерними, притаманними більшості хвороб, тобто

типовими або стереотипними. Це – запалення, гарячка, порушення клітини, місцевого кровообігу, тканинного росту, обміну речовин та ін.

Третя частина курсу «Патофізіологія органів і систем» розглядаються захворювання окремих функціональних систем і органів з позицій тих патологічних процесів, які були розглянуті в перших двох розділах. У цій частині розглянуті загальні закономірності розладу системи крові, кровообігу, дихання, травлення, функціонування окремих органів (печінка, нирки, підшлункова залоза, ендокринна і нервової регуляція).

2. Методи патологічної фізіології

Патологічна фізіологія є наукою експериментальною. Моделюючи у дослідах на лабораторних і сільськогосподарських тваринах типові патологічні процеси (запалення, гарячку, гіпо- і гіпертермію та ін.) та окремі хвороби (променеви, опікову та ін.), дослідники виявляють закономірності розвитку тої чи іншої патології з моменту взаємодії етіологічного фактору з організмом до закінчення. З допомогою експерименту можна встановити взаємозв'язок між вогнищем порушення і функціональним станом різних органів, систем органів і цілого організму.

Експериментальний метод є гострий і хронічний.

- Метод гострого експерименту вивчає зміни функцій окремих тканин, органів і їх систем після дії того чи іншого патогену, він дає швидкі результати, але має ряд недоліків такі як смерть тварини або пошкодження тканин чи органів при операції;

- Метод хронічного експерименту більш поширений, оскільки при ньому хірургічне втручання мінімальне, або відсутнє і зміни, які виявляють, значно правдивіше і об'єктивніше. З допомогою хронічного досліджу вивчають структурні і функціональні зсуви з урахуванням взаємовідносин з

зовнішнім середовищем від початку контакту з патогеном і до завершення. Це – моделювання і вивчення бластомогенезу, накладання фістул, вживлення електродів, чипів та ін.;

- Метод ізольованих органів. Часто цей метод використовується при дослідженні печінки, нирок, серця, вим'я і деяких інших органів. Певний недолік цього методу полягає в тому, що ізольований орган позбавлений зв'язку із центральною нервовою та ендокринними системами, що не може відбивати в повній мірі зміни, які відбуваються в ушкодженому органі;

- Метод моделювання патологічних процесів. При цьому методі штучно створюється і досліджується та чи інша патологія. Наприклад, запальний процес, рановий процес, гарячка, тромбоз, емболія, інфаркти та інші некротичні процеси, утворення пухлин та ін. Деякий недолік цього методу – це те, що при природному виникненні патології, вона може перебігати дещо інакше, ніж штучно створена;

- Метод клінічного спостереження. Досліджується патологія, яка виникла природним шляхом, наприклад, рани, різні форми запального процесу: абсцеси, флегмони, переломи, контузії тощо.

- Біофізичні методи. Дякуючи сучасним біофізичним приладам дослідники мають можливість реєструвати багато функцій організму здорової і хворої тварини без оперативного втручання. У лабораторіях і клініках все ширше застосовують такі методи, як реєстрація біотоків (електрокардіографія, енцефалографія, електрогастрографія), ультразвукове обстеження, теплобачення, радіотелеметрія. Останній метод особливо перспективний. Мініатюрний датчики, які реагують на фізичні (тиск, біотоки) або хімічні (рН) показники, розміщують на поверхню тіла тварини або вводять у порожнину (шлунково-кишковий тракт). Сигнали про функціональний стан органів передаються на радіоприймальний устрій та фіксуються.

- Біохімічні методи для експериментальної патофізіології мають особливу цінність. З допомогою сучасних пристроїв – автоматизованих біохімічних аналізаторів вчені виявляють у біологічних рідинах вміст і активність багатьох хімічних речовин (білки, жири, вуглеводи, ферменти, гормони та ін.).

- Імунологічні методи. Розробка цих методів пов'язана з активним вивченням імунної системи здорових і хворих тварин.

- Еволюційний метод. З часів І. І. Мечникова еволюційний метод або метод порівняльної патології, залишається актуальним. Формування таких патологічних процесів, як запалення, гарячка, а також імунних реакцій на антиген невід'ємно від еволюції високоорганізованих тварин і людини. Виживають ті особини, захисні механізми яких забезпечують боротьбу з мікросвітом, компенсацію пошкоджень структур і функцій. Здатність боротися за існування в умовах природного відбору і передавати її у спадок проявляється у представників сучасного тваринного світу у вигляді типових патологічних процесів (наприклад – запалення, гарячка, пухлини тощо).

Патологічна фізіологія користується і самими сучасними методами: електроенцефалографія, електроутерографія (запис біоелектричних сигналів матки), електрогастрографія (запис біоелектричних сигналів шлунка), а також радіометричними і телеметричними методами.

Історія формування патологічної фізіології

Виникнення патофізіології було зумовлене всім ходом розвитку медичної науки. Умовно можна виділити 3 стадії (чи періоди) в розвитку медичної науки: перша стадія – період нерозчленованої науки; друга стадія — диференціація і третя стадія — інтеграція наук.

Відомо, що біля витоків наукової медицини стоїть давньогрецький вчений, лікар Гіппократ (приблизно 460-370 рр. до н. е.), який дав визначення єдиної медицини. В епоху Відродження почалася диференціація медичних наук, яка продовжувалася до XIX ст., коли процес диференціації наукового знання особливо поглибився. Наука зазнала детального поділу на різноманітні галузі. Можна виділити два основні принципи, що покладені в основу диференціації медичних наук: функціональний і проблемний. У свою

чергу, медичні науки, що були виділені на основі функціонального принципу, формувалися згідно з:

- ієрархією рівнів організації життя: субклітинного, клітинного, тканинного, органного, організменного, популяційного;
- методами діагностики, лікування й профілактики захворювання (терапія, хірургія і гігієна);
- особливостями причинного фактора (медична мікробіологія, інфекційні хвороби).

Патофізіологія, як наука, утворилась близько 100 років назад, але людству знадобилось багато віків, щоб привести накопичені знання до якоїсь системи.

Найбільш історично важливими етапами розвитку патології вважають:

- онтологічну;
- гуморальну;
- солідарну;
- клітинну;
- сучасну.

1. Онтологічна теорія виникла у ті часи, коли людина усі явища природи та зміни у ній пояснювала втручанням добрих або злих сутностей (ontos – сутність). Життя і здоров'я визначались перебуванням у тілі здорової душі, а хвороба – вселенням злих духів, а лікування зводилось до вигнання їх із організму.

2. Грецький лікар Гіппократ (близько 460-370 до н.е.) створив "**гуморальну**" теорію розвитку хвороби, яка полягає в тому, що виникнення хвороби є наслідком неправильним змішання 4 рідин (дискразія). Гіппократ вважав, що тіло людини і тварин складається з чотирьох рідин: крові, жовтої жовчі, чорної жовчі і слизу. Від

співвідношення цих рідин залежить характер, норов, поведінка, а при порушенні співвідношення між ними виникає хвороба.

- кров (sanguis);
- жовта жовч (chole);
- чорна жовч (melancholia);
- слиз (phlegma).

Все це виходило від існуючого у той час представлення, що усі тіла у природі є поєднанням 4 стихій:

- вогню (червона гаряча кров);
- вода (холодний слиз);
- земля (жовта жовч);
- повітря (чорна жовч).

У нормі рідини змішуватись не можуть, але за патології можна відмітити те, як впливає на організм жовч при різних процесах, які супроводжуються іктеричним синдромом (жовтяницями).

Виходячи із характеру рідин, була визначена і різниця у характерах людей у залежності від переважання тої чи іншої рідини (сангвінік, холерик, меланхолік і флегматик).

Хоча з точки зору сучасності, ця теорія наївна, разом з тим вона була прогресивною для свого часу, тому що матеріальна. Деякі її положення справедливі і сьогодні та не відкидаються наукою. Добре відомо, що за численних захворювань порушується склад крові, кількісні її зміни, порушуються властивості інших рідин: жовчі, травних соків, лімфи, ліквору, тканинної рідини. Глибокі дослідження цих рідин при різних захворюваннях використовуються для діагностики, для оцінки характеру перебігу хвороби і її лікування.

3. У ту ж епоху виник атомістичний світогляд філософа Демокрита, який вчив, що усі предмети складаються із дрібних частинок – атомів і створив свою теорію виникнення хвороби – **солідарну** (solidus – щільний) або атомістичну. Суть цієї теорії полягає у тому, що організм є результатом сполучення рухливих «солідумів» або атомів, які постійно стикаються. Різниця між здоровим і хворим організмом полягає в тому, що у ньому змінюється співвідношення і відстань між твердими частинками. Простір між ними стає або більшим, або меншим і разом з цим щільність тіла або збільшується, або зменшується. Відповідно розроблялось і лікування (тепло, холод та ін.) для нормального розташування атомів.

Хоча такі погляди на хворобу є також недосконалими, але й вони базувались на матеріальному принципі. Сьогодні ця теорія дещо може пояснити морфологічне походження хвороб. Доведено, що всяка хвороба супроводжується певними морфологічними порушеннями органів і тканин, в тому числі, на клітинному, субклітинному і молекулярному рівнях. Отже і «солідарна» теорія походження хвороб має під собою певні підстави.

4. Римський лікар, хірург і письменник Клавдій Гален (129-201 н.е.) (Galenus — спокійний), якого можна назвати творцем етіології як науки, оскільки він систематизував учення про причини хвороб свого часу шляхом поєднання попереднього досвіду людства. Он розділив хвороботворні фактори на *ingesta* (наносні), *circumfusa* (тверді, механічні), *excreta* (рідкі), ті, що викликають ріст та ін. Він вперше вказав, що хвороба розвивається від впливу причинних факторів на відповідний стан організму хворого. Внутрішні хвороботворні фактори Гален називав тими, що готують організм для розвитку хвороби. Гален розділяв хвороби на зовнішні і внутрішні, а їх причини — на причини безпосередньої і віддаленої дії. Він показав, що анатомія і фізіологія є основою наукової діагностики, лікування і

профілактики. Її теорія проіснувала до 17-18 століття. Цей час – початок розвитку технологій, механізації засобів виробництва і в цей час з'явилося представлення про механічну будову тіла людини і тварин.

5. Бельгійський лікар Андрій Везаліс є засновником анатомії (розтин і точне описання тіла і органів людини). Англійський лікар Вільям Гарвей є засновником фізіології і ембріології. Він відкрив і описав кровообіг. Італійський лікар Мальпігі Марчелло – є одним із засновників мікроскопічної анатомії. Він відкрив капілярний кровообіг, описав мікроскопічну будову деяких органів і систем і це було початком гістології.

На початку 17 століття у патології виникло 2 течії:

- іатрофізичне (от греч. *iatros* – лікар);
- іатрохімічне

Іатрофізики намагались пояснити усі фізіологічні і патологічні явища на основі законів механіки (фізики), а іатрохіміки – на основі хімії. Хвороби ж є результатом порушення хімічної рівноваги і ставили задачу пошуку хімічних засобів їх лікування.

У цей час італійський вчений Джованні Морган'ї ввів вчення під назвою *органопатологія*. Він описав зміни органів за хвороби (видимі), що було дуже важливо для розвитку точної діагностики хвороб і їх лікування і саме він є засновником патологічної анатомії.

6. Наступним етапом розвитку науки було відкриття клітини Шлейденом і Шванном, а через 18 років у 1858 році була надрукована знаменита книга Рудольфа Вірхова «Целюлярна патологія» і з'явилась нова теорія походження хвороб – целюлярна (клітинна) (целюля – клітина).

Сутність цієї теорії полягає у тому, що усі патологічні процеси пов'язані із змінами у будові клітин. Целюлярна теорія і донині має велике значення, хоча і не позбавлена ряду недоліків. Основні положення цієї теорії наступні:

- хвороба завжди є наслідком змін клітин, порушенням їх життєдіяльності;
- уся патологія є патологією клітини, ніякого самодовільного утворення клітини з неорганізованої маси не відбувається. Клітина утворюється тільки від клітини (*Omnis cellulae cellula* – клітина тільки від клітини);
- хвороба – завжди процес місцевий;
- хвороба не являє собою нічого принципово відмінне від здоров'я.

З одного боку теорія дала багато для пояснення механізму розвитку деяких хвороб і недоліком її є неправильне уявлення, що усяка хвороба пов'язана тільки із місцевими змінами у окремих органах та недооцінювалась роль нервової та гуморальної систем

8. Значення нервової системи було оцінено пізніше, коли була сформована теорія **нервізму** (Сеченов, Боткін, Павлов), родоначальником якої є французький вчений Клод Бернар, який підняв значення патофізіологічного експерименту, дав товчок до вивчення механізму гомеостазу, але його роботи стосувались тільки вегетативних функцій.

Для того, щоб побудувати неврогенну теорію потрібно мати не тільки уявлення про те, як нервова система регулює внутрішнє середовище, але і як організм реагує на вплив зовнішнього середовища. Цю роботу створив Павлов І.П. Еволюційний або порівняльний метод у експериментальну патологію ввів І. І. Мечников.

9. Сучасна теорія патології. Головні положення:

Сучасний підхід до розуміння хвороби, при проведенні лікування зобов'язує лікаря враховувати загальний стан організму, стан центральної нервової та гуморальної систем, стан природної резистентності і при необхідності впливати на них різними засобами.

Абсолютно місцевих хвороб не буває. Сучасне уявлення про хворобу – це поєднання місцевого і загального, з переважним впливом першого чи другого.

Підсумовуючи розглянуті теорії походження хвороб, слід відзначити, що всі вони внесли певні відомості щодо хвороб.

Разом з тим, жодна з них сама по собі не дає вичерпних знань про походження хвороб, а лише доповнює їх.

Сучасне розуміння хвороби базується на тому, що під час хвороби в організмі відбуваються гуморальні зміни (наприклад, з боку крові), морфологічні зміни з боку клітин, органел, хромосом, на молекулярному рівні та зміни з боку центральної нервової системи, факторів природного захисту (імунітет, саногенез, фагоцитоз) і, в цілому, на фоні дії зовнішнього середовища.

Таке розуміння хвороби озброює лікаря необхідністю всебічного обстеження тварин, досліджувати всі його системи і застосовувати комплексне лікування і в тому числі таке, що стимулює нервові процеси, фактори природної резистентності. Саме такий підхід до хворої тварин має на увазі принцип лікувати хвору тварину, а не хворобу.

ЛЕКЦІЯ № 2

Тема: ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ.

План

1. Поняття про здоров'я, хворобу, смерть.
2. Визначення усіх форм патології.
3. Визначення хвороб і принципи їх класифікації.
4. Поняття про профілактику.
5. Закінчення хвороб

Норма – це адекватність біологічної системи за сукупності фізичних, хімічних і функціональних параметрів у звичайних умовах і за навантаження. Це категорія відносна, тобто оптимально для індивіду у визначений момент і у конкретній ситуації (приклад: реакція на високу або низьку температуру, дефіцит кисню).

1. Поняття про здоров'я

Здоров'я – відносно стійка форма життєдіяльності, яка забезпечує, оптимальні механізми пристосування до умов довкілля і які дозволяють мати функціональний резерв, який використовується для її зміни, тобто це життя мінімально обмежене у своїй свободі і організм здоровий, коли має можливість включити на ту або іншу ситуацію програму адаптації.

Здоровою можна вважати тварину, яка дає оптимальну кількість очікуваної продукції у відповідь на створені їй природою або людиною умов існування.

Кожен з цих основних критеріїв здоров'я має своє тлумачення і пояснення.

Важливо також усвідомити, що здоров'я тварини забезпечується відповідними адаптаційно-компенсаторними, захисно-пристосовними реакціями організму в умовах зовнішнього середовища яке постійно

змінюється. Захисно-пристосовні реакції, в свою чергу, забезпечуються відповідним станом центральної нервової системи і нейрогуморальних механізмів.

Адаптаційно-компенсаторні реакції включають два самостійних поняття: адаптацію і компенсацію.

Адаптація – це властивість організму перебудовувати свої функції і поведінку у відповідь на зміни навколишнього середовища, не виходячи за рамки гомеостазу.

Компенсація – це мобілізація процесів, спрямованих на покриття втраченої функції органу чи системи за рахунок перебудови функції інших органів і систем.

2. Поняття про патологію та її форми.

Вивчення патології, її закономірностей передбачає повсякденно застосовувати такі ключові слова-категорії, як патологічна реакція, патологічний процес, патологічний стан.

З цими поняттями слід чітко розібратися.

Реактивність – це здатність всього живого відповідати на подразнення середовища певними діями, рухами, зміною обміну речовин тощо.

Фізіологічна реактивність, чи реакція – це адекватна відповідь організму на подразнення середовища із збереженням гомеостазу (приклади: дія температури, механічних, хімічних факторів).

Патологічна реакція – це неадекватна відповідь організму на дію подразників. Наприклад, надмірно сильна реакція (гіперергія) при алергіях, або ж занадто слабка реакція на дію подразника (гіпоергія) – під час зимової сплячки, у виснажених організмів, при гіпокальціємії (післяродовому парезі) та ін.

Патологічний процес – динамічне патологічне явище, яке розвивається і характеризується все новими проявами. Типовими патологічними процесами є запалення, гарячка, порушення метаболізму. Так, запалення починається з пошкодження (альтерації), далі іде судинна реакція (розширення судин), потім ексудація, проліферація. Лихоманка (гарячка) розпочинається з підйому температури, її стояння, зниження, а крім того, характеризується ще й досить суттєвими змінами у тканинах і в організмі. Прикладом патологічного процесу є дистрофія, атрофія, гіпертрофія, некробіоз, некроз.

Патологічний стан – стійке порушення функції органу, обумовлене, як правило, стійкими морфологічними змінами. Тривалий патологічний процес (хронічний) дуже часто завершується переходом у патологічний стан. Наприклад, ендокардити у свиней при бешисі, у ВРХ при туберкульозі або ящурі переходять з часом у патологічний стан – недостатність клапанного апарату. Хронічний мастит (стереотипний патологічний процес) при відсутності лікування переходить у патологічний стан – розріст сполучної тканини (фіброматоз або склероз), яка заміщає паренхіму – індурація доли вим'я, кам'яниста матка при хронічному ендометриті, цироз печінки при хронічному гепатиті і ін.

3. Хвороба. Класифікація хвороб.

Що таке «здоров'я» було вже визначено. А що ж таке «хвороба» і які її ознаки, критерії?

Хвороба – це якісно новий стан організму переважно захисно-приспосовного характеру, викликаний дією хвороботворних етіологічних чинників і який характеризується наступними ознаками:

1. Функція і морфологія не відповідають один одному;
2. Організм не здатний підтримувати свій гомеостаз;

3.Тварина не здатна підтримувати адекватні зв'язки із зовнішнім середовищем;

4. Тварина не здатна реалізувати свій генетичний потенціал щодо розмноження і продуктивності (виконання роботи).

Дуже важливо розібратися із класифікацією хвороб. Оскільки за цим ховаються причини хвороби, витікає патогенез, а далі діагностика і лікування

Розрізняють наступні види хвороб:

- заразні (інфекційні і паразитарні). Інфекційні викликаються бактеріями, вірусами, хламідіями, рикетсіями, мікоплазмами, нижчими грибами (мікози), пріонами. Паразитарні (інвазійні) – ендо і ектопаразитами;
- внутрішні (незаразні хвороби);
- за анатомічним принципом: хвороби органів дихання, кровообігу, травлення тощо;
- за віком: хвороби молодняка; старечі хвороби;
- за статевою ознакою: гінекологічні хвороби (самок), андрологія (хвороби статевого апарату самців);
- за видовою ознакою: хвороби коней, ВРХ, свиней, курей, гусей хутрових звірів та ін.;
- за патогенезом: алергічні хвороби, шок, пухлини.

Види перебігу хвороби та періоди хвороби.

Знання видів перебігу хвороби та періодів хвороби має значення для оцінки стану хворої тварини і призначення ефективного лікування.

Розрізняють наступні види перебігу хвороби:

1. Блискавичний – розвивається протягом кількох годин: сибірка, «біла бешиха», гостра тимпанія рубця;
2. Гострий перебіг – до 3 тижнів;
3. Підгострий – до 5-6 тижнів;
4. Хронічний – більше 6 тижнів;

Патогенетична оцінка перерахованих видів перебігу хвороби полягає в тому, що під час гострого перебігу в більшій мірі активізуються захисно-компенсаторні механізми організму. За інфекційних хвороб при гострому перебігу підвищується чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів і підвищується ефективність лікування.

Але є і протилежна сторона: при блискавичному перебігу потрібна невідкладна допомога, при гострому, в певній мірі, також.

При хронічному перебігу хвороби лікування значно ускладнюється. Захисні механізми ослаблюються, стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів підвищується. Часто хронічний перебіг переходить у патологічний стан.

В розвитку хвороби розрізняють також декілька періодів, що також важливо знати для своєчасного лікування хворої тварини.

Розрізняють такі періоди розвитку хвороби:

- латентний період;
- продромальний період;
- період яскраво виражених ознак;
- закінчення хвороби.

Латентний період – це прихований період розвитку хвороби. Для інфекційних хвороб він іменується інкубаційним. При латентному періоді клінічні ознаки хвороби відсутні, а деякі зміни в організмі можна виявити лише при лабораторних дослідженнях.

Продромальний період – це період передвісників хвороби, перші її ознаки. Як правило, вони є неспецифічними і поставити по них діагноз важко. Це погіршення, або відсутність апетиту, пригнічення, незначне підвищення температури. Такі ознаки бувають при багатьох хворобах. Це

утруднює постановку діагнозу хвороби. Допомогти цьому можуть лабораторні дослідження крові, сечі та інших секретів.

Період яскраво виражених ознак хвороби (клінічний). Це найбільш характерний період в розвитку хвороби. З'являються специфічні ознаки хвороби, що дозволяє поставити діагноз. Наприклад, поява еритем (червоних плям на шкірі) при бешисі у свиней, кашель, виділення мокротиння при пневмонії, хрипи, поява білка в сечі при ураженні нирок, ксерофтальмія при гіпо- і авітамінозі А, пронос при диспепсії тощо. Серед характерних ознак цього періоду є найхарактерніші, головні – патогномонічні.

Закінчення хвороби може бути різним, а саме:

- повне одужання;
- неповне одужання;
- перехід у патологічний стан;
- рецидив;
- ремісія;
- термінальний стан;
- смерть.

Перші три форми завершення хвороби зрозумілі. Про патологічний стан вже мова раніше йшла.

Рецидив – це повернення хвороби після неповного її виліковування. Частіше це стосується інфекційних хвороб і, в певній мірі – внутрішніх. Лікар повинен намагатись не допустити рецидиву.

Ремісія – це тривалий період відсутності клінічних ознак хвороби, хоча сама хвороба, як така, не зникла. Ремісія буває при діабеті, лейкозі та інших хворобах пухлинної природи.

Термінальний стан (терміналії – закінчення) – це стан між життям і смертю.

Смерть. Припинення життєдіяльності іменується смертю.

Танатологія (від дав.-гр. θάνατος - смерть і дав.-гр. λόγος - вчення) — розділ теоретичної і практичної медицини, що вивчає стан організму в кінцевій стадії патологічного процесу, динаміку і механізми вмирання, безпосередні причини смерті, клінічні, біохімічні і морфологічні прояви поступового припинення життєдіяльності організму.

Термін «танатологія» в використання медичною і біологічною науками був введений з пропозиції І. І. Мечникова. При витоках танатології стояли видатні учені М.Ф. Л. Біша, Клод Бернар, Рудольф Вірхов, І. І. Мечников та ін., що поклали початок вивченню смерті як закономірного завершення життя.

На початку минулого століття танатологію було прийнято ділити на загальну, яка вивчала статику і динаміку смерті, морфологічні і патофункціональні зміни, постмортальні явища, взаємодію трупа з навколишнім середовищем, техніку судово-медичного або патологоанатомічного дослідження трупа, і конкретну, яка розглядала види смерті, основні і безпосередні причини смерті при тих чи інших захворюваннях або станах і їх діагностику на трупі. Двадцяте століття з його бурхливим науково-технічним прогресом внесло істотні зміни до наших уявлень про смерть.

Термінальні стани можуть спричинятися різними причинами: шоком, інфарктом міокарда, великою крововтратою, закупоркою дихальних шляхів або асфіксією, електротравмою, утопленням тощо. У термінальному стані виділяють три фази, або стадії: преагональний стан; агонія; клінічна смерть.

У **преагональному стані** знижується артеріальний тиск, пульс різко прискорюється та стає ниткоподібним, на периферичних артеріях (променевій) — не визначається. Дихання поверхове, утруднене, шкірні покриви синювато-блідого кольору, покриті холодним потом.

Преагонія триває від кількох годин до декількох днів. За цей час стан постраждалого ще погіршується й закінчується термінальною паузою, яка триває до хвилини. Постраждалий непритомніє, артеріальний тиск і пульс не визначаються; зупиняється дихання.

Під час **агонії** у постраждалого мобілізуються всі резервні можливості організму, внаслідок чого відновлюється м'язовий тонус і рефлексі, з'являється зовнішнє дихання (безладне, з участю допоміжної мускулатури). Над магістральними артеріями пальпується пульс, може відновлюватись тонус судин — систолічний артеріальний тиск зростає. Однак цей процес нетривалий і через 20-40 с настає клінічна смерть.

Клінічна смерть — короточасна перехідна стадія між життям та смертю, її тривалість 3-6 хвилин. У цей короточасний період ще можливо відновити життєві функції за допомогою реанімації. Пізніше настають незворотні зміни у тканинах та клінічна смерть переходить у біологічну, справжню.

Основні ознаки клінічної смерті:

1. Відсутність самостійного дихання,
2. Відсутність пульсації над магістральними артеріями (сонною та стегною).
3. Зміна забарвлення шкіри (мертвотно-сіра чи синюшна),
4. Відсутність притомності, рефлексів та втрата м'язового тону.

Важливим фактором, що впливає на тривалість клінічної смерті є температура навколишнього середовища. За раптової зупинки серця клінічна смерть в умовах нормотермії триває до 5 хв, при від'ємних температурах — до 10 хв і довше.

Біологічна смерть виникає внаслідок незворотних змін в організмі насамперед в ЦНС, повернення до життя неможливе.

Ознаки біологічної смерті:

1. Висихання рогівки — поява «оселедцевого» блиску.
2. Залишкова деформація зіниці після обережного стиску очного яблука пальцями (синдром «котяче око»).
3. Поява трупних плям на шкірі (унаслідок стікання крові в нижні ділянки трупа — синюшно-багрового кольору).
4. Трупне залякання (нерухомість частин тіла).

З історичних часів людина намагалася повернути життя помираючому. Перші згадки про оживлення потонулого за допомогою штучного дихання трапляються в найдавнішому письмі. Однак тільки у другій половині двадцятого століття виникла наука — *реаніматологія*. Її завдання — вивчення механізму процесів, які відбуваються в організмі в момент помирання (термінальний стан) і на цій основі — розробка та застосування методів боротьби зі смертю.

Реанімація (лат. re — приставка, яка означає відновлення, повторність + лат. animator — той, що дає життя) — сукупність заходів з оживлення організму, який знаходиться у стані клінічної смерті, відновлення різко порушених або втрачених життєво важливих функцій системи.

Граничний стан між життям і смертю, за якого необхідно проводити реанімацію в медичній практиці носить назву *термінальний стан* і реанімаційні заходи направлені на виведенні пацієнта із нього.

Електрична дефібриляція є основним реанімаційним заходом. Її мета відновлення скоротливої діяльності шлуночків серця і виведення хворого із стану клінічної смерті. Суть дефібриляції полягає у тому, що після зупинки серця, до появи перших ознак біологічної смерті на організм діють потужним одиночним імпульсом струму, який має на міокард збуджуючий вплив. За рахунок цього серце знову починає битися. Успіх процедури залежить від стану хворого і від того, скільки часу пройшло після повної зупинки серця.

ЛЕКЦІЯ 3

ЗАГАЛЬНА ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

План

1. Уявлення про етіологію хвороб.
2. Причини, умови виникнення та розвитку хвороб.
3. Патогенез – основна сутність і основний зміст патологічної фізіології.
4. Пошкодження та його роль в патогенезі.
5. Роль нервово-рефлекторних і нейрогуморальних механізмів в розвитку хвороби.
6. Захисно-присосовні процеси при пошкодженнях.
7. Шляхи поширення хвороботворних агентів в організмі.

1. Уявлення про етіологію хвороб.

Слово «етіологія» означає вчення про причину (від грец. *aitia* – причина, *logos* – розум, вчення). У давнині це слово означало також вчення про хвороби взагалі (Гален). У сучасному розумінні етіологія – вчення про причини та умови виникнення і розвитку хвороб. Перше питання, яке виникає при стиканні з хворобою, стосується її причини. Знайти причину означало б знайти і правильний шлях до профілактики та лікування хвороби. Однак це питання здається надто важким і тому етіологія відноситься до «найменш розроблених розділів медицини» .

Питання про причину хвороби вирішується завжди у відповідності з рівнем розвитку науки та світосприйняття вченого. Якщо прослідкувати за розвитком етіології як розділу науки, що вивчає причини хвороби, можна чітко бачити, як стикаються два світосприйняття: ідеалістичне та матеріалістичне. Див. лекцію 1.

Положення різко змінилося у кінці 19 ст., коли були знайдені збудники багатьох інфекційних захворювань. З Луї Пастером почалась триумфальна хода бактеріології. Здавалося, що не тільки сказ чи туберкульоз, проказа чи холера, але й всі інші хвороби мають свого збудника. У той час пануючою

думкою була та, що кожна хвороба має одну єдину причину, тобто попадання бактерій в організм. Цей погляд, отримав у подальшому назву **монокаузалізму** (грец. Monos - єдиний, один + лат. Causalis - причинний), досить довго панував в медицині та, здавалося б, підкріплювався з кожним відкриттям нового виду бактерій. Однак швидко стало зрозуміло, що відкриття все нових та нових мікробів не вирішує проблеми етіології. Перш за все, далеко не всяка хвороба викликається бактеріями. Більшість хвороб має незаразну етіологію. Крім того, було встановлено, що наявність мікробів в організмі також ще не викликає хворобу. В організмі протягом довгого часу можуть знаходитись збудники інфекції, а організм залишається здоровим (бацилоносії). При розтині трупів людей, які померли не від туберкульозу, а від інших захворювань, виявляють, що у багатьох з них (до 95 %) є первинний афект. Це наслідок того, що вони колись були інфіковані туберкульозною паличкою, хоча за життя явних ознак туберкульозу не було. Далі було виявлено, що при зараженні групи людей одним і тим самим видом патогенних мікробів реакція їх нерідко різна: одні з них хворіють у сильній формі, інші – у слабкій формі, а треті – не хворіють взагалі. Ці факти сколихнули, здавалося б, надто стійку концепцію монокаузалізму, який цілком не враховував взаємодії хвороботворного фактора та організму, мінливості першого та величезних захисно-приспосувальних можливостей другого, виходив з формально-логічного положення: «організм + мікроб = хвороба». Коли ж слабкість цього положення стала очевидною, стали говорити про кризу етіології, про непотрібність причинності взагалі. У цей важкий для патології період у ній стала розповсюджуватися інша доктрина ідеалістичного характеру відома під назвою **кондиціоналізму**

Кондиціоналізм являє собою напрям у патології (етіології), який виник на початку 20 ст. Його загальні положення викладені у книгах Макс Ферворна (1907) і Девіда Пауля фон Ганземана (1912) та полягає у

наступному. Поняття про механічну причинність, як і казуальне мислення взагалі, стало догмою, що пережила себе. Істинно науковий аналіз полягає не в пошуках причин хвороби, а у розгляді усієї сукупності умов, у яких ця хвороба проявилась. Усі умови рівні та необхідні. Кондиціоналізм заперечує об'єктивне існування законів природи та стверджує, що закономірність народжується суб'єктивною діяльністю людського пізнання.

Методологічною основою кондиціоналізму є *махізм*. Ернст Мах стверджував, що матерії як об'єктивної реальності не існує. Ферфорн говорив, що причин хвороб немає та пошуки їх безплідні. Вони виникають з первісних фаз людського мислення та є свідками про низький його рівень. У пошуках причини людина, з погляду Ферворна, вподобляється дикуну, котрий думає, що «після цього» означає «внаслідок цього», що, наприклад ніч є причиною дня. Насправді хвороба є наслідком багатьох різних факторів, та не один з них не може бути виділений, підвищений над іншими та названий причиною. Виділення причини є особистою думкою лікаря. Здається переконливість цих доводів звернула у свій час увагу багатьох дослідників, та й зараз кондиціоналізм має велике розповсюдження.

Насправді кондиціоналізм – вчення глибоко реакційне та практично безплідне. Так, якщо причини хвороби нема, то й нема і необхідності шукати її та боротися проти неї. У той же час вивчення усіх умов хвороби практично неможливо.

Сучасні уявлення про причинність у патології: усі явища в природі мають свою причину, безпричинних явищ немає; причина матеріальна, вона існує ззовні та не залежна від нас; причина взаємодіє з організмом, змінюючи його, вона змінюється і сама причина сповіщає процесу нову якість, тобто серед багатьох факторів, які впливають на організм, саме вона надає патологічному процесу визначення, своєрідні та неповторні особливості. Стоячи на цих позиціях, дослідник шукає причину та,

знаходячи її, визначає шляхи усунення не тільки хвороби, але і самої можливості її виникнення. Треба пам'ятати, що причина хвороби діє на організм не «один на один», а обов'язково у конкретних умовах, які мають надзвичайно важливе значення. Вони можуть сприяти дії причини, а можуть заважати їй. Але як би не були важливі умови життя та праці, причина туберкульозу – паличка Коха, причина відмороження – холод, променевої хвороби – проникаюча радіація. Якщо причина невідома (рак, ревматизм) чи якщо сьогодні ще не виявлений із багатьох факторів один, який задовольняє вище викладеним вимогам (об'єктивність, взаємодія з організмом, специфічність), тоді може бути ефективним усунення якого-небудь одного чи декількох з них (наприклад, дегельмінтизація).

Можна вилікувати хворого, якщо підвищити стійкість його організму. Однак нема ніяких підстав думати, що причиною крупозної пневмонії є ослаблення організму, а не пневмокок. Коли ми говоримо, що причина хвороби повинна взаємодіяти з організмом, то мається на увазі не тільки той фактор, з яким зустрівся даний організм, але і фактори, які могли подіяти на його предків. Це означає, що причина має ще одну властивість: вона історична. Таким чином, спадкові хвороби розвиваються також не без причини.

Чи може одна хвороба мати багато причин? Теорія *поліетіологічності* хвороб дуже розповсюджена, але це пояснюється лише важкістю проблеми та недостатністю наших знань, тобто на даному етапі науки ми ще не можемо відділити причину від умов та все, що впливає на розвиток процесу, називається причиною. Наприклад, серед причин раку називали багато і фізичних, і хімічних, і біологічних факторів. Прибічники вірусної теорії представили переконані дані про участь чисельних вірусів. Чи існує насправді така велика кількість причин однієї і тієї ж самої хвороби? Не все те, що відіграє роль у виникненні раку, є причина. Причина, можливо, одна. Усі інші – умови. Умовами є хронічне подразнення, у тому числі механічне,

а також дія багатьох хімічних речовин, проникаюча радіація. Дія цих факторів неспецифічна та проявляється головним чином на клітинних мембранах. Специфічним же фактором канцерогенезу є вірус, тому що саме він володіє можливістю так змінювати геном клітини, що вона набуває нові, бластоматозні властивості. Таким чином, причиною пухлини можна назвати тільки вірус.

Причини, умови виникнення та розвитку хвороб

Причиною хвороби називають той фактор (головний етіологічний, продукуючий, специфічний), який викликає захворювання та сповіщає йому специфічні риси. Наприклад, для променевої хвороби причиною є іонізуюча радіація, інфекційні хвороби – патогенні мікроби або віруси. Нерідко, однак, виникнення хвороби пов'язано з дією не одного, а декількох факторів (наприклад, пневмонія виникає не тільки під впливом зараження пневмококом, а їй захворюванню сприяють також застуда, стомлення, підвищена бо знижена вологість повітря, недостатнє харчування та ін., але тільки пневмокок може викликати цю патологію). На підставі викладеного під причиною хвороби треба розуміти такий вплив, без якої розвиток даного захворювання неможливий.

Положення про поліетіологічність хвороби невірне. Воно виникло в результаті недостатності наших знань про причини деяких хвороб та їх варіантів. Таким чином, кожна хвороба має свою, тільки їй притаманну причину.

Розрізняють причини хвороб *зовнішні та внутрішні*.

До зовнішніх причин відносять:

- механічні,
- фізичні,
- хімічні,
- біологічні та

- соціальні фактори,

До внутрішніх:

- спадковість,
- конституцію,
- вік,
- стать.

Формування внутрішніх причин також складається у тісній взаємодії із зовнішнім середовищем. Фактори, які впливають на виникнення і розвиток хвороб, називаються умовами виникнення хвороби. На відміну від причинного фактора умови не є обов'язковими для розвитку хвороби. При наявності причинного фактора хвороба може розвинути і без участі деяких умов її виникнення. Наприклад, крупозна пневмонія. Розрізняють умови, що схиляють до хвороби чи сприяють її розвитку, та умови, що перешкоджають виникненню хвороби та її розвитку. Обидва види умов розвитку захворювання можуть бути як внутрішніми, так і зовнішніми. До внутрішніх умов, які сприяють розвитку хвороб, відносять спадкову схильність до захворювання, патологічну конституцію (діатез), ранній дитячий чи старечий вік. До зовнішніх умов, які сприяють розвитку хвороб, відносять порушення харчування, перевтомлення, невротичні стани, раніше перенесені хвороби, поганий догляд за хворим. До внутрішніх умов, які перешкоджають розвитку хвороб, відносять спадкові, конституційні фактори, а також видовий імунітет до деяких інфекційних хвороб. До зовнішніх умов, які перешкоджають розвитку хвороб, відносять добре та раціональне харчування, фізичну активність, добрий догляд за хворим.

Патогенез – основна сутність і основний зміст патологічної фізіології

Патогенез – розділ патології, який вивчає механізми виникнення, перебігу хвороби чи патологічного процесу, включення організмом захисно-компенсаторних механізмів і кінець хвороби.

Добре відомо, що без причини хвороба чи патологічний процес не виникне. Між етіологічним і патогенетичним чинником існує певний

зв'язок. Етіологічний чинник (травма, збудник, хімічні речовини тощо) виступає в ролі пускача хвороби чи патологічного процесу, а далі хвороба розвивається у відповідності із закономірностями патогенезу. Одні патогенетичні чинники є основними, інші – другорядними. Звичайно, лікар повинен в першу чергу впливати на основні чинники, а потім – на другорядні. Наприклад, при хворобах шлунково-кишкового тракту молодняка тварин внаслідок проносу виникає небезпечне явище – зневоднення. Лікар, в першу чергу, повинен призначити лікування на відновлення водно-електролітного обміну, а потім уже на відновлення інших, менш значимих порушень. Головний симптом (ознака) хвороби, або патологічного процесу, який є наслідком патогенезу, називається патогномонічним.

Наступне, що важливо для розуміння патогенезу – це роль причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі. Хвороба, чи патологічний процес, розвиваються, як правило, за причинно-наслідковим ланцюгом. Причина викликає наслідок, а наслідок є причиною для наступного наслідку, і далі за такою схемою. Наприклад, причиною крупозної пневмонії (запалення легенів) може бути збудник, переохолодження. Наслідком цієї причини є заповнення альвеол ексудатом, яка є причиною зменшення дифузії газів у легенях; зменшення дифузії газів є причиною, яка викликає наслідок – гіпоксемію (зменшення насичення киснем крові), гіпоксемія є причиною для наступного наслідку – гіпоксії (кисневого голодування тканин), гіпоксія є причиною виникнення наступного наслідку – ацидозу і т.д.

Подібних прикладів причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі можна навести для більшості хвороб чи патологічних процесів.

Суттєвим положенням патогенезу є роль загального і місцевого. Хвороба чи патологічний процес можуть носити, переважно, загальний, або місцевий характер. Такий поділ в патології існує. Наприклад, гіпертермія

(перегрівання) – загальний процес, дія механічних ушкоджуючих чинників може викликати місцеве пошкодження – рану, а може і загальне явище – травматичний шок. Але між місцевим і загальним пошкодженням завжди існує зв’язок, менше чи більше виражений.

Це важливе положення патогенезу обумовлене, в першу чергу, провідною роллю центральної нервової системи, без участі якої не здійснюється, практично, жоден процес чи функція, як за норми, так і за патології.

При багатьох місцевих патологічних процесах (рановий процес, запалення різних органів і тканин) ефективнішим буває лікування при стимуляції центральної нервової системи, застосуванні засобів стимуляції природної резистентності.

Прикладом позитивної ролі центральної нервової системи при лікуванні місцевих патологій є застосування новокаїнових блокад.

Наступним положенням патогенезу є діалектичне розуміння явищ під назвою «полому і відновлення». Кожна хвороба чи патологічне явище є захисною реакцією організму. Але цей захист в тому вигляді, як його здійснює організм, іноді може виходити за межі потреби і ставати для організму шкідливим. Захисні механізми організму формувались в процесі еволюції мільйони років і не можуть враховувати всіх тонкощів і особливостей перебігу хвороби і потреб організму. Наприклад, на початку запалення нерідко артеріальна гіперемія надмірно сильно проявляється і її слід обмежувати. Температура тіла при гарячці також може бути надмірно високою і тому лікар змушений її знижувати. Пересажені органи чи тканини відторгаються імунною системою. Лікар має це враховувати і при необхідності стимулювати, або пригнічувати відповідні ланки патогенезу.

Перебіг хвороби або патологічного процесу, особливо, якщо вони тривалі, нерідко завершується переходом у стан, який отримав назву

«порочного», або «замкненого» кола, яке організм розірвати сам часто не в силі і потрібна допомога лікаря. Наприклад, при деяких порушеннях роботи серця воно змушене частіше скорочуватись (тахікардія). Але чим частіше скорочується серце, тим слабкіша сила його скорочень (закон серця Старлінга-Франка). Розірвати це порочне коло можна за допомогою серцевих глікозидів, які уповільнюють і одночасно збільшують силу скорочень. Подібні порочні кола виникають і при інших патологіях.

2. Пошкодження та його роль в патогенезі

Для виникнення хвороби, чи патологічного процесу, потрібна дія причинного (етіологічного) чинника, який є «пускачем» патогенезу.

Отже, всякий етіологічний чинник викликає різний характер пошкоджень. Знати їх – значить уміти впливати на відповідні органи, тканини, організм в цілому з метою ослаблення їх дії.

Розрізняють наступні види пошкоджень:

- субмолекулярне;
- молекулярне;
- субклітинне;
- тканинне;
- органне;
- цілісного організму.

Субмолекулярне і молекулярне пошкодження завжди має місце при всіх видах дії хвороботворного чинника. Сучасні досягнення науки дозволяють це виявити. Саме з цих видів пошкодження і розгортається патологічний процес.

Пошкодженню клітини, як структурної і функціональної одиниці організму, в патогенезі приділяється особлива увага. Невипадково основоположник целюлярної (клітинної) патології. Р. Вірхов (1858-1902) поклав в основу патології пошкодження клітин. Немає таких хвороб,

патологічних процесів, які б не супроводжувались тим чи іншим ступенем пошкодження клітини.

Субклітинний рівень пошкодження – це пошкодження органел клітини.

Пошкодження мембран клітин веде до порушення їх проникності і порушення мембранних рецепторів.

Пошкодження рибосом обумовлює порушення синтезу білка, пошкодження лізосом – вихід і дію ферментів, ретикулуму – синтезу секретів, мітохондрій – утворення енергії, ядерної речовини – мутацій.

Пошкодження клітин можуть бути специфічними і неспецифічними.

Специфічні – ті, які викликаються дією механічних, термічних, електричних і інших пошкоджуючих чинників, що ведуть до руйнування клітини.

Неспецифічні пошкодження не руйнують клітину, але порушують її функції. Неспецифічні пошкодження можуть викликатись надмірним подразненням клітин, токсинами, рядом хімічних і фармакологічних речовин.

Пошкодження клітин інтегруються в пошкодження нервової, м'язової, сполучної, епітеліальної тканин, що веде до порушень функцій органів, діяльності функціональних систем і, нарешті, цілісного організму.

3. Роль нервово-рефлекторних і нейрогуморальних механізмів в розвитку хвороби

Ключовим моментом загального патогенезу є роль нервово-рефлекторних і нейрогуморальних механізмів в розвитку патології. Це положення відповідає павловським принципам і С.П. Боткіна (відомий клініцист середини 19 століття).

Як за норми, так і за патології всі функції організму знаходяться під контролем центральної нервової системи. Центральна нервова система

перша реагує на дію хвороботворних чинників і мобілізує всі функції організму на його захист.

Кожна хвороба чи патологічний процес неодмінно впливає на центральну нервову систему, порушує її нормальну діяльність (наприклад виникнення в центральній нервовій системі больової домінанти), що, в свою чергу, порушує мобілізуючу і регулюючу роль центральної нервової системи на боротьбу із хворобою.

Класичним прикладом нейрогуморального впливу при виникненні патології є дія адреналіну.

Таким чином, при лікуванні різноманітних хвороб чи патологічних процесів, як загального, так і місцевого характеру, доцільним є використання засобів дії на центральну нервову систему, використання збуджувальних, заспокійливих засобів, новокаїнові блокади тощо.

4. Захисно-приспосувальні процеси при пошкодженнях

Наступним положенням патогенезу є формування захисно-приспосувальних процесів організму при пошкодженнях.

У відповідь на дію хвороботворних чинників організм через участь ЦНС починає формувати захисно-компенсаторні процеси, які здійснюються за такими принципами:

- принцип сигналізації дефекту;
- принцип прогресуючої мобілізації запасних компенсаторних механізмів;
- принцип зворотної аферентації;
- принцип відносної нестійкості скомпенсованої функції.

Захисно-компенсаторні механізми у відповідь на дію хвороботворного чинника розвиваються через наступні стадії:

- стадія термінової компенсації;

- перехідна стадія;
- стадія тривалої, стійкої компенсації.

Стадійний розвиток захисно-компенсаторних механізмів можна розглянути на прикладі крововтрати: спочатку, терміново, на рефлекторній підставі викидається депонована кров, потім звужуються судини, прискорюється робота серця.

У перехідну стадію посилюється притік у кров'яне русло тканинної рідини. На третій стадії посилюється гемопоез – процес кровотворення.

5. Шляхи поширення хвороботворних агентів в організмі.

Важливим моментом загального патогенезу є поширення хвороботворних агентів в організмі. Знання цих шляхів дозволяє впливати на них, перешкоджати їх розповсюдженню.

Існують такі шляхи поширення хвороботворних агентів в організмі.

- по продовженню;
- по дотику;
- по кровоносних і лімфатичних судинах;
- по нервових стовбурах.

По продовженню хвороботворні агенти розповсюджуються, в основному, по органах, які мають трубчасту будову: по дихальній системі, травлення, сечостатевої, у молочній залозі (так звана «висхідна інфекція»).

По дотику патологічний процес розповсюджується, наприклад, від поверхні шкіри на підшкірну клітковину, м'язи.

По кровоносних і лімфатичних судинах розповсюджуються бактерії, токсини, отрути, фармакологічні засоби (гематогенний та лімфогенний шляхи поширення хвороботворних агентів).

По нервових стовбурах розповсюджуються деякі віруси (сказу, токсин правця, ботулізму).

ЛЕКЦІЯ 4.

Тема: РЕАКТИВНІСТЬ ТА ЇЇ РОЛЬ В ПАТОЛОГІЇ.

План.

1. Загальна характеристика реактивності
2. Класифікація реактивності.
3. Неспецифічна резистентність.
4. Роль нервових і гуморальних чинників у реактивності.
5. Вплив чинників зовнішнього і внутрішнього середовища на реактивність і виникнення патології.

РЕАКТИВНІСТЬ – властивість організму реагувати певним чином на вплив навколишнього середовища. Вона відображає видові, групові та індивідуальні особливості реагування.

Реактивність формується у філо- і онтогенезі і включає у себе весь набір адаптивних відповідей в т.ч.:

- успадковані норми реакції;
- неуспадковані програми, пов'язані з індивідуальним онтогенетичним досвідом, які зберігаються імунологічною пам'яттю і нейропам'яттю.

Наприклад: у найпростіших (ще не мають нервової системи) здатністю реагувати на пряме подразнення зовнішнього середовища має кожна клітина.

З точки зору патофізіології хвороба вважається реакцією організму на зовнішнє патологічне подразнення, тобто у виникненні, розвитку і кінці хвороби реактивність грає першочергову роль.

Реактивність – величина непостійна, якісна, вона залежить від змін зовнішнього середовища, а у високоорганізованих тварин – від діяльності нервової системи.

Отже, реакція організму залежить не тільки від наявності подразника і від його властивостей, а й від реактивності самого організму.

Категорії реактивності

Реактивність визначається багатьма факторами і проявляється різноманітними формами змін життєдіяльності індивіда. У зв'язку з цим, залежно від основних біологічних властивостей організму, розрізняють кілька категорій реактивності:

- видова,
- групова
- індивідуальна.

1. **Видова (біологічна) реактивність** визначається спадковими факторами і виражає здатність всіх представників даного виду реагувати на різні впливи навколишнього середовища (токсини, гіпоксію). Видові особливості визначають видовий імунітет (наприклад: чума м'ясоїдних – не хворіють свині, птиця, ВРХ, коні, люди).

Прикладом видової реактивності також є зимова сплячка, сезонна міграція риб і птахів. При зимовій сплячці, у зв'язку з виробкою організмом апо- і дерморфінів, пригнічується активність нервової, ендокринної систем, обміну речовин і знижується температура тіла – як наслідок знижується реактивність до багатьох факторів і підвищується стійкість до інфекцій, гіпоксії, отрут (стрихнін). На підставі видової реактивності виникає *групова*.

2. **Групова (породна) реактивність** – характерна для певної групи тварин. У ній виділяють реактивність вікову, статеву і конституціональну.

1. Вікова реактивність (наприклад, молодняк в більшій мірі, ніж дорослі, схильний до інфекційних хвороб у зв'язку з незрілістю їх імунної системи, найвища реактивність спостерігається у зрілому віці, поступово знижуючись до старості).

2. Статева: характеризується різною реактивністю самок і самців. Наприклад, самки більш стійкі до крововтрати, гіпоксії, голодування, переохолодження, а самці – до фізичного навантаження. В організмі самок реактивність змінюється в зв'язку зі статевими циклами і вагітністю.

3. Конституційна: особливості організму, які визначаються спадковістю і тривалим впливом факторів навколишнього середовища. Ці фактори відносно стабільні (наприклад: астеники, на відміну від нормостеників, менш стійкі до сильних і тривалих фізичних і психічних навантажень).

4. Індивідуальна реактивність визначається спадковими і набутими факторами. Вона залежить від тих умов зовнішнього середовища, де вона розвивається – особливості харчування, клімату, кисню в повітрі і ін. Індивідуальна реактивність дозволяє виділити реактивність специфічну і неспецифічну.

- Специфічна реактивність: Забезпечує несприйнятливості до інфекційних хвороб (імунітет), алергічні реакції та ін.

- Неспецифічна реактивність: наприклад, активація фагоцитарної реакції лейкоцитів при їх контакті з чужорідними клітинами, неорганічними частинками, бактеріями, вірусами, паразитами. Стрес.

- Специфічна і неспецифічна реактивність може бути фізіологічною і патологічною.

- Фізіологічна реактивність – реакції здорового організму в сприятливих умовах довкілля. Прикладом може служити відповідь на вплив високої та низької температури, імунітет (специфічна) або інші реакції, які не порушують гомеостазу.

- Патологічна реактивність – реакція, неадекватна за виразністю і / або характером зміни життєдіяльності організму, що супроводжується зниженням його адаптивних можливостей. Приклад: алергічні реакції (специфічна) та травматичний шок, наркоз, ДВЗ-синдром (неспецифічна).

Патологічна реактивність виявляється за впливу на організм патогенних факторів.

5. Імунологічна реактивність характеризується здатністю утворювати антитіла у відповідь на антигенне подразнення. Вона забезпечує несприйнятливості до інфекційних хвороб або імунітет, реакції біологічної несумісності тканин, реакції підвищеної чутливості (алергії).

Хоча адаптивне реагування живих систем здійснюється для збереження гомеостазу, не слід оцінювати реактивність як властивість організму, яка завжди веде до виникнення сприятливих для нього наслідків. Чимало ситуацій, коли закономірна зміна реактивності веде до загибелі організму (анафілактичний і травматичний шок.).

За формами прояву розрізняють реактивність:

- нормергічну,
- гіперергічну,
- гіпоергічну і
- анергічну.
- дисергічну.

I. **Нормергія** виражається кількісно і якісно адекватною реакцією на вплив будь-якого агента.

II. **Гіперергія** проявляється надмірною реакцією на подразник, наприклад розвитком анафілактичного шоку на повторне потрапляння до сенсibiliзованого організму антигену (алергену).

III. **Гіпоергія** характеризується неадекватно слабкою реакцією на вплив агентів, наприклад неефективною імунною відповіддю на чужорідний Ag за

розвитку імунодефіцитного стану.

IV. **Анергія** характеризується відсутністю здатності організму формувати адекватну відповідь на вплив агенту, що свідчить про серйозність порушень систем організму.

V. **Збочена (дисергія)** - відповідь не відповідає подразнику

Класифікація реактивності на різних рівнях організації живих систем:

- Реактивність на молекулярному рівні
- Клітинна реактивність (фагоцитоз)
- Реактивність органу (наприклад, спазм гладкої мускулатури на повторне надходження в організм алергену);
- Реактивність систем органів і організму в цілому (наприклад, перебудова терморегуляції і основних життєзабезпечуючих систем у відповідь на дію пірогену).

Резистентність. Види і взаємозв'язок з реактивністю

Резистентність (resistentia – onip, протидія) – це стійкість організму до дії патогенних факторів. Організм тварин у процесі філогенезу набуває функціональних властивостей, які забезпечують їх існування в умовах постійної взаємодії з довкіллям, багато факторів якого (фізичні, біологічні) можуть викликати порушення життєдіяльності або загибель організма за недостатньої його стійкості – недорозвитку або послабленні захисних механізмів і пристосувальних реакцій. Резистентність тісно пов'язана з реактивністю. Здатність організму протистояти пошкоджуючим впливам визначається його реакцією як єдиного цілого і тому, резистентність є одним із проявів реактивності.

Поняття резистентність організму охоплює широкий круг явищ. У ряді випадків вона залежить від властивостей різних органів і систем не пов'язаних з реакціями на вплив. Наприклад, бар'єрні властивості багатьох структур, які перешкоджають проникненню через них мікроорганізмів,

чужорідних речовин у значній мірі обумовлені їх фізіологічними особливостями.

Розрізняють резистентність:

- Пасивну, яка пов'язана не з активними реакціями на вплив, а анатоמו-фізіологічними особливостями організму (бар'єрна роль щільних шкірних покривів, механічна надійність опорно-рухового апарату);

- Активну, яка обумовлена включенням захисно-приспосувальних реакцій організму (стійкість гіпоксії пов'язана зі збільшенням вентиляції легенів, прискоренням кровотоку, збільшенням вмісту еритроцитів і гемоглобіну і т.д., фагоцитоз, імунна відповідь).

Резистентність може бути *первинною (спадковою) і вторинною (придбаною)*

Придбана резистентність може бути:

- активною (стійкість до гіпоксії, посилення стійкості до інфекції після вакцинації або перехворювання)

- пасивною (введення сироваток, що містять антитіла).

Зазвичай резистентність і реактивність змінюються однонаправлено. Наприклад: при туберкульозі розвивається гіперактивна резистентність, коли імунітет забезпечується вираженою імунною реакцією проти збудника.

Однак можливо і інше співвідношення, при якому реактивність знижується, а резистентність підвищується (наприклад: при зимовій сплячці у деяких тварин виділяються опіодні пептиди (дерморфін і апоморфін), які гальмують реакції гіпоталамо-гіпофізарної системи мозку і прояви реактивності змінюються в бік гальмування (температура тіла падає, обмін речовин знижується, регенераторні процеси загальмовані), але резистентність при цьому до самих різних впливів (гіпоксії, гіперкапнії, гіпотермії, інфекцій, отруень) різко посилюється. На тлі загальмованих реакцій, зниженого метаболізму і зменшення потреби у кисні, зимово-сплячі

тварини переносять температури настільки низькі, що якщо б вони не спали, подібне переохолодження було б смертельним. Ректальна температура у таких тварин падає до 5°C, але фатальні для організму наслідки не виникають. У індивідів, які не впадають в анабіоз, смерть від замерзання може наступити за ректальної температурі 28°C.

Тварини, які зазнали екстремальних впливів переносять смертельну дозу стрихніну, гіпоксію тільки в умовах загальмування життєвих функцій, тобто у анабіозі. Це не резистентність, а переносимість.

ЕВОЛЮЦІЯ РЕАКТИВНОСТІ

У філогенезі, чим вище розвинена тварина, тим складніше її реакції на різноманітні впливи.

У одноклітинних – первинна реактивність невелика, а імунологічної – зовсім немає.

У вищих безхребетних в реактивності починає грати роль нервова система, зачатки залоз внутрішньої секреції. У комах утворюються прототипи антитіл, але у них ще немає алергічної реактивності. У риб з'являються комплемент і антитіла, але не настільки специфічні, як у теплокровних. Алергії у риб немає. У земноводних реактивність виражена слабо, краще у рептилій, особливо при підвищенні температури тіла. У холоднокровних добре розвинена запальна реакція, що виражається не тільки у фагоцитозі, але і в судинних реакціях.

Теплокровні володіють більш вираженою реактивністю, що пов'язано як з підвищеним рівнем метаболічних процесів, так і більш розвиненою нервовою і ендокринною системами.

Теплокровні більш реактивні до дії різних факторів – механічних, фізичних, хімічних і біологічних і в той же час у них краще розвинені пристосувальні реакції до нестачі кисню за рахунок прискорення циркуляції

крові і збільшення кількості еритроцитів і гемоглобіну, до підвищення або зниження температури шляхом зміни теплопродукції і тепловіддачі. Теплокровні чутливі до дії токсинів (морська свинка в 1600 разів чутливіші до дифтерійного токсину, ніж тритони). У них чітко виражена імунологічна реактивність і тільки ссавцям властива алергія.

У порівнянні з холонокровними, теплокровні гірше переносять дію механічних подразників (шок), радіації, гіпоксії, гіпотермії. Зате у них добре розвинена резистентність, вони менш стійкі по відношенню до біологічних агентів (мікроорганізми видаляються з шкіри за допомогою поту, зі слизових оболонок – секретами слизових оболонок, кашлем, чханням і т. д. Кров і багато секретів мають бактерицидну дію. Важливу роль відіграють захисні бар'єри і особливо гістогематичні.

В онтогенезі реактивність розвивається протягом усього життя кожного індивідуума і є строго специфічною для даного індивідуума.

ПОКАЗНИКИ І МЕХАНІЗМИ РЕАКТИВНОСТІ

1) Показники: Показниками неспецифічної реактивності є *подразливість, збудливість, чутливість*.

Чутливість – більш складний процес у організмі, ніж збудливість і вона може змінюватися (порушення чутливості органів слуху, зору, нюху). Показниками специфічної реактивності може бути інтенсивність антитілоутворення, вид імуноглобулінів та ін.

2) Механізми становлення реактивності пов'язані з удосконаленням:

- *нервової і ендокринної систем*: чим вище розвинена нервова система, тим більше чутливість і резистентність (тварини, які народжуються незрілими (кролі) до повного розвитку (20 днів) краще переносять гіпотермію, гіпоксію, больові подразники, ніж народжені зрілими (зайці)). Кеннон і Сельє важливу роль в реактивності і резистентності відводять ендокринній системі. В умовах, що вимагають від організму певного

напруження і включення пристосувальних механізмів. Кеннон провідну роль відводить адреналіну "аварійному гормону", Сельє – гормону передньої долі гіпофізу й кори надниркових залоз (участь кортикостероїдів в реалізації запалення, коли глюкокортикоїди виступають в якості протизапальних агентів, а мінералокортикоїди – прозапальних). При гіперфункції щитоподібної залози запалення перебігає більш бурхливо, а за гіпофункції – навпаки мляво. Значно змінюється реактивність при цукровому діабеті (погане загоєння ран, зрощення кісток, гнійні процеси, погіршення зору та ін.).

- *сполучної тканини*, елементи якої беруть участь в імунологічних реакціях, фагоцитозі, забезпечують загоєння ран, мають бар'єрну і антитоксичну функції. Важливою складовою тканинного і органного субстрату є структурно-функціональний елемент органу або тканини (нефрон нирок, печінкова часточка), який називається *гістіон*. При будь-якому пошкодженні органу в спеціалізовані захисні функції спочатку залучаються елементи строми і за невеликих масштабів процес цим і обмежується, не викликаючи значного розладу функцій органної паренхіми. Гістіон є первинною ареною запалення, тобто первинно запальні реакції розвиваються на гістіоні.

- з умовами зовнішнього середовища. Так, при підвищенні температури реактивність підвищується навіть у холонокровних. У теплокровних при гарячці підвищується титр антитіл, посилюється фагоцитоз. Важко перебігають інфекційні захворювання без гарячки і нерідко супроводжуються ускладненнями. Зниження температури тіла підвищує стійкість до гіпоксії, дії механічних факторів. Реактивність знижується при повному і особливо частковому голодуванні. Різка зміна погоди, пору року і клімату також визначають стан реактивності і резистентності.

Реактивність і біологічні бар'єри

Біологічні бар'єри – це спеціалізовані тканинні структури, які здійснюють захист організму або окремих його частин від патогенного впливу навколишнього середовища для збереження гомеостазу.

розрізняють:

І. **Зовнішні** (шкіра, слизові оболонки, органи дихання, травний апарат, селезінка, лімфовузли, печінка та ін. Органи, що містять клітини СМФ.

Слизові оболонки:

1. Ротової порожнини, органів дихання, очей, сечостатевої системи є перешкодою для проникнення в організм збудників (патогенних чинників);

2. Виділення слизових оболонок мають бактерицидну дію на багатьох збудників хвороб. Це: хондроїтинсульфат (сульфомуцин), гіалуронова і сіалова кислоти, лактоферин, гліцерин, муромідаза (лізоцим), молочна та соляна кислоти, нейтральні полісахариди, гідрокарбонат та ін.

Наприклад:

1. Лізоцим за допомогою гідролітичних ферментів діє на бактерії і віруси, основним місцем захисту є очі і ротова порожнина.

2. Хондроїтинсульфат зв'язує все, що потрапляє у слиз, але найбільш активно – білкові молекули.

3. Захисна роль в'їчастого епітелію трахеї та бронхів здійснюється завдяки активним коливальним рухом у бік носоглотки (кашель, чхання);

3. Бактерицидна дія шлункового соку зумовлена досить високим вмістом у ньому соляної кислоти (0,1- 0,4%) та низьким значенням рН (2,5);

4. Жовч і секрет кишок мають бактерицидні властивості завдяки лужній реакції (рН=8,0);

5. Бактерицидність слизових оболонок сечостатевих органів визначається кислою реакцією слизу, в якому міститься молочна кислота.

Дихальний апарат має потужний захист, постійно зштовхуючись з величезною кількістю мікробів і різних речовин атмосфери. Механізми захисту: а) викид – кашель, чхання, переміщення патогену в'їчками епітелію, б) лізоцим, в) протимікробний білок – імуноглобулін А, який секретується слизовими оболонками та імунними органами (за недостатності

імуноглобуліну А виникають запальні захворювання).

Травний бар'єр: а) викид мікробів і токсичних продуктів слизової оболонки (за уремії), б) бактерицидний вплив шлункового соку + лізоцим і імуноглобулін А, потім лужна реакція 12-палої кишки – це перша лінія захисту.

II. *Внутрішні* бар'єри регулюють надходження з крові в органи і тканини необхідних енергетичних речовин і перешкоджають проникненню чужорідних і отруйних речовин (гістогематичні бар'єри).

Ці бар'єри містяться в печінці, легенях, селезінці та інших паренхіматозних органах.

До гістогематичних бар'єрів можуть бути віднесені усі бар'єрні пристосування між кров'ю і органами. Із них найбільш спеціалізованими є гематоенцефальний, гематоофтальмічний, гематолабірінтний, гематоплевральний, гематосіновіальний і плацентарний. Структура гістогематичних бар'єрів визначається в основному будовою органа, в систему якого вони входять. Основним елементом гістогематичних бар'єрів є кровоносні капіляри. Ендотелій капілярів у різних органах володіє характерними морфологічними особливостями. Різниця у механізмах виконання бар'єрної функції залежить від структурних особливостей основної речовини (позаклітинних утворень, які заповнюють простір між клітинами). Основна речовина утворює мембрани, оточуючі макромолекули фібрилярного білка, оформленого у вигляді протофібрил, які складають опірний остов волокнистих структур. Безпосередньо під ендотелієм розташовується базальна мембрана капілярів, у склад якої входить велика кількість нейтральних мукополісахаридів. Базальна мембрана, основна аморфна речовина і волокна складають бар'єрний механізм, у якому головним реактивним і лабільною ланкою є основна речовина.

Гематоенцефальний бар'єр (ГЕБ) – фізіологічний механізм, який

вибірково регулює обмін речовин між кров'ю і центральною нервовою системою, перешкоджає проникненню у мозок чужорідних речовин і проміжних продуктів. Він забезпечує відносну незмінність складу, фізичних, хімічних і біологічних властивостей цереброспинальної рідини і адекватність мікросередовища окремих нервових елементів. Морфологічним субстратом ГЕБ є анатомічні елементи, розташовані між кров'ю і нейронами: ендотелій капілярів, трьохшарова базальна мембрана клітин глії, судинні сплетіння, оболонки мозку і основна речовина (комплекси білку і полісахаридів).

Особливу роль відводять клітинам нейроглії. Кінцеві периваскулярні ніжки астроцитів, які прилягають до зовнішньої поверхні капілярів, можуть вибірково екстрагувати із кровотоку необхідні для живлення речовини, стискати капіляри і тим самим уповільнювати кровотік та повертати у кров продукти обміну. Проникність ГЕБ у різних відділах неоднакова і може по-різному змінюватись. Встановлено, що у мозку є «безбар'єрні зони» (нейрогіпофіз, ніжка гіпофізу, епіфіз і сірий бугорок), куди введені у кров речовини поступають майже вільно. У деяких відділах мозку (гіпоталамус) проникність ГЕБ по відношенню до біогенних амінів, електролітів, деяких чужорідних речовин вище інших відділів, що і забезпечує своєчасне надходження гуморальної інформації у вищі вегетативні центри.

Проникність ГЕБ змінюється за різних станів організму – під час вагітності, при зміні температури навколишнього середовища і тіла, порушенні живлення і гіповітамінозах, стомленні, безсонні, різних дисфункціях, травмах, нервових розладах. У процесі філогенезу нервові клітини становляться більш чутливими до зміни складу і властивостей довкілля.

Селективна (вибіркова) проникність ГЕБ при переході із крові у спинномозкову рідину і ЦНС значно вища, ніж назад. Вивчення захисної

функції ГЕБ має особливе значення для виявлення патогенезу і терапії захворювання ЦНС. Зниження проникності бар'єра сприяє проникненню у ЦНС не тільки чужорідних речовин, але і продуктів порушеного метаболізму, в той же час підвищення опірності ГЕБ частково або повністю закриває шлях захисним антитілам, гормонам, метаболітам, медіаторам. У клінічній практиці запропоновані різні методи підвищення проникності ГЕБ (перегрівання або переохолодження організму, вплив рентгеновськими променями тощо), або введення препаратів безпосередньо у цереброспинальну рідину.

Важлива роль у знешкодженні чужорідних (корпускулярних) клітинних елементів належить фагоцитам, які циркулюють у крові, лімфі та інших рідинах організму.

Фагоцитоз – захисний бар'єр в організмі тварин, вперше виявлений І. І. Мечніковим під час вивчення ним реакції організму на місцеве ушкодження (1883 р., Нобелівська премія).

Певну бар'єрну функцію викликають:

- температура тіла;
- напруження кисню в крові й тканинах (pO_2);
- значення рН;
- активність системи комплементу; пропердину, інтерферону, лейкіну, лізоциму та ін. Неспецифічні чинники, які створюють несприятливі умови для збудників хвороб.

Отже, знання механізмів неспецифічної реактивності, що забезпечують високу природну резистентність організму дає змогу, певною мірою контролювати та коригувати діапазон захисно-компенсаторних реакцій організму і запобігати виникненню хвороб у тварин.

II Специфічна реактивність – ґрунтується на механізмах вироблення специфічних а/г у відповідь на а/г подразники організму.

Цей вид реактивності підтримує толерантність імунокомпетентної системи організму до власних а/г для забезпечення в організмі а/г гомеостазу, який визначається генетичним апаратом клітин цього організму, що необхідно для нормальної його життєдіяльності.

Специфічна патологічна реактивність виявляється за умов захворювання, що спричинюють збудники – а/г.

Наприклад, алергія, імунодефіцитний та імунодепресивний стани.

6. Вплив чинників зовнішнього і внутрішнього середовища на реактивність і виникнення патології

Реактивність організму тварин може змінюватися і у зв'язку із зміною умов зовнішнього середовища.

Наприклад, характер годівлі, температура, екзогенні отруєння, умови утримання і експлуатації.

1) Серед чинників зовнішнього середовища особливо істотний вплив на стан реактивності має голодування:

- у виснажених тварин перебіг хвороби в'ялий, безсимптомний, в той же час має більш тяжкий характер і схильність до рецидиву.
- голодування і дистрофії значно пригнічують прояв алергічних реакцій, септичних та інфекційних процесів. Такі захворювання тривають довше, мають стерту форму, часто ускладнюються.
- лікувальний ефект деяких антибіотиків під час хвороб голодуючих та дистрофічних тварин нижчий.

2). Вік тварин також суттєво впливає на реактивність.

Так, у новонароджених і старих тварин реактивність знижена.

3). Незадовільні зоогігієнічні умови, неправильне утримання,

порушення експлуатації тварин також негативно позначаються на реактивності та резистентності організму.

Так, переохолодження організму значно знижує стійкість тварин до інфекції – при цьому гальмується утворення а/т; знижується фагоцитарна активність.

Отже, реактивність та резистентність у патології розглядаються як здатність організму адекватно реагувати на вплив ушкоджуючих чинників, протистояти хвороботворним агентам, а в разі захворювання – вмикати механізми, спрямовані на нейтралізацію та знищення цих чинників і одужання.

Якщо захисні системи організму не змогли протистояти пошкодуючій дії таких чинників, організм набуває нової якості – хворобливого стану. Відбувається мобілізація захисних сил у вигляді ввімкнення термінових і віддалених захисно-приспосованих механізмів у вигляді прискорення роботи серця, дихання, зміни просвіту кровоносних судин тощо.

Така перебудова створює сприятливі умови для видужування тварини і відновлення захисних сил організму, його резистентності.

Реактивність організму і патологія залежать не тільки від зовнішніх, а і внутрішніх факторів. До таких факторів відносяться: спадковість, конституція, вік тварин, стать.

Від спадковості, яка генетично обумовлена, суттєво залежить виникнення патології. Експериментами і практикою доведена здатність тварин протидіяти цілому ряду захворювань, а також виявляти високу продуктивність і відтворювальну здатність. Наприклад: щодо захворювань корів на мастит, генетично обумовлена стійкість до лейкозу, туберкульозу і інших захворювань. При проведенні селекційно-плеїнної роботи спадковість тварин враховується.

Під конституцією розуміють сукупність морфологічних властивостей

(будови), генетичних, реактивності і особливостей нервової діяльності.

Існує ряд класифікацій конституцій: респіраторний, астеничний, харчовий і ін. Відомий селекціонер М.Ф.Іванов ввів, навіть, такий тип конституції як «міцний», підкреслюючи рівень стійкості тварин цього типу конституції.

Суттєво залежать реактивність тварин і розвиток патології від віку тварин. Існує цілий ряд хвороб, притаманний, в основному, молодняку тварин: диспепсія, колібактеріоз, гастроентерити, диплококова інфекція, бронхопневмонія і ін. Це пояснюється тим, що імунна системи молодняку, система захисту ще не сформована в достатній мірі і не може протидіяти сильним хвороботворним чинникам середовища. Не сформована у молодняка у повній мірі і система терморегуляції. Він більш чутливий до лікарських речовин, що має враховуватись при лікуванні. Основний обмін енергії і обмін речовин у молодняка перебігає більш інтенсивно, що сприяє виникненню у нього гіповітамінозів, мікроелементозів, анемій. У старих тварин реактивність знижується, що підвищує їх чутливість до хвороботворних чинників середовища.

На реактивність тварин і на виникнення відповідних патологій впливає також і стать тварин.

У тварин жіночої статі виникають характерні для них захворювання: акушерсько-гінекологічні. У тварин чоловічої статі такі хвороби іменуються андрологічними. Жіночі індивіди більш чутливі до дії зовнішніх хвороботворних чинників, до дії лікарських речовин, що повинно враховуватись при їх лікуванні.

Таким чином, проблема реактивності та її порушення є однією з головних щодо розуміння патогенезу всіх захворювань без виключення.

ЛЕКЦІЯ 5

ПАТОЛОГІЯ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ

План

1. Склад та основні функції імунної системи.
2. Клітини імунної системи.
3. Види імунітету.
4. Антигени. Імуноглобуліни.
5. Фактори природної резистентності.
6. Імунодефіциті та імунодепресивні стани.
7. Алергія.

План

1. Предмет і завдання патологічної фізіології.
2. Роль патофізіології у підготовці лікаря ветеринарної медицини. Зв'язок патофізіології з іншими біологічними науками
3. Методи патологічної фізіології.
4. Короткий історичний нарис розвитку науки.

Кожна система в організмі виконує життєво необхідні функції.

Функції імунної системи - розпізнавати, знешкоджувати і видаляти з організму все генетично чужерідне: мікробів, вірусів, грибків, тканин, інших антигенів і навіть власних клітин і тканин, якщо вони змінюються і стають чужорідними, а також підтримка антигенного гомеостазу в організмі. Таким чином, імунітет забезпечує генетичний гомеостаз.

Імунна система (ІС) складається із центральних і периферичних органів:

Центральні імунні органи	Периферичні імунні органи
1. Кістковий мозок	Селезінка
2. Вилочкова залоза (тимус)	Лімфатичні вузли
3. Сумка Фабриціуса і її аналоги у ссавців	Лімфоїдні накопичення, розміщені в різних органах
	Мигдалики
Рухомі імуніцити - лімфоцити	

Вважають, що стовбурові клітини кісткового мозку є родоначальниками всіх клітин крові, в тому числі Т- та В-лімфоцитів.

Тимус – свою назву отримав через подібність до листка чебрецю. Роль тимусу в імуногенезі надзвичайно велика. Його називають диригентом імунної системи. Після утворення з кісткового мозку лімфоцити надходять у тимус і фабрицієву сумку (у ссавців до відповідних аналогів), де набувають властивостей клітинного (Т-залежні лімфоцити) чи гуморального (В-лімфоцити) імунітету.

Фабрицієва сумка. Вперше цей орган у курей був описаний наприкінці XVII ст. італійським анатомом Фабриціусом. Сумка Фабриціуса – центральний орган гуморального імунітету. Вага сумки у курей – 1,5-2,0г. при видаленні сумки Фабриціуса у птиці пригнічується імунологічна відповідь на більшість антигенів.

Селезінка – відноситься до периферійних (вторинних) органів імунної системи. Селезінка – місце знешкодження опсонізованих (оброблених антитілами опсонінами) клітин, як мікробних, так і власного організму.

Селезінка є джерелом основної маси, що продукують імуноглобулін лімфоцитів (В-системи) і регуляторів імунологічних реакцій (Т-хелперів та Т-супресорів).

Лімфатичні вузли – представляють собою вмонтовані в систему лімфатичних судин фільтруючі станції лімфоретикулярної тканини. В регіональних лімфатичних вузлах через регіональні лімфатичні вузли протікає лімфа, від певних ділянок тіла проходять імунологічні реакції з антигенами, що заносяться по лімфатичним судинам та з кров'ю.

2.Види імунітету.

Розрізняють такі види імунітету:

- природний;

- штучний.

1. Природний імунітет – виробляється самим організмом без будь-яких зовнішніх впливів.

Розрізняють:

- природжений
- набутий.

Природжений імунітет – це сприйнятливий до інфекційних захворювань, що передалася у спадок дитині від матері (внутрішньоутробним шляхом або після народження з молоком матері).

Набутий імунітет – виробляється після перенесення інфекційних захворювань.

2. Штучний імунітет – досягається введенням в організм вакцини і сироватки.

Розрізняють:

- активний
- пасивний.

Активний штучний імунітет – виникає, як результат введення в організм вакцин - препаратів до складу яких входять ослаблені чи вбиті збудники захворювань або їх токсини внаслідок чого в організмі виробляються специфічні антитіла. Такий імунітет стійкий і зберігається довго.

Принцип створення лікувальних вакцин є способи введення їх у медичну практику були розроблені французьким ученим Л. Пастером.

Пасивний штучний імунітет – пов'язаний із введенням в організм гіперактивних сироваток.

Лікувальна сироватка – це препарат антитіл, що утворюється в крові тварин, яка раніше спеціально заражалась відповідним збудником.

Інколи сироватку отримують із крові тварин, яка перенесла інфекційне захворювання. Введена лікувальна сироватка допоможе організму боротися з інфекцією доки його власна імунна система не почне виробляти достатню кількість антитіл.

Це сприяє легшому перебігу захворювання і швидкому одужанню.

Пасивний імунітет нестійкий. Він зберігається 4-6 тижнів, після цього антитіла руйнуються і необхідне повторне введення імунної сироватки.

Антигени. Імуноглобуліни

Речовини, не властиві організму і здатні в ньому викликати імунологічну реакцію, отримали назву **антигенів**. Антигенами можуть бути тільки крупні молекули. Молекулярна маса таких молекул не повинна бути менше 10000 кисневих одиниць (дальтон).

Антигени поділяються на **повноцінні і неповноцінні**.

Повноцінні (повні) антигени викликають утворення в організмі імунних глобулінів (антитіл) і реагують з утвореними імуноглобулінами як в організмі, так і в пробірці. До таких антигенів відносяться перед усім білки тваринного, рослинного, бактеріального походження.

Речовини, які не викликають утворення імунних глобулінів в організмі, але здатні реагувати з ними в пробірці (in vitro) називаються **неповноцінними антигенами, або гаптенами**. Типові гаптени – це ліпіди, полісахариди, нуклеїнові кислоти.

Імуноглобуліни (термін «антитіла» використовується рідше) утворюються в організмі під впливом антигену і мають властивості специфічно з ними зв'язуватись. Імуноглобуліни відносяться до глобулінової фракції білків сироватки крові, а від загальних глобулінів, їх відрізняє імунологічна активність.

Імуноглобуліни неоднорідні. Відомо 2 їх класи, які позначаються великими літерами англійського алфавіту, але мають грецькі назви. Це наступні імуноглобуліни: Ig G (γ-гама), Ig M (м-мю), Ig A (α-альфа), Ig Д (д-дельта), Ig Е (ε-епсілон).

Молекулярна маса імуноглобулінів коливається від 150000 до 900000.

4.Клітини імунної системи

Безпосередня реалізація імунних реакцій здійснюється з участю трьох видів клітин: Т і В-лімфоцитів і макрофагів.

Макрофаги – самі древні клітини імунної системи. Вони приймають участь як в неспецифічному (фагоцитоз), так і в специфічному імунітеті (участь в імунній відповіді).

До макрофагів відносяться так звані мононуклеари – моноцити крові і фіксовані клітини сполучної тканини. Місцем утворення макрофагів є кістковий мозок. Макрофаги синтезують такі важливі фактори гуморального імунітету, як лізоцим, комплемент, інтерферон. Таким чином, макрофаги забезпечують явище фагоцитозу, вони першими «зустрічають» антиген і після взаємодії з ним передають інформацію Т-лімфоцитам, що є першою стадією імунної відповіді – специфічного імунітету.

Лімфоцити – утворюються в кістковому мозку в результаті виходу так званої материнської багатопрофільної клітини (стовбурової), яка дає початок всім клітинам крові. Попередники лімфоцитів називаються лімфобластами. Одна частина лімфоцитів після утворення в кістковому мозку потрапляє у тимус і зветься Т-лімфоцитами або тимоцитами.

В-лімфоцити – після утворення в кістковому мозку їх частина надходить у фабрицієву сумку у птахів (у ссавців її аналогом є кістковий мозок і групові лімфатичні фолікули кишечника), де вони набувають

здатності до участі в гуморальному імунітеті, тобто виробляти імуноглобуліни.

Імунна реактивність (ІР) – здатність організму відповідати на дію АГ клітинними і гуморальними реакціями, специфічними по відношенню до антигену.

Ця здатність обумовлена двома видами імуноцитів – Т-лімфоцитів (тимусзалежних) і В-лімфоцитів (залежних від сумки Фабриціуса і її аналогів у ссавців).

Т-лімфоцити реагують з АГ і виконують клітинні імунні реакції.

В-лімфоцити – перетворюються під дією АГ у плазматичні клітини, які виробляють імуноглобуліни і відповідають за гуморальні імунні реакції.

Субпопуляції лімфоцитів

1) **Антигенреактивні клітини (АРК)** – клітини, які реагують з антигеном та іншими лімфоцитами

2) **Т-кілери** – руйнують клітини з АГ

3) **Т-хелпери** – клітини, які допомагають іншим Т- і В-лімфоцитам реагувати на АГ

4) **Т-супресори** – подавляють реакцію інших лімфоцитів

5) **субпопуляція Т-лімфоцитів** – медіаторів гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ).

У кожної є притаманна тільки їй речовина – **маркерний АГ**.

Субпопуляція лімфоцитів за чисельним позначенням маркерних АГ

1. Т-4-регулятор-Т-хелпер, Т-4-хелпери, можуть бути:

- Індукторами, які заставляють Т- і В-лімфоцити вступати у імунну відповідь.

- Ампліфаєри (множники) – індукують збільшення кількості Т- і В-лімфоцитів-ефекторів, зокрема Т-кілерів

2. Т-4-ефектор – субпопуляція Т-лімфоцитів – медіаторів гіперчутливості уповільненого типу (ГЗТ), які активують інші лімфоцити, макрофаги і гранулоцити на руйнування АГ.

3. Т-8-регулятор - Т-супресор.

4. Т-8-ефектор – імунний кілер, який несе специфічні детермінанти антигенів (АТ) до даного АГ.

5. NK-клітини (natural killer) – клітини, які використовують для розпізнавання антигенів у якості рецепторів своєї АГ головного локуса гістосумісності МНС.

4. Фактори природної резистентності

В процесі еволюції вищі тварини виробили цілий ряд захисних зовнішніх бар'єрів і внутрішніх факторів резистентності, які достатньо надійно захищають організм від дії хвороботворних факторів навколишнього середовища, забезпечуючи зберігання гомеостазу

Шкірно-слизові бар'єри першими зустрічають дію хвороботворних організмів, для яких вона є як механічною, так і біологічною перешкодою. Здорова чиста шкіра і слизові оболонки впливають згубно на значну кількість мікроорганізмів.

Лімфатичний бар'єр.

Якщо мікроорганізми подолали шкірно-слизовий бар'єр, вони проникають у тканини і зустрічають на своєму шляху новий бар'єр – лімфатичний. Мікроби надходять у лімфатичні капіляри і далі по лімфатичних судинах потрапляють у регіональний лімфатичний вузол (що збирає лімфу з певної ділянки тіла). Це важливий фільтр, який затримує бактерії, тканинні клітини і інші нерозчинні частки.

Кров'яний бар'єр.

Свіжа кров має бактеріостатичні, а також бактерицидні властивості, тобто пригнічує ріст і розмноження мікроорганізмів і вбиває їх. Бар'єрна функція крові обумовлена неспецифічними клітинними і гуморальними факторами природної резистентності.

До клітинних факторів відноситься - фагоцитоз, до гуморальних – лізоцим, комплемент, пропердин, імуноглобуліни.

Фагоцити крові мають три властивості:

- хемотаксичну властивість;
- амебоподібну рухомість;
- здатність захоплювати і перетравлювати чужорідний матеріал.

Стадії фагоцитозу:

- хемотаксис – рух фагоцита до об'єкта;
- прилипання (атракція) мікроба або іншої частинки до поверхні мембрани фагоцита
- поглинання мікроорганізму і інших об'єктів;
- злиття фагосоми з лізосомами фагоцита;
- перетравлення і руйнування об'єкта лізосомальними ферментами: протеазою, ліпазою, естеразою, оксидазою і ін.

Лізоцим – міститься в крові і в інших рідинах організму. Це фермент мурамідаза, який руйнує глюкозидний зв'язок аміноцукрів. Лізоцим викликає лізис ряду мікроорганізмів.

Комплемент – складова частина свіжої сироватки крові, а також лімфи і тканинних рідин. Комплемент представляє собою комплекс сироваткових білків В-глобулінової фракції, бере участь у фагоцитозі, цитолізі клітини, прискорює хемотаксис та ін.

Пропердин належить до в-глобулінів і утворюється у лімфоїдній тканині.

Імуноглобуліни. В сироватці крові здорових дорослих тварин, які не контактували із специфічними інфекціями, завжди присутня певна кількість імуноглобулінів усіх п'яти класів, їм належить велика роль, як фактору природної резистентності. Відомо, що у новонароджених тварин імуноглобуліни в крові відсутні і потрапляють до них з молозивом матері (колостральний імунітет). Рівень сироваткових імуноглобулінів відображає функціональний стан В-системи імунітету. Утворення неспецифічних імуноглобулінів відбувається за рахунок постійної спонтанної (випадкової) стимуляції В-системи різноманітними мікроорганізмами, які знаходяться у зовнішньому середовищі і потрапляють в організм з харчовими алергенами та іншими факторами.

Патологія імунної реактивності. Імунологічна толерантність.

Імунодефіцити. Алергія

Основною задачею імунітету є здатність відрізнити "своє" від "чужого", тобто все генетично чужорідне. Для цього існує **імунологічна толерантність** (терпимість) (ІТ). Імунна система (ІС) організму не виробляє у нормі АТ проти власних тканин і органів. Це відбувається тому, що у процесі ембріогенезу відбувається контактування клітин, які розвиваються із тканинами ІС, яка також розвивається, тобто імунна система звикається з власними тканинами і клітинами, вона стає до них толерантною. У процесі ембріогенезу не відбувається контактування ІС з тканинами мозку, кришталика, статевих залоз.

ІТ – це стан ареактивності до АГ, тобто нездатності організму виробляти АТ проти даного антигену. ІТ має високу специфічність, тобто АТ не виробляються тільки на ті антигенні детермінанти, які були введені у організм в період формування толерантності. Формування толерантності

закінчується у зрілонароджених тварин у ембріональному періоді, у незрілонароджених – через короткий час після народження.

При вивченні ІТ були відкриті і досліджені лімфоцити Т-супресори. Якщо АГ потрапляє у організм і контактує з Б-лімфоцитами у присутності Т-супресорів, то при цьому не відбувається виробка плазматичних клітин, тобто Т-супресори не дають Б-лімфоцитам трансформуватись у плазмоцити і виникає ІТ. Коли АТ, проникаючи у клітину, контактують з Б-лімфоцитами (Т-супресорів або мало, або немає), тоді Б-лімфоцити трансформуються у плазматичні клітини і виникає імунітет.

Штучно толерантність можна створити якщо:

- штучно ввести ембріону АГ;
- ввести АГ новонародженій тварині у адаптивний період;
- ввести дуже велику кількість АГ, тоді імунні клітини стають як би заблокованими ("параліч імунної системи");
- ввести АГ на фоні яких-небудь імунодепресантів (речовин, які подавляють ІС), завдяки чому можлива трансплантація.

Значення імунологічної толерантності

Якщо у період вагітності тварина або людина перехворіє якою-небудь хворобою, то новонароджений стане носієм збудника, але у нього буде відсутня і клініка і АТ.

Імунодефіцити

Імунодефіцити або імунодефіцитні стани (ІДС) – це успадковані (первинні) і набуті (вторинні) дефіцити імунної відповіді.

Форми і механізми первинних імунодефіцитів. Ознаками вроджених імунодефіцитів є тривалі, схильні до рецидивів, важкі інфекційні процеси, зазвичай респіраторних шляхів і шлунково-кишкового тракту.

Вони характеризуються – первинним пошкодженням пошкодженням локалізованим в імунній системі і обумовлені аномальним генотипом (успадкованим). Ранніми симптомами за первинних ІД є ураження шкірних і слизових оболонок у вигляді плям кольору "кофе з молоком", депігментацією, екземою, нейродерматитами, ангіоневротичним набряком.

Найчастіше первинні імунодефіцити (комбінована імунологічна успадкована недостатність, Т- і В-клітинний імунодефіцити, недостатність клітин мієлоїдного ряду, дефіцит системи комплементу та ін.) зустрічаються у людей, але іноді бувають і у тварин.

Основні механізми вторинних імунодефіцитів

Пошкодження системи має первинний або вторинний характер і може бути обумовлено інфекціями імунної системи, лімфопроліферативними захворюваннями, виснаженням ІС внаслідок її патологічних реакцій і багатьма іншими факторами:

- 1) хімічна, в тому числі лікарська і токсична імунодепресія,
- 2) променева імунодепресія,
- 3) імунодепресія гормонами і біологічно активними речовинами,
- 4) метаболічна імунодепресія,
- 5) імунодепресія у процесі старіння,
- 6) виснаження ланок ІС внаслідок імунопатологічних реакцій,
- 7) істинна блокада СМФ,
- 8) лімфопроліферативні захворювання,
- 9) інфекційна імунодепресія,
- 10) імунологічна імунодепресія,
- 11) хірургічна імунодепресія.

Основні проявлення ІД:

1) Рецидиви захворювань, які і викликані різними інфекційними агентами в залежності від виду ІД. При порушенні В-ланки – рецидивують бактеріальні інфекції (сепсис, пневмонія), за недостатності Т-ланки – вірусні і грибкові інфекції,

2) Пухлинний ріст, лімфопроліферативні захворювання,

3) Схильність до автоімунної агресії і алергії,

4) Порушення гемопоезу,

5) Патологія шлунково-кишкового тракту – розладу перетравлювання,

6) За первинних ІД часто зустрічаються вроджені потворності, патологія опорно-рухового апарату і нервової системи.

За вторинних ІД нерідко також страждає проліферація і диференціювання клітин, може скорочуватись чисельність клітин-ефекторів або виникати їх функціональна неповноцінність, надлишок одних гуморальних факторів регуляції і недостатність інших факторів, патологічна активація Т-супресорів і вибіркоче пригнічення хелперного потенціалу.

Алергія

Алергія – це якісно змінена реакція організму на дію речовин антигенної природи, яка проявляється комплексом порушень, які виникають у організмі при гуморальних і клітинних імунних реакціях.

Цей стан підвищеної (збоченої) чутливості організма до речовин з антигенними властивостями, які у інших тварин не викликають ніяких реакцій. Чужорідні речовини, які викликають алергічні реакції називаються алергенами.

Класифікація алергенів

1. Екзогенного походження:

- мікроорганізми;
- токсини різного походження;

- харчові компоненти;
- лікарські речовини;
- пилок рослин.

Усі екзогенні алергени проникають у організм із зовнішнього середовища через органи дихання, шкіру, слизові оболонки, ШКТ.

2. Ендогенного походження. Вони утворюються у організмі під впливом патогенних факторів:

- високої і низької температури;
- променевої енергії;
- інфекційних, грибкових і паразитарних агентів.

Під впливом патогенних агентів відбувається часткова денатурація білків і вони становляться чужорідними.

Патогенез алергій

Розрізняють 3 стадії або фази процесу:

1. Імунологічна;
2. Біохімічна (патохімічна);
3. Патофізіологічна (фаза структурних змін).

Імунологічна фаза починається з першою сутичкою організму з алергеном або гаптенем. У цей період відбувається сенсibilізація організму, тобто виробка антитіл і їх розподіл у організм, що призводить до підвищення чутливості.

Сенсibilізація буває активна і пасивна.

Активна сенсibilізація розвивається за імунізації антигеном, відповідь включається власна імунологічна система.

Пасивна сенсibilізація здійснюється в імунізованому організмі, коли йому вводять гуморальні антитіла або імунні клітини (імуноцити), отримані від другого, імунізованого цим антигеном організму

Антитіла, які приймають участь у алергічних реакціях. В імунологічній фазі визначається тип алергійної реакції – негайний або уповільнений. При цьому вирішальним фактором є характер антитіл, які виробляються на даний АГ:

- гуморальні АТ виробляються за алергічних реакцій негайного типу (гіперчутливість негайного типу, ГНТ),
- а клітини, які несуть в собі особливі АТ або рецептори – за уповільнених реакцій (гіперчутливість уповільненого типу ГУТ).

За ГНТ гуморальні АТ різних класів знаходяться у крові і тканинах, у тому числі і у тих, які самі АТ не виробляють, а сорбують їх із крові. АГ за введення завершальної дози, коли потрапляють у кров або тканину, можуть відразу ж вступати у реакцію з АТ.

При ГУТ на АГ виробляються АТ, які пов'язані з клітинами.

Ці АТ залишаються на лімфоцитах, які їх синтезували. У нормальних умовах таких лімфоцитів у тканинах немає, а у крові кількість імуноцитів зі специфічністю проти даного алергену невелике. Тому АГ не може негайно реагувати з АТ, але відразу після введення АГ у місці його локалізації, починають накопичуватись імунокомпетентні клітини, які несуть АТ. Поки їх мало, інтенсивність алергічного процесу незначна. Виразність реакції наростає по мірі накопичення лімфоцитів. ГУТ опосередковується Т-лімфоцитами, яким властиво виробляти ряд біологічно активних речовин (*лімфокінів*), які мають важливе значення для розвитку ГУТ.

Біохімічна фаза алергічних реакцій починається з моменту утворення комплексу АГ-АТ. Самим головним у цій фазі є утворення біологічно активних речовин (БАР), які є наслідком активації ферментів.

У першу чергу активується система комплементу, яка виявляє свою протеолітичну і естеразну дію. Активація комплементу призводить до руйнування клітинних оболонок і лізису мікробних і тканинних клітин, у

результаті чого вивільняються БАР. Комплекс АГ-АТ активує протеолітичні ферменти крові (*трипсиноген, калікреїноген, плазміноген*), а також викликає дегрануляцію огрядних клітин і вивільнення БАР.

Активні протеолітичні ферменти крові починають діяти на субстрати крові і тканини. При цьому калікреїн руйнує один із глобулінів крові – *кініноген* – до поліпептидів, які називаються кінінами. Із них каліїдин 1 (брадикінін). Фермент плазмін руйнує фібрин.

Дегрануляція огрядних клітин під дією комплексу АГ-АТ, так і активних ферментів призводить до вивільнення гістаміну, серотоніну, гепарину. Вивільнення гістаміну відбувається і при розпаді базофілів і тромбоцитів. Із тромбоцитів вивільнення також *серотонін*.

У тканинах має місце активація тканинних протеолітичних ферментів (катепсинів), а також тканинної гіалуронідази, яка руйнує гіалуронову кислоту.

За алергії можуть руйнуватися клітини крові і тканин. Продукти розпаду, які утворюються при цьому є стимулом для розвитку наступних стадій запалення, оскільки самі здатні викликати дегрануляцію огрядних клітин, активацію протеолітичних ферментів, фагоцитоз та ін. Спостерігається підвищення концентрації іонів калію і кальцію, що приводить до зміни збудливості тканин.

Особливості біохімічної фази ГУТ. Відбувається контакт лімфоцитів з клітинами – носіями АГ, при цьому клітина пошкоджується, а іноді і гине. Пошкоджується і сам лімфоцит. Активований АГ-м Т-лімфоцит виробляє ряд БАР – лімфокінів, що приводить до руйнування структур і клітин, які несуть АГ, і розвитку запалення.

Фаза структурних і функціональних порушень. Біохімічні процеси, які викликані комплексом АГ-АТ, неминуче призводять до порушень у організмі, аж до загибелі тканини або ж усього організму:

1. Кровообіг. Суттєво порушується діяльність серця, іноді можлива раптова асистолія (дія брадикініну), артеріальний тиск знижується (ацетилхолін, брадикінін, гістамін і серотонін). У мікроциркуляторному руслі відбувається розширення судин і підвищення їх проникненості.

2. Дихання. Група кінінів, серотонін і гістамін викликають скорочення гладенької мускулатури бронхів. Спазм бронхів призводить до порушення вентиляції легенів, гіпоксії, що відображається на функції життєво важливих органів і перш за все головного мозку.

3. Кров. За алергії знижується згортання крові, що обумовлено вивільненням гепарину із гранул оградних клітин і активації плазміну, який перешкоджає утворенню тромбів.

4. Нервова система. Біологічно активні кініни і аміни у звичайних умовах є медіаторами больової чутливості. Усі вони викликають біль при дії у дуже малих концентраціях. Біль, печіння, свербіж – часті симптоми алергічних захворювань. Порушення кровообігу і газообміну у головному мозку можуть привести (за генералізованої алергії) до важких порушень функції ЦНС і навіть шоку.

КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

У наш час широкого розповсюдження набула класифікація, запропонована П. Джелл, Р. Кумбс у 1969 р., яка базується на патогенетичному принципі. Відповідно до цієї класифікації, в залежності від механізму імунної реакції, виділяють чотири типи алергічних реакцій.

1. **Гуморальний тип** – реакції гіперчутливості негайного типу (ГНТ) Реакції негайного типу розвиваються через 15-20 хв.

- 1 ТИП – АНАФІЛАКТИЧНИЙ
- 2 ТИП – ЦИТОТОКСИЧНИЙ
- 3 ТИП – ІМУНОКОМПЛЕКСНИЙ

2. **Клітинний тип** – реакції гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ). Розвиваються через 24-48 год.

- 4 ТИП – алергічні реакції клітинно-опосередкованого, Т-лімфоцит-залежного типу

I тип — реакіновий (анафілактичний)

Утворення цитотропних антитіл (переважно IgE), вивільнення вазоактивних амінів та інших медіаторів із базофілів і огрядних клітин, залучення інших клітин – активаторів запалення.

Цей тип пов'язаний з утворенням антитіл із високою клітинною активністю. Особливість цих реакцій полягає в тому, що антитіло сорбоване на клітині, а антиген надходить із зовні. Комплекс антиген-антитіло утворюється на клітинах, що несуть антитіла. У патогенезі анафілактичних реакцій істотною є взаємодія антигену з і IgG, які сорбовані на тканинних базофілах, і наступна дегрануляція цих клітин у результаті повторного контакту з алергеном. При цьому вивільнені біологічно активні речовини, діючи на різні органи і тканини, визначають клінічні прояви захворювання. Участь комплементу в подібних реакціях необов'язкова.

Клінічний прототип: анафілактичний шок, феномен Овері, атопічна форма бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, полінози, алергічна кропивниця, сироваткова хвороба, набряк Квінке, гострий гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, екзема та ін.

Патогенез Антиген (пилок рослин, тваринні і рослинні білки, деякі ліки та ін.) призводять до диференціювання плазматичних клітин із В-лімфоцитів і відбувається синтез антитіл (переважно – IgE, IgG). Фіксація антитіл на поверхні клітин-мішеней 1 порядку: базофілів, огрядних клітин та ін. викликає сенсibiliзацію клітин.

Активація сенсibilізованих клітин-мішеней 1 порядку при повторному контакті з антигеном; утворення, секреція медіаторів цими клітинами:

- хемотаксичні медіатори: хемотаксини нейтрофілів і еозинофілів, лейкотриєн В₄, простагландин D₂ та ін. (А)
- медіатори тканинного пошкодження і репарації: арил-сульфатаза, гепарин, бета-глюкуронідаза (В)
- вазоактивні і контрактильні медіатори: гістамін, лейкотриєни, серотонін, простагландини (С)

Міграція в зону алергічної реакції клітин-мішеней 2 порядку (еозинофілів, нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та ін.) супроводжується модуляцією алергічної реакції і визволенням медіаторів алергії.

1. **Анафілаксія** — це алергічна реакція негайного типу, що виникає при взаємодії антигену, що вводиться, з цитофільними антитілами, утворенні гістаміну, серотоніну, брадикініну й інших біологічно активних речовин, що призводять до загальних і місцевих структурних і функціональних порушень.

Анафілактична реакція може бути генералізованою (анафілактичний шок) і місцевою (феномен Овері).

Анафілактичний шок у класичному експерименті відтворюється у морських свинок, сенсibilізованих кінською сироваткою. Мінімальна сенсibilізуюча доза сироватки дорівнює 106 мкл (0,07 мкг білків), мінімальна завершальна доза приблизно в 10 разів більша. Через 5-10 днів після введення сенсibilізуючої дози у відповідь на завершальне введення антигену може розвиватися анафілактичний шок. Максимальна реакція спостерігається через 2 тижні після сенсibilізуючої ін'єкції.

Анафілактичний шок починається через короткий (пів хвилини) інтервал після внутрішньовенного введення антигену. Морська свинка виявляє занепокоєння, скуйовджує шерсть, чхає і кашляє. Почухуючи передніми лапками ніс, тварина мовби намагається забрати щось, що

заважає їй дихати. Тяжкість стану швидко наростає; дихання прискорюється, потім стає судомним. Відбувається мимовільна дефекація і сечовипускання. Морська свинка заточується, падає, розвиваються судоми. Через 5-10 хв після введення завершальної дози настає смерть. Якщо негайно зробити розтин, легені виявляються роздутими, переповненими повітрям, вони на відміну від нормального стану, не спадаються після розсічення грудної клітки, що свідчить про бронхоспазм.

Механізм анафілактичного шоку полягає в тому, що після введення сенсibiliзуючої дози антигену відбувається вироблення і розповсюдження антитіл, зокрема і IgG, по всьому організму. Антитіла сорбуються на клітинах органів і тканин, на тканинних базофілах. При введенні завершальної дози антиген потрапляє в кровотік, а звідти у тканини різних органів, реагуючи з гуморальними антитілами і лімфоцитами. Оскільки імуноглобуліни сорбовані на тканинних базофілах, базофільних гранулоцитах та інших клітинах, починається масова їх дегрануляція, викид гістаміну, серотоніну, активація інших біологічно активних речовин.

Артеріальний тиск спочатку підвищується, а потім зменшується. Знижується температура тіла, скорочується гладенька м'язова тканина внутрішніх органів, останнє можна спостерігати за дії антигену на ізольовані органи, узяті від сенсibiliзованої тварини. Скорочення ізольованої матки чи кишки при завершальній дії специфічного антигену відомо за назвою реакції Шульца-Дейла. Підвищується проникність судин, згущується кров, що характерно для багатьох видів шоку. Далі механізм шоку може розвиватися по «хибному колу».

Перебіг анафілактичного шоку у різних видів тварин різний. Розходження пов'язане насамперед з тим, який життєво важливий орган у даного виду тварин уражається більше за інші, тобто є «шоковим» (у собак, наприклад, відбувається спазм сфінктерів печінкових вен і застій крові в

печінці). Спостерігається різке зниження артеріального тиску. У кролів головною ланкою в патогенезі шоку є спазм легеневих артерій і пов'язане з ним різке розширення правої половини серця.

Патогенез анафілактичного шоку у людини зумовлений вивільненням біологічно активних речовин (у тому числі й гістаміну) із гладеньких клітин, лейкоцитів, тромбоцитів. Поява у крові цих речовин викликає розширення периферичних судин, генералізоване збільшення судинної проникності, вихід частини плазми крові в інтерстиціальний простір, зменшення об'єму циркулюючої крові, падіння артеріального тиску, аритмії серця. Характерні також бронхоспазм і гіпоксія. Анафілактичний шок може виникнути у людей, сенсibiliзованих до антибіотиків чи до отрути комах. Тяжкі розлади гемодинаміки у таких людей можуть розвинути за декілька секунд після парентерального введення відповідного антибіотика чи укусу комахи.

2. **Бронхіальна астма.** При цій алергії у відповідь на дію алергену розвивається спазм бронхіол і набряк їх слизової. Порушується вентиляція легень і газообмін, виникає важка задишка. Приблизно у 50 % випадків астму викликають компоненти кімнатного пилу, в інших випадках це може бути пилок рослин, вовна тварин, злущений епідерміс, лікарські речовини тощо.

При **бронхіальній астмі** у відповідь на дію алергену розвиваються спазм і набряк слизової оболонки бронхіол, гіперсекреція слизу, що накопичується в бронхах. Порушується вентиляція легень і газообмін, виникає тяжка задишка. Приблизно в 50 % випадків бронхіальну астму викликає компонент кімнатного пилу, що являє собою вуглеводень — продукт природного чи бактеріального розпаду целюлози з бавовнику. Цей алерген відсутній у вуличному пилу і пилу порожніх будинків.

Бронхіальну астму можуть викликати й інші алергени, що містяться у повітрі (пилек рослин, злущений епідерміс, шерсть тварин), речовини, що

потрапляють в організм парентерально, а також ентерально, в тому числі й лікарські препарати — ацетилсаліцилова кислота, антипінин, морфін та ін.

Вважають, що в імунологічній стадії бронхіальної астми велике значення мають IgE. Можливо, у хворих на бронхіальну астму спадково зумовлене утворення антитіл цього класу на ті антигени, на які в інших людей виробляються антитіла інших класів. У деяких хворих антитіла виявлені в бронхіолах, де цілком природно можуть реагувати з вдихуваним алергеном.

У біохімічній стадії бронхіальної астми важливу роль відіграють ацетилхолін, гістамін, брак ПГЕ1, цАМФ та інші біологічно активні сполуки. Під впливом цих речовин відбувається спазм бронхіол, накопичення в'язкого слизу в їхньому просвіті і набряк слизової оболонки, що призводить до звуження і навіть перекриття просвіту бронхіол.

Має значення також зниження синтезу адреналіну і кортизолу — гормонів, контр-регуляторних відносно ацетилхоліну і гістаміну.

3. До полінозів (від лат. pollen — пилок) належать сінна лихоманка і сінна астма, що за видом алергенів є пилковою алергією. Для цих захворювань характерний сезонний характер, а одним із проявів може бути сезонна нежить. Алергенами є пилок та ефірні олії рослин і дерев.

4. Кропивниця супроводжується появою сверблячих червоних плям або пухирів, що можуть зникнути протягом години після потрапляння антигену в шкіру з навколишнього середовища чи з кровотоку. Кропивниця в деяких людей розвивається після прийому таких харчових продуктів, як полуниця, а також лікарських препаратів. Після видалення антигену пухирі можуть зникнути протягом години.

Бронхіальну астму, сінну лихоманку, кропивницю, набряк Квінке раніше зараховували до атопій — алергічних реакцій, що виявляли

переважно у людини й при виникненні яких важливе значення мають конституційні особливості організму («атопія» дослівно — дивна хвороба).

5. **Набряк Квінке** інакше називають гігантською кропивницею, або ангіоневротичним набряком. На відміну від кропивниці, при набряку спостерігається локалізоване скупчення великої кількості ексудату в сполучній тканині та дермі, найчастіше в області повік, губ, зовнішніх статевих органів, а також на слизовій оболонці язика й гортані.

У деяких випадках набряку Квінке виявляється спадковий дефект інгібітору, загального для калікреїну і комплементу. У таких особин спостерігається полегшена активація біологічно активних речовин, що може бути викликана не тільки комплексом антиген-антитіло, але й неімуними агентами, наприклад, холодом. Однак холод може викликати й алергічну реакцію шляхом індукції аутоалергенів.

6. **Феномен Овері** полягає у різкому збільшенні проникненості стінки капілярів за взаємодії АГ з АТ у даній тканині. Клінічний прояв алергії – утворення синіх плям у місці реакції;

Другий тип — цитотоксичний (цитоліз) — пов'язаний з утворенням антитіл проти антигенів, що є компонентами клітини чи сорбовані на ній. При цьому антитіла, що належать до імуноглобулінів G і M класу, надходять у тканини, де, взаємодіючи з антигеном на поверхні клітин, активують комплемент; субпопуляції Т-кілерів, фагоцитоз і викликають загибель клітин-мішеней.

Патогенез. Антиген (компоненти клітинних мембран; фіксована на клітині чужорідна речовина; компоненти базальних мембран) викликає диференціювання плазматичних клітин із В-лімфоцитів і синтез антитіл (переважно – IgE, IgG).

Фіксація антитіл на поверхні макрофагів і клітин-кілерів (К-клітин) супроводжується реакцією «антиген-антитіло» з участю факторів

комплементу, активованих імуноглобулінами. Взаємодія активованих макрофагів і клітин-кілерів з клітинами-мішенями викликає комплементнезалежний цитоліз і як наслідок порушення клітин-мішеней, деструкція базальної мембрани і розташованих на ній клітин.

Клінічний прототип: алергічні форми гемолітичної анемії, лейкопенії, міокардиту, гепатиту, тиреоїдиту, нефриту.

Третій тип — імунокомплексний (реакції типу феномена Артюса) — пов'язаний з утворенням імунних комплексів у рідких середовищах. На відміну від перших двох типів реакцій ні антиген, ні антитіло не є компонентами клітин, а утворення комплексу антиген-антитіло відбувається в крові і міжклітинній рідині. Вирішальне значення для її розвитку має активація комплементу. У цих реакціях беруть участь антитіла різних класів, але найбільшу роль відіграють імуноглобуліни IgM, IgG1, IgG2, IgG3 класів. Мікропреципітати зосереджуються навколо судин і в судинній стінці. Це призводить до порушення мікроциркуляції і вторинного ураження тканини, аж до некрозу.

Патогенез. Антиген (розчинний білок у великих кількостях) призводить до диференціювання плазматичних клітин із В-лімфоцитів і як наслідок, синтезу антитіл (переважно – IgG, IgM).

Утворення великих молекулярних комплексів «антиген-антитіло», фіксація їх навкруги і на стінках мікросудин.

Активація комплексами «антиген-антитіло» калікреїн-кінінової системи, факторів комплементу, еозинофілів, тромбоцитів, нейтрофілів, огрядних клітин викликає тромбоутворення, підвищення проникнення судинної стінки, вихід із судин фібрину, імунних комплексів та ін.

Клінічний прототип: феномен Артюса-Сахарова, сироваткова хвороба, системна червона вовчанка, ревматоїдний артрит, сироваткова хвороба, деякі форми гострого гломерулонефриту.

1. **Феномен Артюса-Сахарова.** За патогенезом – це алергія змішаного типу. Спостерігається спазм артеріол, у судинах розвивається тромбоз, а у прилеглих тканинах – набряк і некроз;

2. **Сироваткова хвороба** може розвиватись у результаті одноразового введення гетерогенної сироватки. Клінічні ознаки проявляються на 4-7 день після ін'єкції сироватки. На шкірі з'являється висип, набряки. Відчувається слабкість, головний біль, біль у суглобах, м'язах, нудота, гарячка (до 40°C, протеїнурия і порушення функції серця.

Четвертий тип – клітинно-опосередкований Т-лімфоцитзалежний тип – пов'язаний з утворенням сенсibiliзуючих лімфоцитів (Т-кілерів). За специфічної взаємодії сенсibiliзованих лімфоцитів з антигеном відбувається активація Т-лімфоцитів і виділення ними цілої низки медіаторів, названих **лімфокінами**. До реакцій четвертого типу належать алергічний контактний дерматит, відторгнення трансплантата, алергічні явища при інфекційних і паразитарних захворюваннях і деякі форми аутоімунних захворювань.

Патогенез Антиген (генетично чужорідні клітини: мікробні, паразитарні, вірусвмісні, «гетерогенізовані» клітини організма) викликають утворення сенсibiliзованих Т-лімфоцитів (Т-кілерів) які викликають взаємодію Т-кілерів з клітинами-мішенями. Антитілозалежний Т-клітинний лізис клітин-мішеней супроводжується утворенням і вивільненням лімфокінів сенсibiliзованими лімфоцитами.

Пошкодження клітин і тканин залучає у алергічну реакцію макрофаги, гранулоцити і лімфоцитів внаслідок чого відбувається клітинна (лейкоцитарна) інфільтрація тканин.

Клінічний прототип: інфекційно-алергічні хвороби, контактний дерматит, реакція відторгнення трансплантата, реакція гемаглютинації, кон'юнктивіт.

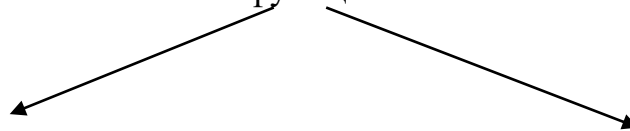
ЛЕКЦІЯ 6

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ

План

1. Характеристика периферичного кровообігу
2. Артеріальна гіперемія
3. Венозна гіперемія
4. Ішемія
5. Стаз
6. Тромбоз
7. Емболія

Системний кровообіг за своїми функціональними ознаками ділиться на



Центральне (системне)

Периферичне (органне)

Кровообіг у великих магістральних судинах, який забезпечує надходження крові у периферичні судини та її відтік

Кровообіг у дрібних судинах органу або окремої частини тканини (дрібні артерії, артеріоли, прекапіляри, капіляри, посткапіляри, артеріовенозні анастомози, венули, дрібні вени).

Кровообіг у мікросудинах діаметром до **100 мкм**, який забезпечує процеси обміну речовин між кров'ю тканинами називається **мікроциркуляторним**.

Комплекс процесів обміну і транспорту рідини у тканинах називається **МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЯ**

Судини МЦР представляють собою свого роду каркас, тобто судини вбудовані у строму (нагадує водопровід із вбудованими у стіну дому трубами). На цьому стромально-судинному каркасі заселені клітини паренхіми органів (специфічні диференційовані компоненти) і все це

утворюють структурно-функціональний елемент органа або тканини (*гістіон*).

Основною функцією системи кровообігу є:

- своєчасна доставка тканинам об'єму крові, адекватне метаболічним вимогам
- економія енергоресурсів кровотоку;
- підтримка перфузії тканин у спокої на рівні трохи вищого мінімальної функціональної достатності:

Перфузія у органах і тканинах (мл/хв/100 г тканин)

- Нирки – 360
- Наднирники – 300
- Щитоподібна залоза – 160
- Печінка – 95
- Серце – 70
- Мозок – 50
- М'язи (у спокої)– 4
- Кістки – 3

Для виконання перфузії системі крові необхідно підтримувати на постійному рівні:

- Артеріальний тиск (АТ)
- Хвилинний об'єм серця (ХО)
- Об'єм циркулюючої крові (ОЦК)
- Загальний периферичний опір судин (ОПОС)
- Венозне повернення крові до серця (ВП)

На ділянці периферичного русла відбувається:

Обмін води, електролітів, газів, поживних речовин по системі:

Кров → тканина → кров,

тобто забезпечення транскапілярного обміну мікроциркуляторними одиницями тканин.

Механізми регуляції периферичного кровообігу складні. Вони включають:

- Дію вазоконстрикторів і вазодилататорів;
- Вплив на судинну стінку неспецифічних метаболітів, місцевих БАР і гормонів

До порушень периферичного кровообігу належать: артеріальна венозна та змішана гіперемія, ішемія, стаз, тромбоз, емболія, інфаркт, кровотечі, крововиливи та порушення мікроциркуляції.

Артеріальна гіперемія

Артеріальна гіперемія – збільшення кровонаповнення органу або тканини за рахунок надлишкового надходження артеріальної крові за умови нормального відтоку. Причиною артеріальної гіперемії є вплив різних чинників зовнішнього і внутрішнього середовища.

Етіологія артеріальної гіперемії

Артеріальна гіперемія є **фізіологічна** (робоча, або функціональна, реактивна) і **патологічна**.

Фізіологічна артеріальна гіперемія — збільшення кровотоку в органі або тканині, яке супроводжується посиленням функції (гіперемія підшлункової залози під час травлення, скелетного м'яза під час скорочення, збільшення коронарного кровотоку за посиленої роботи серця, приплив крові до шкіри і слизових оболонок за фізичного навантаження).

Реактивна гіперемія являє собою збільшення кровотоку після його нетривалої ішемії. Розвивається у шкірі, м'язах, нирках, головному мозку, кишках.

Патологічна артеріальна гіперемія виникає під дією незвичайних (патологічних) подразників (хімічні речовини, токсини, висока зовнішня температура, продукти порушення обміну, які утворюються при запаленні, опіках, гарячці, механічні чинники).

У окремо взятих випадках умовами виникнення патологічної артеріальної гіперемії є підвищення чутливості судин до подразників, що спостерігається, наприклад, при алергії.

В залежності від чинника, який викликає патологічну артеріальну гіперемію, розрізняють запальну, теплову гіперемію, ультрафіолетову еритему і т. д.

В залежності від чинника, який викликає патологічну артеріальну гіперемію, розрізняють запальну, теплову гіперемію, ультрафіолетову еритему і т. д.

За патогенезом виділяють три види патологічної артеріальної гіперемії

- Нейротонічний тип
- Нейропаралітичний
- Міопаралітичний

Нейротонічний тип АГ

Виникає рефлексорно у зв'язку з подразненням інтеро- і екстерорецепторів вазодилататорів у результаті дії різних факторів;

Можлива тільки у тих органах, які іннервує парасимпатична нервова система: мозок, язик, слинні залози, підшлункова залоза, сечовий міхур, пряма кишка, зовнішні статеві органи, кавернозне тіло та ін.

Типовим прикладом нейрогенної артеріальної гіперемії є почервоніння обличчя та шиї при патологічних процесах у внутрішніх органах (яєчниках, серці, печінці, легенях).

В експерименті на тваринах (кролі та собаки) нейрогенна артеріальна гіперемія вперше була відтворена Клодом Бернаром шляхом подразнення лицевого нерва – гілки, яка складається з парасимпатичних вазодилататорів. У результаті відповідної реакції виникла гіперемія і посилення секреції нижньощелепної слинної залози (вплив медіатора ацетилхоліну).

При відсутності парасимпатичної іннервації розвиток артеріальної гіперемії зумовлений симпатичною (холінергічною, гістамінергічною, серотонінергічною й адренергічною) системою, яка представлена на периферії відповідними волокнами, медіаторами та рецепторами. Симпатичні холінергічні нерви розширюють дрібні артерії та артеріоли скелетних м'язів, м'язів обличчя, слизової оболонки щік, кишок. Їх медіатором також є ацетилхолін.

По цьому механізму розвивається судинна реакція, підпорядкована меті терморегуляції (під впливом теплового центра відбувається нейрогенна парасимпатична дилатація і через судини шкіри проходить більше крові, тобто збільшується тепловіддача і не збільшується споживання кисню). У людини – «фарба сорому».

Нейропаралітичний тип АГ

Розвивається за зменшення нейрогенного констрикторного впливу на судини і за зниження нейрогенного тонусу. Її можна спостерігати в клініці і в експерименті на тваринах при перерізуванні симпатичних адренергічних волокон і нервів, які справляють судинозвужувальну дію.

У 1842 р. О.П. Вальтер уперше відзначив розширення судин лапки жаби при перерізуванні симпатичних волокон сідничного нерва. Пізніше (1851 р.) К. Бернар спостерігав почервоніння і підвищення температури шкіри голови кролика на боці перерізу шийного вузла симпатичного стовбура. Особливо це помітно на вусі (хрящі) кролика.

У людини і тварин тонічна імпульсація притаманна симпатичним нервам, які йдуть до судин шкіри верхніх кінцівок, вух, скелетних м'язів, травного каналу та ін. Перерізування цих нервів у кожному із зазначених органів викликає збільшення кровотоку по артеріальних судинах, підвищення обміну речовин і покращання функцій органа.

Артеріальну гіперемію нейропаралітичного типу можна викликати і хімічним шляхом, блокуючи передачу центральних нервових імпульсів у ділянці симпатичних вузлів (за допомогою гангліоблокаторів) або на рівні симпатичних нервових кінцівок (за допомогою симпатолітиків або адреноблокаторів).

Крім того така гіперемія може бути наслідком впливу бактеріальних токсинів на вегетативні центри. Цей механізм може сприяти розвитку колапсу за деяких інфекційних захворюваннях.

Міопаралітичний тип АГ

Пов'язаний зі зниженням міогенного тонуусу судин під дією недостатності кисню, надлишку вуглекислого газу, метаболітів (органічних кислот, іонів калія, АТФ, АДФ, місцевих БАР (брадикінін, гістамін, простагландини, немедіаторний ацетилхолін, гормони)

Метаболіти викликають розширення судин при дії безпосередньо на гладенькі м'язові елементи їхньої стінки, незалежно від іннерваційних впливів. Це підтверджується також тим, що повна денервація не запобігає розвитку ні робочої, ні реактивної, ні запальної артеріальної гіперемії.

Розширення судин викликає недостатній вміст у крові кисню, надлишок вуглекислоти, неспецифічних метаболітів і неорганічних іонів (молочна кислота, органічні кислоти, цикл Кребса, АТФ, АДФ, аденозин, іони калію), місцевих біологічних активних речовин (брадикінін, серотонін, гістамін, простагландини, немедіаторний ацетилхолін, гама-аміномасляна кислота) і гормонів, які потрапляють до органів із потоком крові.

Важливу роль у збільшенні кровотоку при місцевих судинних реакціях відводять зміні рН тканинного середовища — зсув реакції середовища в бік ацидозу сприяє розширенню судин. Проте, наскільки значною є роль метаболічного механізму у виникненні патологічної артеріальної гіперемії, свідчить тенденція до накопичення більшості з перелічених чинників, які викликають гіперемію у патологічних умовах (опік, травма, запалення, дія ультрафіолетових променів, іонізуючої радіації та ін.).

Механізм судиннорозширювальної дії вказаних речовин повністю ще не вивчено. Припускають, що гіпотонічна дія різних продуктів метаболізму базується на зниженні реактивності м'язового шару судинної стінки до розтягнення, яке спричиняє тиск крові. В його основі може полягати блокування кальцієвого входу як наслідок закриття певної частини кальцієвих каналів у мембрані.

Це найчастіший варіант АГ, оскільки у дрібних судинах переважає міогенний тонус.

Такий механізм лежить в основі:

- робочої гіперемії
- запальної гіперемії

- постішемічного стану
- реактивної гіперемії

Клінічні ознаки АГ

Артеріальна гіперемія характеризується низкою функціональних змін і клінічних ознак:

- почервоніння, розширення дрібних артерій, артеріол, вен і капілярів;
- пульсація дрібних артерій і капілярів;
- збільшення кількості судин, видимих оком;
- підвищення місцевої температури;
- збільшення об'єму гіперемованої частини;
- підвищення тургору тканини;
- збільшення тиску в артеріолах, капілярах і венах;
- прискорення кровотоку;
- підвищення обміну та посилення функцій органа.

Тургор тканини зростає, тому що мікросудини розширюються і переповнюються кров'ю, а кількість тканинної рідини збільшується. Колір органа буває яскраво-червоним унаслідок того, що поверхнево розташовані судини в шкірі та в слизових оболонках заповнені кров'ю з високим вмістом еритроцитів (гематокритом) і мають підвищену кількість оксигемоглобіну

Значення АГ для організму

Сприятлива дія

У більшості випадків артеріальна гіперемія супроводжується підвищенням фізіологічних можливостей органів і тканин у результаті посилення обміну речовин, що являє собою реакцію пристосування;

Несприятливий вплив

При атеросклерозі, наприклад, різке розширення судини може супроводжуватися розривом її стінки і крововиливом у тканину.

- хронічна АГ може викликати гіпертрофію і гіперплазію органів і тканин;

- є ризик розвитку крововиливів, особливо небезпечно – у головний мозок (геморагічний інсульт).
- зміна системної гемодинаміки (ХО, підвищення АТ, гіперволемія)

Венозна гіперемія

ВГ – це збільшення кровонаповнення органу або тканини внаслідок порушення відтоку крові і уповільнення швидкості кровотоку.

Sin: пасивна гіперемія, венозний застій, застійна гіперемія.

Етіологія. Причини ВГ полягають у перешкоджанні відтоку крові різними факторами:

- Механічне здавлювання вен пухлиною, рубцем, збільшеною маткою
- Закупорка вен емболами і утворення тромбів
- Зниження тонуусу гладких м'язових елементів судин
- При загальних захворюваннях (послаблення правого і лівого шлуночків, ексудативний плеврит, пневмосклероз, емфізема та ін.)

Клінічні ознаки ВГ

- Товчкоподібний і маятникоподібний кровотік
- Охолодження тканин
- Ціаноз слизових оболонок, шкіри. Виникає коли концентрація вуглекислого газу перевищує 5-6 %.
- Акроціаноз (посиніння дистальних відділів тіла)
- Припухання

Значення ВГ

Позитивний вплив:

- Уповільнення кровотоку перешкоджає розповсюдженню медіаторів і патогенів із вогнища запалення, а також полегшує еміграцію лейкоцитів;
- Гіпоксія, яка розвивається за венозної гіперемії сприяє активації макрофагів і стимулює фібропластичний процес (формування сполучної тканини).

Негативний вплив:

- Утворення набряків, водянок, застійного стазу
- Крововиливи в органи і тканини
- Атрофія і некроз клітин найбільш аеробних (паренхіматозних) і ріст строми (органосклероз).

- Типові морфологічні зміни внутрішніх органів

Типові морфологічні зміни внутрішніх органів

- Бура індурація легень (за хронічної венозної гіперемії)
- Мускатна печінка
- Спленомегалія, фіброз і гемосидероз (вага селезінки збільшується у 5-6 разів)
 - Застій у судинах, які не мають колатералей веде до підвищення тиску і розриву з утворенням крововиливів і некрозів (геморагічний інфаркт)
 - Порушення нормальною гемодинаміки

Змішана гіперемія

ЗГ – це короткочасний перехідний етап від АГ до ВГ. Поєднує ознаки обох гіперемій

Вакатна гіперемія розвивається за швидкого звільнення судин черевної порожнини від стискання (стрімкі пологи, евакуація рідини при асциті та ін.).

Ішемія

Ішемія (від грец. Ischeim – затримувати, зупиняти та haima – кров) порушення периферичного кровообігу, в основі якого лежить обмеження або повне припинення притоку артеріальної крові (місцеве малокрів'я).

Це один із важливіших патологічних процесів, одна із самих частих причин гіпоксії клітин організму. Ішемія лежить у основі ішемічної хвороби серця (ІХС) – найбільш частої причини смертності. Існує також:

- ішемічна енцефалопатія;
- ішемічна гепатопатія;
- ішемічна хвороба кишечника та ін.

Етіологія:

Причиною ішемії можуть бути різні фактори: стискання артерії, обтурація її просвіту, дія на нервово-м'язового апарату артеріальної стінки. У зв'язку з цим розрізняють три типи ішемії:

1. Гематогенну (обтураційну);
2. Ендогенну (судинну);
3. Тканинну (компресійну).

Обтураційна ішемія є наслідком часткового звуження або повного закриття просвіту артерії тромбом або емболом. Продуктивно-інфільтративні і запальні зміни стінки артерії, які виникають при запаленнях ендотелію судин, призводять до обмеження місцевого кровотоку за типом обтураційної ішемії.

Ангіоспастична ішемія виникає в результаті подразнення судинозвужувального апарату судин і їх рефлекторного спазму, який спричинюється емоційним впливом (біль, гнів, страх), фізичними факторами (холод, травма, механічне подразнення), хімічними агентами, біологічними подразниками (токсини, бактерії) і т. д.

В умовах патології ангіоспазм характеризується відносною тривалістю і значною виразністю, що може бути причиною різкого сповільнення кровотоку, аж до його повної зупинки.

Виділяють такі механізми розвитку ангіоспазму:

- позаклітинний механізм, коли причиною розслаблюючого скорочення артерії є вазоконстрикторні речовини (наприклад, серотонін, катехоламіни, деякі простагландини), які тривало циркулюють у крові або синтезуються в артеріальній стінці;
- мембранний механізм, який зумовлений порушенням процесів реполяризації плазматичних мембран гладком'язових клітин артерій;
- внутрішньоклітинний механізм, коли нерозслаблююче скорочення гладком'язових клітин викликається порушенням внутрішньоклітинного транспорту іонів кальцію (виділення їх з цитоплазми) або ж зміною в механізмі скорочувальних білків — актину і міозину.

Компресійна ішемія виникає від здавлювання привідної артерії лігатурою, рубцем, пухлиною, чужорідним тілом та ін.

Клінічні ознаки:

Симптоми ішемії найчастіше від зменшення інтенсивності кровопостачання тканини і відповідних змін мікроциркуляції. Колір органа стає блідим унаслідок звуження поверхневих судин і зниження кількості капілярів, що функціонують, а також різкого збіднення крові на еритроцити (зниження місцевого гематокриту).

Об'єм органа зменшується через ослаблення його кровонаповнення і зниження кількості тканинної рідини. Температура поверхнево розташованих органів при ішемії знижується, тому що внаслідок зменшення інтенсивності кровотоку крізь орган порушується баланс між доставкою тепла кров'ю та його віддачею в навколишнє середовище, тобто віддача тепла починає превалювати над його доставкою. У внутрішніх органах температура при ішемії, звісно, не знижується, оскільки з їхньої поверхні тепловіддача не здійснюється.

Зміни мікроциркуляції при ішемії призводять до обмеження доставки кисню і поживних речовин у тканини, а також до затримки в них продуктів обміну речовин. Накопичення недоокиснених продуктів обміну (молочної, піровиноградної кислот та ін.) викликає зсув рН тканини в кислий бік. Порушення обміну речовин призводить спочатку до зворотних пошкоджень тканини.

Основні ознаки ішемії:

- місцева гіпотермія поверхневих тканин;
- збліднення тканини;
- поява її власного кольору;
- зниження кількості видимих судин;
- зниження об'єму органа;
- зменшення функціональних можливостей органу
- дистрофія
- біль, поколювання, оніміння.

Різні тканини не однаково чутливі до змін кровопостачання. Тому порушення в них при ішемії настають відповідно не однаково швидко. За ступенем чутливості до ішемії на першому місці стоїть ЦНС, потім серцевий м'яз, нирки та інші внутрішні органи. Ішемія в кінцівках супроводжується болями, відчуттям оніміння, «повзанням мурах» та дисфункцією скелетних м'язів.

Наслідки і завершення ішемії.

Ішемія грає важливу захисну роль у:

- обмеженні крововтрати при пошкодженні судин;
- перерозподілі крові у організмі;
- терморегуляції;
- підтримці системних параметрів кровообігу у екстремальній ситуації.

У той же час ішемія патогенна. Гіпоксія → гіпоксичний некробіоз → некроз. Місцевий некроз тканин, викликаний гострим порушенням кровообігу, називається *інфарктом*.

Інфаркт

Якщо кровотік в зоні ішемії швидко не відновлюється, виникає змертвіння тканин, яке називають **інфарктом**.

Інфаркти найчастіше розвиваються у органах із слабо розвиненим колатеральним кровообігом. Абсолютна достатність колатералей досягається або з допомогою подвійного кровообігу (печінка, легені), або при паралельно-дуговому типі перфузії (кінцівки), або за чисельних колатералей (тонкий кишечник). У зв'язку з цим у цих органах інфаркт виникає рідко.

Органи з магістральним кровообігом і малим сумарним діаметром колатералей мають абсолютно недостатній колатеральний кровообіг і у них розвиваються ішемічні некрози. Це такі органи як:

- нирки;

- сітківка;
- мозок (головний і спинний);
- селезінка.

Що стосується міокарду, то у коронарній сітці достатньо добре виражені анастомози і їх прохідність при інфаркті зберігається або підвищена. В області низхідної вітки лівої коронарної артерії колатералей менш за все і там інфаркти найбільш часті ("вітка смерті" за Давидовським). Так 90 % інфарктів міокарду відноситься до лівого шлуночка. Активне функціонування серця після інфаркту розширює зону некрозу і тому у гострий період необхідний абсолютний покій.

Інфаркт – це зона некрозу, яка має пірамідально-конічну форму (у органах з дихотомічним розгалуженням судин – нирки, легені, селезінка) і неправильну (серце, мозок).

При патологоанатомічному розтині в одних випадках виявляють так званий **білий (ішемічний) інфаркт** (у процесі змертвіння кров надходить у зону ішемії і звужені судини застаються тут заповнені лише плазмою крові без еритроцитів), в інших випадках — так званий **червоний, або геморагічний, інфаркт** (кров надходить колатеральним шляхом у недостатній кількості і настільки повільно, що тканина мертвіє, стінки судин виявляються зруйнованими, і еритроцити мовби «нафаршировують» всю тканину та фарбують її у червоний колір.

Білі інфаркти розвиваються у нирках, головному і спинному мозку, селезінці, міокарді.

Червоні інфаркти – наслідок венозного застою (гонади, головний мозок, сітківка, легені).

Можливі в одних і тих же органах і білі і червоні інфаркти.

Завершення інфаркту. Вогнище коагуляційного некрозу завершується сполучнотканинним рубцем. Інфаркти мозку, клітини якого вміщують багато ліпідів і схильні до аутолізу, процес перебігає по типу коліквацийного некрозу, з переходом у кісту, стінки якої представлені астроцитами ("**гліоз**").

Більшість інфарктів внутрішніх органів стерильні, але якщо причиною ішемії був інфікований тромб (септичний ендокардит, сепсис) або якщо некрозу піддається бактеріальнообсіменена ділянка органу (легені, кишківник), то розвивається інфікований інфаркт, з переходом у абсцес або гангрену.

Стаз

Стаз (stasis – зупинка) – це сповільнення і зупинка кровотоку в капілярах, дрібних артеріях і венах.

Стазу передуює престатичний стан:

- Уповільнення току крові
- Коливальні рухи крові (маятникоподібні)
- Товчкоподібні рухи крові

Етіологія стазу

Розрізняють **справжній (капілярний) стаз**, який виникає внаслідок патологічних змін в капілярах або порушення реологічних властивостей крові, **ішемічний** — унаслідок повного припинення припливу крові з відповідних артерій у капілярну стінку, і венозний.

Венозний і ішемічний стази є наслідком простого сповільнення і зупинення кровотоку. Ці стани виникають у зв'язку з тими ж причинами, що і венозна гіперемія й ішемія. Венозний стаз може бути результатом здавлювання вен, закупорки їх тромбом або емболом, а ішемічний — наслідком спазму, здавлювання або закупорки артерій. При усуненні причин стазу спостерігається відновлення нормального кровотоку. Навпаки, прогресування ішемічного і венозного стазу спричинює розвиток справжнього.

При справжньому стазі стовп крові у дрібних венах стає нерухомим, кров гомогенізується, еритроцити набухають і втрачають значну частину свого пігменту. Плазма разом із вивільненим гемоглобіном виходить за межі судинної стінки. В тканинах осередку справжнього капілярного стазу відзначається різке порушення живлення, змертвіння.

Основними причинами, які викликають стаз в мікросудинах, є порушення реологічних властивостей крові. Реологічні властивості крові як

неоднорідної рідини мають особливо важливе значення при її течії по мікросудинах, просвіт яких можна зіставити з величиною її формених елементів. Унаслідок руху в просвіті капілярів і прилеглих до них дрібних артерій і вен еритроцити і лейкоцити змінюють свою форму — вигинаються, витягуються в довжину і т. д. Нормальна течія крові по мікросудинах можлива тільки, якщо:

- формені елементи можуть легко деформуватися;
- вони не склеюються між собою і не утворюють агрегати, які могли б ускладнювати кровотік і навіть повністю закупорювати просвіт мікросудин;
- концентрація формених елементів крові не є надлишковою. Ці якості важливі перш за все для еритроцитів, тому що їх кількість у крові людини приблизно в тисячу разів перевищує кількість лейкоцитів.

Порушення реологічних властивостей крові в мікросудинах головним чином пов'язані зі змінами якостей еритроцитів у крові, яка по них протікає. Основні фактори, які визначають порушення реологічних властивостей крові в мікросудинах організму, такі:

- порушення деформування еритроцитів;
- порушення структури кровотоку в мікросудинах;
- посилена внутрішньосудинна агрегація еритроцитів, які викликають стаз крові в мікросудинах;
- зміна концентрації еритроцитів у циркулюючій крові.

Механізм розвитку справжнього стазу пояснюється внутрішньо-капілярною агрегацією еритроцитів, тобто їх склеюванням і утворенням конгломератів, які ускладнюють кровотік. При цьому підвищується периферичний опір.

Агрегація виникає внаслідок зміни фізичних властивостей плазмолем еритроцитів під безпосередньою дією факторів, які проникають усередину капілярної судини.

Результати електронно-мікроскопічного вивчення феномена агрегації еритроцитів свідчать про те, що їх поверхня, гладка за нормальних умов, при посиленій агрегації стає нерівною, «пухкою», змінюються сорбційні

властивості еритроцитів відносно деяких фарбників, що свідчить про порушення їхнього фізико-хімічного стану.

У патогенезі справжнього стазу важливе значення надається сповільненню кровотоку в капілярних судинах у результаті згущення крові.

Провідну роль при цьому відіграє підвищення проникності стінки капілярних судин, розташованих в зоні стазу. Цьому сприяють етіологічні фактори, які викликають стаз, і метаболіти, які утворюються в тканинах.

Особливе значення в механізмі стазу мають біологічно активні речовини (серотонін, брадикінін, гістамін), а також ацидотичне зрушення тканинного стану тканинної реакції середовища і його колоїдного стану. Як результат, відзначається підвищення проникності судинної стінки і розширення судин, яке призводить до згущення крові, сповільнення кровотоку, агрегації еритроцитів і, як наслідок, — до стазу. Особливо важливим є вихід у тканини плазмових альбумінів, які сприяють негативному заряду еритроцитів, що може супроводжуватися їхнім випадінням із зваженого стану.

Клініка стазу

- Сильне переповнення кров'ю капілярів і дрібних вен;
- Склеювання еритроцитів і утворення агрегатів, яке називається «сладжем» (характерно для справжнього стазу)

Завершення і значення стазу

1. Якщо стаз короткочасний, то кровообіг поновлюється, але тонус судин відновлюється повільно (20-30 днів) – постстатичний стан.
2. За тривалих і поширених стазах розвивається дистрофія і некроз

Тромбоз

Тромбоз – це прижиттєве місцеве пристінкове утворення у судинах або серці щільного конгломерату із формених елементів крові і стабілізованого фібрину. Сам конгломерат називається – *тромб*.

Відмінність тромбу від згортка

Згорток формується:	Тромб формується
• in vitro та in vivo;	• Тільки у судинах

<ul style="list-style-type: none"> • Посмертно • У просвіті судин, порожнинах тіла, у тканинах на місці гематом • Закріплений зі стінкою судини пухко і слабко 	<ul style="list-style-type: none"> • Тільки прижиттєво • Тільки у судинах і порожнинах серця • Щільно зціплений із судинною стінкою і не передбачає відділення ні на якому етапі
---	---

Згустки крові можуть бути *пристінковими* (частково зменшують просвіт судин) і *закупорювальними*. Перший різновид тромбів частіше за все виникає в серці і стовбурах магістральних судин, другий — у дрібних артеріях і венах.

У залежності від того, які компоненти мають перевагу у структурі тромбу, розрізняють *білі, червоні і змішані* тромби.

Білі тромби утворюють тромбоцити, лейкоцити, а також невелика кількість білків плазми, *червоні тромби* — еритроцити, скріплені нитками фібрину, *змішані тромби* являють собою білі і червоні шари, які чергуються.

Причини тромбоутворення

Причиною тромбозу є захворювання, при яких уражається судинна стінка. Це, перш за все, захворювання запальної природи (ревматизм, висипний тиф, бруцельоз, сифіліс), а також атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, алергічні процеси.

Ще з минулого століття сформувався чітке уявлення про основний механізм тромбоутворення у вигляді тріади Вірхова.

Тріада Вірхова

1. Підвищення згортання крові
2. Пошкодження стінки судин
3. Уповільнення току крові

Ураження судинного ендотелію, яке виникає під дією фізичних (механічна травма, електричний шок), хімічних (NaCl, FeCl₃, HgCl₂, AgNO₃)

і біологічних (ендотоксини, мікроорганізми) чинників унаслідок порушення її живлення і метаболізму.

Пристінковий тромб утворюється перш за все на ділянці ушкодження стінки судини. Це пояснюється, з одного боку, тим, що з ураженої внутрішньої оболонки судини виділяються фактори згортання крові, які активують процес тромбоутворення, а з іншого — локальним пригніченням фібринолізу, утворенням в ендотелії кровоносних судин простагландину I (простациклін) і його ендоперокису, які справляють в нормі виражену антиагрегаційну дію на тромбоцити.

Крім того, потужним ендогенним інгібітором синтезу простацикліну є адреналін, який сприяє тромбоутворенню при стресових станах, а також у тих випадках, коли морфологічні утворення внутрішньої оболонки судини не виявляються.

Порушення активності систем згортання і протизгортання крові і судинної стінки. Підвищення активності системи згортання крові за рахунок збільшення в ній концентрації прокоагулянтів (протромбін, тромбін), як і зниження активності системи протизгортання (зменшення вмісту в крові антикоагулянтів або збільшення активності їхніх інгібіторів), у тому числі фібринолітичної, як правило, призводить до внутрішньосудинного згортання крові (ВСЗК) і тромбозу.

ВСЗК зумовлене швидким і значним надходженням у судинне русло факторів згортання крові, в тому числі тканинного тромбoplastину, що спостерігається при шоку, гострому масивному гемолізі еритроцитів.

Сповільнення кровотоку та його порушення (завихрення в області аневризми). Цей фактор, мабуть, має менше значення, однак дозволяє пояснити, чому в венах тромби утворюються в п'ять разів частіше, ніж в артеріях, у венах нижніх кінцівок — у три рази частіше, ніж в артеріях, а також високу частоту тромбоутворення при декомпенсації кровообігу при довготривалому постільному режимі.

Процес тромбоутворення умовно можна поділити на дві фази: фазу адгезії, агрегації й аглютинації тромбоцитів (клітинна фаза) і фазу коагуляції (плазматична фаза згортання). Фізико-хімічна суть клітинної

фази (первинний гемостаз) складається із зміни первинного потенціалу судинної стінки, заряду тромбоцитів та інших клітин крові, підвищенні адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів, які викликають їх осідання на ушкодженій («чужорідній») поверхні внутрішньої оболонки судин (адгезія) і прилипання один до одного (агрегація).

З моменту розпаду тромбоцитів і виходу тромбоцитарних факторів згортання крові в зовнішнє середовище починається наступний етап тромбозу — плазматична фаза (фаза коагуляції крові). Фізико-хімічна і біохімічна суть цієї фази складається з кількох послідовних перетворень з типом коензим-ензим. Деякі з цих перетворень мають справжню ферментативну природу.

На першому етапі коагуляції крові відбувається активація протромбопластину тканин і крові з переведенням його у активний зовнішній і внутрішній тромбопластин. Зовнішній тромбопластин утворюється при взаємодії тканинних і плазматичних компонентів системи згортання крові. Кров'яний, або внутрішній, тромбопластин утворюється з тромбоцитарного при взаємодії факторів згортання плазми. Час утворення тканинного тромбопластину становить кілька секунд, у той час як для утворення кров'яного потрібні хвилини.

На другому етапі утворюється активний тромбін. Під дією протеолітичного ферменту тромбопластину відбувається відщеплення пептидів з обох кінців білкової молекули протромбіну з утворенням тромбіну (молекулярна маса 61 000) — високоспецифічного протеолітичного ферменту.

На третьому етапі під дією тромбіну відбувається перетворення фібриногену в фібрин з утворенням згортка.

Під час першої реакції перетворення молекули фібриногену (глікопротеїд з молекулярною масою 340 000) відщеплюються два або чотири негативно заряджених пептиди А і В. Друга реакція являє собою процес полімеризації утвореного фібрину — мономера в крупні молекули фібрину з молекулярною масою 5 000 000. Далі міжмолекулярні водневі зв'язки в фібрині полімери — стають ще більш міцними під дією

фібринстабілізуючого фактора плазми крові. В нормі цей фактор неактивний, однак під дією тромбіну та іонів кальцію активується.

Фібрин у вигляді ниток, які лежать компактно або пухко, являє собою основну масу тромбу. В комірках утвореної сітки розташовуються клітини крові (агреговані тромбоцити, скупчення лейкоцитів та еритроцитів).

На завершальному етапі згортання крові під дією тромбостеніну (ретрактозиму), який виділяється з інтактних тромбоцитів, настає скорочення (згідно з типом скорочення актоміозину) фібринових волоконин і волоконець, виявлених у тромбоцитах з допомогою електронного мікроскопа. Відбувається стиснення (ретракція) і ущільнення згортка.

Ретракція — це лабільний процес, який порушується при дії на тромбоцити хімічних (солі ртуті, кобальту, міді, фтору, формальдегід, ефір, хлороформ) і фізичних (нагрівання вище 57°C, заморожування, дія ультразвуку) чинників. При цьому спостерігається повне пригнічення реакції.

Для нормального перебігу ретракції необхідна наявність іонів кальцію, глюкози, АТФ, фізіологічний перебіг гліколізу, відповідні співвідношення між концентрацією тромбіну і фібриногену, а також фібриногену і тромбоцитів.

Однак механізм тромбоутворення в артеріях і венах різний. Венозні тромбози виникають у результаті активації плазмової ланки гемостазу, артеріальні — на тлі судинно-тромбоцитарних конфліктів.

Клінічним варіантом венозного тромбозу є ДВЗ-синдром, вроджений дефіцит антитромбіну III, протеїнів C і S.

До клінічних варіантів артеріального тромбозу належать ***тромбоцитопенічна пурпура*** (ТПП) і ***гемолітико-уремічний синдром*** (ГУС).

Клінічна картина ТПП складається з тромбоцитопенії, гемолітичної анемії і флюктуючих ознак ішемії, які поєднуються з розладами нервової системи. Більшість цих синдромів характерні для ГУС, який відрізняється від ТПП наявністю гострої ниркової недостатності, відсутністю неврологічної симптоматики.

Тромботичні маси, які складаються з тромбоцитів і невеликої кількості фібрину, розкидані при ТПП по всій артеріокапілярній системі, які викликають при цьому характерну інтермітуючу симптоматику та ознаки ішемії у самих різних органах.

При ГУС внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів із посиленням фібринолізом майже виключно обмежена басейном ниркових судин. В обох ситуаціях (і при ТПП, і при ГУС) ступінь внутрішньосудинної агрегації корелює з рівнем тромбоцитопенії. У хворих на ТПП кількість тромбоцитів нижча, ніж у хворих на ГУС. Поряд із тромбоцитопенією для більшості хворих на ТПП і ГУС характерна фрагментація еритроцитів, яка викликана ускладненням її руху по частково тромбованих артеріолах і капілярах. Часто розвиваються симптоми мікроангіоспастичної гемолітичної анемії з характерною морфологічною картиною шизоцитозу («обрізнана» форма еритроцитів), який виявляється в мазках периферичної крові.

Наслідки тромбозів можуть бути різними. Враховуючи його значення як кровоспинного механізму при гострій травмі, яка супроводжується кровотечею, тромбоз потрібно розглядати із загальної біологічної позиції як пристосувальне явище.

У той же час тромбоутворення при різних хворобах (ендартеріїт, цукровий діабет та ін.) може супроводжуватися тяжкими наслідками, які викликаються гострими порушеннями кровообігу в зоні тромбованої судини.

Розвиток некрозу (інфаркту) в зоні тромбованої, позбавленої колатералей, судини — кінцевий етап тромбозу. Особливо значною є роль тромбозу вінцевих артерій у розвитку інфаркту міокарда.

Наслідки тромбозу:

- асептичне (ферментативні, аутолітичні) розплавлення,
- організація (розсмоктування із заміщенням сполучною тканиною);
- реканалізація,
- септичне (гнійне) розплавлення.

Останнє є особливо небезпечним, тому що спричинює септикопемію й утворення багатьох абсцесів у різних органах.

Емболія

Емболія — це процес перенесення потоком крові або лімфи елементів, які в нормі у судинному руслі не зустрічаються, і закупорка ними кровоносних і лімфатичних судин.

В залежності від характеру емболу, розрізняють емболію:

- екзогенну (повітряну, газову, твердими чужорідними тілами, бактеріальну, паразитарну) та
- ендогенну, яка викликана тромбом, жиром, різними тканинами, навколоплідними водами.

За локалізацією розрізняють емболію великого, малого кола кровообігу і системи ворітної вени.

У всіх цих випадках рух емболів звичайно відбувається відповідно до природного поступового руху крові. Джерелом емболії

- великого кола кровообігу є патологічні процеси в легневих венах, порожнинах лівої половини серця, артеріях великого кола кровообігу;
- малого кола кровообігу — патологічні зміни у венах великого кола кровообігу і правої половини серця.

• До виникнення емболії ворітної вени призводять патологічні зміни в басейні цієї вени. Винятком є ретроградна емболія, коли рух ембола підпорядковується не гемодинамічним законам, а силі тяжіння самого ембола. Розпізнають також парадоксальну емболію, яка спостерігається при незарощенні міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки, в результаті чого емболи з вен великого кола кровообігу і правої половини серця переходять у ліву, обминаючи мале коло.

ЛЕКЦІЯ 7

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЗАПАЛЕННЯ

План

1. Поняття про запалення.
2. Етіологія запалення.
3. Патогенез запалення (первинна і вторинна альтерація, ексудація, проліферація)
4. Альтерація. Гуморальні і клітинні чинники вторинної альтерації. Медіатори запалення.
5. Ексудація. Ексудат, його види та функції.
6. Еміграція лейкоцитів у вогнище запалення. Функції лейкоцитів у вогнищі запалення.
7. Класифікація запалення. Ознаки запалення
8. Порухення обміну речовин при запаленні.

Запалення (inflammatio, flocosis) - це типовий патологічний процес, який розвивається у васкуляризованих органах і тканинах у відповідь на будь-які місцеві пошкодження та проявляється у вигляді поетапних змін функціонального та морфологічного характеру у вигляді альтерації, ексудації та проліферації. Цей процес спрямований на локалізацію, ізоляцію та ліквідацію патогенного агента (флогогену), що викликав пошкодження, а також на відновлення ураженої тканини та її функції.

Васкуляризація – необхідна передумова повного проявлення запалення. В безсудинних тканинах і органах (волокнистий і гіаліновий хрящ, скловидне тіло, роговиця, клапани серця) запалення може розвиватись по мірі вростання у них кровоносних судин із оточуючих тканин. Цей процес обумовлює виникнення більма при травмі роговиці, клапанних пороків – за ендокардитів.

Розповсюдження. Це один із самих розповсюджених процесів поряд з гіпоксією та стресом. Майже усі хвороби супроводжуються запаленням, або є його наслідком і тому знання основних закономірностей виникнення,

розвитку і перебігу цього процесу має велике значення для діагностики та лікування хвороб.

Теорії запалення.

- нутритивна теорія Вірхова: пояснює запалення таким чином: частина клітин при запаленні руйнуються, звільнюються з клітин продукти розпаду, які стимулюють розмноження других клітин. Там, де альтерація, там проліферація.

- судинна теорія Конгейма: згідно неї в зоні запалення відбуваються судинні реакції (порушення мікроциркуляції), завдяки яким лейкоцити з крові емігрують в зону запалення.

- паразитарна теорія Мечнікова: без лейкоцитів нема запалення, лейкоцит – невід’ємний атрибут запалення. При гострому запаленні в зону запалення емігрують нейтрофіли, при хронічному – моноцити. Наприклад: на верхівці зуба утворилась гранульома – це хронічний процес, в її утворенні приймають участь моноцити.

- фізико-хімічна Шаде: в зоні запалення виникають складні фізико-хімічні зміни у вигляді ацидозу, дисіонії (гіпертонії), які лежать в основі запалення. При гострому запаленні рН низьке, може = 6,5; при хронічному – 7,0-7,2 (в N – 7,34). Якщо є запалення є ацидоз.

- біохімічна Менхена: в зоні запалення утворюються біологічно активні речовини біохімічним шляхом. Ці речовини названі медіаторами запалення. Без медіаторів запалення – нема запалення.

Значення запалення. Запалення є захисно-приспосувальною реакцією, без якої би залишалися нерозпізнаними небезпечні місцеві процеси, генералізувались інфекції і призводили б до сепсису, травми закінчувались би шоком, а тканинні дефекти – не відновлювались.

У той же час, механізми запалення обов'язково спричиняють тканинам вторинне самопошкодження і тому виникає необхідність у застосуванні протизапальних засобів.

Важливою складовою тканинного і органного субстрату є структурно-функціональний елемент органа або тканини – *гістіон*, який є первинною ареною запалення (нефрон нирок, печінкова долька), тобто первинно запалення розвивається на *гістіоні* (безжовтяничний гепатит). За будь-якого пошкодження органу у спеціалізовані захисні функції спочатку залучаються елементи строми і за невеликих масштабів процес цим і обмежується, не викликаючи значного розладу функцій органної паренхіми.

До складу гістіону входить:

- 1) специфічні для даної тканини чи органа клітини (паренхіматозні);
- 2) елементи сполучної тканини: а) клітини (фіброцити, фібробласти, моноцити, гранулоцити, тканині базофіли), б) сполучнотканинні волокна (колагенові, еластичні, ретикулярні), в) основна речовина (гіалуронова кислота, глікозаміноглікани, глікопротеїди);
- 3) мікроциркуляторне русло (гематичне і лімфатичне);
- 4) нервовий апарат.

Етіологія запалення

Фактори, які викликають запалення, називаються флогогенними і поділяються на: 1) екзогенні і 2) ендогенні.

1) До *екзогенних факторів* відносяться:

- фактори фізичного походження (механічні травми, іонізуюче, інфрачервоне і ультрафіолетове випромінювання, рентгенівські промені та ін.),
- хімічні фактори (кислоти, луги, солі важких металів, феноли, альдегіди і та ін.),
- біологічні агенти (віруси, бактерії і їх токсини, рикетсії, хламідії, мікоплазми, мікрогриби, найпростіші).

2) *Ендогенні фактори*:

- продукти порушення метаболізму (азотисті сполуки – при уремії, сечова кислота – при подагрі, органічні кислоти – при порушенні вуглеводного обміну та ін.),
- крововиливи та продукти розпаду формених елементів крові,
- імунні комплекси (комплекс антиген-антитіло, компоненти комплементу і т. ін.).
- пухлини.

Ознаки запалення (пентада Цельса-Галена)

- 1) припухлість (tumor),
- 2) почервоніння (rubor),
- 3) підвищення температури (calor),
- 4) біль (dolor),
- 5) порушення функції (functio laesa).

Аутохтонність, автономія і бар'єрні функції запалення

Аутохтонність – це властивість запалення, коли процес один раз почавшись, незалежно від тривалості дії флогогенного агента, перебігати через усі стадії, до кінця. Запалення розвивається за каскадним принципом, під керівництвом хімічних регуляторів, які виникають і діють у самому вогнищі запалення.

Закінчення запалення – це наслідок накопичення і дії спеціальних протизапальних медіаторів, таких як антитрипсин, поліаміни, гепарин, хондроїтинсульфат та ін.

У розвитку запалення аутохтонні місцеві процеси переважають над системною нейроендокринною регуляцією. Тому можна трактувати аутохтонність, як ***інформаційну автономію*** його вогнища.

Бар'єрна роль запалення – це ряд факторів (короткочасна ішемія, уповільнення венозного відтоку, стаз, синтез фібрину, утворення капсул навколо вогнища хронічного запалення, функція регіональних лімфовузлів та ін.) які обмежують розповсюдження збудників і біологічно активних речовин за межі запальних вогнищ, попереджають генералізацію інфекцій і сепсис.

Бар'єрні фактори діють і у вогнищі асептичних запалень, де нема збудників. Організм, ізолюючи вогнища запалення, обмежує системну дію медіаторів запалення. Речовини, які виробляються у вогнищі запалення (*аутокоїди*), необхідні для кінцевого репаративного результату, але діючи за межами вогнища запалення вони становляться небезпечними для органів і систем. Так, наприклад, гістамін потрапляючи у значних кількостях у системний кровотік може через міокардіальні H_1 -рецептори пригнічувати номотопний водій серцевого ритму, а за одночасного стимулювання H_1 і H_2 -рецепторів провокувати фібриляцію. Системна дія кінінів і анафілотоксинів може привести до падіння артеріального тиску і колапсу. Великі дози інтерлейкінів-1 і -2, особливо фактора некрозу пухлин (ФНП) у системному кровотоку викликають неприборкане блювання, понос, гіперкаліємію і печінкову недостатність, гіпотензію, ацидоз.

Фактично, розповсюджуючись із запального вогнища, медіатори вводять здорові клітини і тканини у програмне поле запалення. Але запалення усього організму не існує. Запалення – місцевий процес, але описані вище явища зустрічаються при порушенні бар'єрності запалення.

Така гостра недостатність функцій одразу багатьох органів (нирок, печінки, серця і судин, легенів та ін.) провокується системною дією медіаторів запалення і називається **шок**.

Системна дія медіаторів запалення може виникнути, коли сумарна поверхня вогнищ запалення велика і бар'єри не стримують розповсюдження

аутокоїдів (великі опіки, загальне радіаційне опромінення, численні травми, кожна з яких смертельна), тобто системна дія медіаторів запалення – практично обов'язковий компонент патогенезу шоку. Шок і є, так званим *"загальним запаленням"*, яке носить тяжкі наслідки і для того, щоб уникнути шоку – на місці пошкодження виникає запалення зі своєю автономністю і бар'єрністю. Системна і метаболічна відповідь організму регулюється таким процесом як стрес, з'являється так зване "саногенна рівновага", яка не допускає стійкої гіпоксії органів і тканин. У практиці застосовують глюкокортикоїди як протизапальні і протишовкові засоби.

Менш інтенсивна загальна дія медіаторів запалення, яка утримує стан на межі шоку називають шокоподібними станами (синдром тривалого роздавлювання, перитоніт) і носить назву у практиці – загальна інтоксикація. Ця трактовка не зовсім правильна, так як інтоксикація – це дія трути, а кожна отрута у дії має свої риси, тобто такі назви як " загальна інтоксикація", "кишковий токсикоз", "нейротоксикоз" правильно називати синдромом системної дії медіаторів запалення (ССДМЗ).

Найбільш м'яким і практично неминучим проявленням ССДМЗ слугує відповідь гострої фази, яка настає забудь-якого вираженого запалення.

Патогенез запалення

В патогенезі запалення розрізняють наступні компоненти: 1) альтерацію (alteratio) (первинну і вторинну), 2) порушення мікроциркуляції з явищами ексудації і еміграції складових компонентів крові за межі судинного русла (exsudatio) 3) проліферацію (proliferatio). Ці компоненти іноді називають стадіями запалення. Все ж необхідно пам'ятати, що відмічені процеси не є строго послідовними, вони перекриваються в часі, оскільки в надрах однієї стадії зароджується інша.

Альтерація - це пусковий механізм запалення. Альтерація може бути первинна або вторинна.

Первинна альтерація розвивається відразу після впливу шкідливого чинника (флогогену) і формується на рівні функціонального елемента органу. Це комплекс змін, які викликані безпосередньою дією пошкоджуючого агенту. Вона може проявлятися специфічними і неспецифічними змінами які розвиваються стереотипно незалежно від властивостей і особливостей дії патогенного фактора. Ці зміни пов'язані з пошкодженням:

- 1) мембранних структур,
- 2) мембрани мітохондрій,
- 3) лізосом.

Первинна альтерація є компонентом запалення, так як вона є реакцією на пошкодження, викликане флогогеном. Пошкодження у патофізіологічному розумінні не закінчується, а тільки починається у момент зіткнення тканини з флогогеном. Від цього моменту у до загибелі клітини відбувається багато патохімічних і цитологічних процесів.

Деякі медіатори запалення (напр. простагландини) вивільняються вже у момент пошкодження клітини, під дією первинного пошкоджуючого агента. У різних флогогенів механізм первинної альтерації відрізняється, але має загальні типові риси. За первинної альтерації мають місце усі процеси: дистрофічні, некротичні, некробіотичні, а також апоптоз клітин.

Пошкодження прямо провокує ацидоз, накопичення іонів калію у вогнищі запалення, підвищення осмотичного тиску у тканинах.

Результатом ушкодження нервових закінчень буде біль, спазм судин, а при перерізанні вазоконстрикторів – паралітична гіперемія.

Порушення структури мембрани клітин веде до порушення клітинних насосів. Звідси втрачається здатність клітини адекватно реагувати зміною

власного метаболізму на зміни гомеостазу довкілля, змінюються ферментативні системи і мітохондрії. У клітині накопичуються недоокиснені продукти обміну: піровиноградна, молочна і бурштинова кислоти. Спочатку ці зміни є оборотними і можуть зникнути, якщо етіологічний фактор припинив свою дію. Клітина повністю відновлює свої функції. Якщо ж пошкодження триває і до процесу залучаються лізосоми, то зміни мають незворотній характер. Тому лізосоми називають "стартовими майданчиками запалення" і саме з них починається формування вторинної альтерації.

Вторинна альтерація виникає за дії продуктів первинної альтерації і клітин – учасниць запалення. Ці фактори називають медіаторами запалення, які значно розширюють і поглиблюють запальний процес.

Вона обумовлена шкідливою дією лізосомальних ферментів. Посилюються процеси гліколізу, ліполізу та протеолізу. В результаті розпаду білків в тканинах збільшується кількість поліпептидів і амінокислот; при розпаді жирів зростає рівень жирних кислот; порушення вуглеводного обміну веде до накопичення молочної кислоти. Все це викликає фізико-хімічні порушення в тканинах і розвиваються:

- гіперосмія з підвищенням концентрації іонів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ;
- гіперонкія - підвищення кількості білкових молекул через розпад великих на більш дрібні;
- гіперіонія H^+ – у зв'язку з дисоціацією великої кількості кислот з вивільненням іонів водню.

У результаті розвитку цих процесів розвивається **метаболічний ацидоз** у зв'язку з підвищенням кислих продуктів обміну. У процес втягуються усі компоненти тканини і альтерація має незворотний характер, підсумком якого буде аутоліз клітин. Утворюються речовини, які можуть не тільки посилювати, а й послабляти альтерацію, впливаючи на різні компоненти

запалення, регулюючи мікроциркуляцію, ексудацію, еміграцію лейкоцитів і проліферацію клітин сполучної тканини.

Ці біологічно активні речовини називаються **медіаторами або модуляторами запалення**.

Медіатори запалення – біологічно активні речовини і сполуки, які утворюються в місці запалення і визначають його патогенез.

Розрізняють медіатори:

1) *клітинного походження* (утворюються і активуються в різних клітинах):

- лізосомальні фактори,
- продукти дегрануляції тканинних базофілів (біогенні аміни: гістамін, серотонін),
- похідні арахідонової кислоти,
- пептиди і білки (лейкокіни, цитокіни, ферменти),
- нейропептиди, нейромедіатори (адреналін, норадреналін, ацетилхолін).

2) *плазменного походження* (утворюються у клітинах, але активуються у плазмі крові).

- калікреїн-кінінова система,
- продукти активації комплементу,
- продукти активації зсідуючої і фібринолітичної систем крові.

1. *Лізосомальні фактори*: а) лізосомальні ферменти (кислі і нейтральні гідролази), б) неферментні катіонні білки, в) вільні радикали і пероксиди.

а) Гідролітичні ферменти лізосом (протеази, ліпази, глікозидази, фосфатази), основним джерелом яких є лейкоцити. Вони вивільняються у результаті некрозу клітин і здатні руйнувати компоненти міжклітинної речовини, мертві клітини та ін.

Їх дія полягає у:

- стимуляції вторинної альтерації,
- участі в утворенні і активації інших медіаторів запалення;
- стимуляції дегрануляції тканинних базофілів,
- активації калікреїн-кінінової системи, системи комплементу,
- звільненні арахідонової кислоти із фосфоліпідів клітинних мембран;
- підвищенні проникності капілярів завдяки дії колагенази, еластази і гіалуронидази, які руйнують базальну мембрану судин,
- активації процесів гліколізу органічних речовин з утворенням молочної і піровиноградної кислот та розвитком місцевого ацидозу і гіперонкції.

Більшість цих ферментів вивільняються з азурофільних гранул, а деякі (лужна фосфатаза) – із дрібних специфічних (вторинних) гранул. Нейтральні протеази (колагеназа, еластаза, катепсини) можуть руйнувати колаген, еластин, базальні мембрани, фібрин міжклітинної речовини, а також активувати поліпептидні каскадні медіаторні системи. Кислі протеази здатні руйнувати глікопротеїди і протеоглікани.

До останньої групи належить фермент муромідаза (лізоцим), котрий гідролізує мурамілглюкозамін у грам-позитивних бактерій, але може пошкоджувати і інші пептидоглікани.

Лізосомальні ферменти не здатні самі руйнувати інтактну клітинну стінку бактерій, вони потенціюють дію більш потужних агентів альтерації – активних кисневих радикалів.

б) Неферментні катіонні антибіотичні білки лізосом – група протеїнів, багатих аргініном і цистеїном (вміщуються у гранулах нейтрофілів і у макрофагах). Вони активні за нейтрального значення рН, і діють у ранню стадію бактерицидних і цитотоксичних ефектів до розвитку ацидозу. Активні проти грам-негативних і деяких грам-позитивних бактерій, але

можуть пошкоджувати і власні клітини, у т.ч. заражені вірусом. Другим побічним ефектом – підвищення судинної проникненості. Їх дія полягає у

- викликанні вторинної альтерації,
- підвищенні проникненості судин,
- активації хемотаксису лейкоцитів.

в) Вільні активні кисневі і киснево-галогенові радикали та пероксиди є факторами ушкодження клітин і позаклітинних структур. Вони вивільняються при загибелі клітин.

Фактор некрозу пухлин (ФНП), продукт активованих макрофагів і Т-лімфоцитів, котрі викликають апоптоз і некроз пухлинних, а у високих концентраціях і деяких власних клітин, таких як гепатоцити. ФНП посилює генерацію у вогнищі запалення оксиду азоту та інших активних кисневмісних радикалів і має 2 різновиди:

- α , або кахексин (виробляють макрофаги і Т-лімфоцити) має місцеву цитотоксичну дію, а за проникнення у кровотік, володіє системним впливом і є ведучим медіатором за септичного шоку і кахексії;
- β , або лімфотоксин (медіатор цитотоксичних лімфоцитів і макрофагів) забезпечує один з механізмів клітинного кілінг-ефекту.

2. Продукти дегрануляції тканинних базофілів (гістамін і серотонін):

- розширюють артеріоли з розвитком артеріальної гіперемії,
- підвищують проникність стінки судин,
- подразнюють нервові закінчення, що веде до виникнення болі.

3. Похідні арахідонової кислоти.

Під впливом фосфоліпази A_2 (активується за допомогою іонів Ca^{2+}) відбувається вивільнення арахідонової кислоти із фосфоліпідів клітинних мембран. В подальшому можливі два шляхи перетворення арахідонової кислоти: циклоксигеназний (ЦОГ) і ліпоксигеназний (ЛОГ) з утворенням ейкозаноїдів. В результаті активації ЦОГ утворюються класичні простагландини E_2 , D_2 і $F_{2\alpha}$, тромбоксан (TxA_2) і простациклін (ПГ I_2), при активації ЛОГ – лейкотрієни A_4 , B_4 , C_4 , D_4 і E_4 .

Простагландини утворюються в усіх клітинах, найбільше у ендотеліоцитах. Вони: а) розширюють артеріоли, б) звужують венули, в) підвищують проникність судинної стінки, г) зменшують поріг больової чутливості нервових закінчень.

Тромбоксан утворюється в тромбоцитах: а) звужує артеріоли, б) викликає агрегацію тромбоцитів.

Простациклін виділяється ендотеліоцитами і є антагоністом тромбоксану: а) розширює артеріоли, б) гальмує агрегацію тромбоцитів.

Лейкотрієни утворюються лейкоцитами і тканинними базофілами:

а) володіють спазмогенним впливом на ГМК стінок судин, бронхіол і кишечника, б) стимулюють хемотаксис лейкоцитів, в) підвищують проникність судин.

4. Білки і пептиди (лейкокіни, цитокіни, ферменти)

Цитокіни включають лімфокіни і монокіни

Цитокіни класифікують:

1) За механізмом дії:

- цитокіни, які ушкоджують клітини-мішені (цитотоксини);
- цитокіни, які викликають проліферацію клітин (мітогенні фактори);
- цитокіни, які впливають на міграцію різних типів клітин (хемотаксини).

2) За характером впливу на клітини-мішені цитокіни поділяються на:

- а) активуючі і
- б) пригнічуючі.

Приклади цитокінів:

1) Інтерлейкіни-2-18 – комунікаційні молекули, за рахунок яких відбувається контакт між клітинами імунної системи;

2) інтерферон (проявляє противірусну дію, активує макрофаги та природні кілери);

3) фактор переносу Лоуренса (переносить ознаки алергії від донора до реципієнта при переливанні крові),

4) фактори трансформації або фактори росту В-лімфоцитів, серед яких:

- мітогенний фактор (стимулює розмноження лімфоцитів) і
- бласттрансформуючий фактор (стимулює утворення бластних форм В-лімфоцитів);

5) фактор, який пригнічує міграцію фагоцитів (macrophage inhibition factor - MIF),

6) фактор активації макрофагів (macrophage activation factor – MAF) – стимулює перетворення моноцитів у макрофаги;

7) фактор хемотаксису (веде до нагромадження лейкоцитів в зоні запалення);

8) лімфотоксин (володіє цитотоксичною дією – руйнує клітини);

Клітинами-мішенями для лімфокінів є:

- 1) різні популяції лімфоцитів,
- 2) макрофаги,
- 3) гранулоцити,
- 4) свої і чужорідні клітини.

Є лімфокіни, які викликають загальні реакції організму (гарячка, головний біль, болі в м'язах і суглобах і т.і.) – *інтерлейкін-1*.

Лімфокіни – продукти діяльності Т-лімфоцитів, серед яких ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-7, ІЛ-8, інтерферон (ІФН), хемокіни.

При цьому:

ІЛ-2 сприяє накопиченню Т-клітин із цитотоксичними, хелперними і супресорними функціями, сприяє проліферації і диференціюванню В-лімфоцитів, приймає участь у взаємодії моноцит + Т-лімфоцит;

ІЛ-3 є гемопоетичним фактором росту;

ІЛ-4 стимулює продукцію ІgE і ІgG В-лімфоцитами;

ІЛ-5 індукує синтез ІgE і ІgG В-лімфоцитами і є фактором диференціювання еозинофілів;

ІЛ-7 підсилює проліферацію В-лімфоцитів та індукує цитотоксичність Т-лімфоцитів;

ІЛ-8 стимулює міграцію нейтрофілів із кровоносного русла;

ІФН володіє антивірусною активністю, пригнічує проліферацію стовбурових клітин, індукує цитотоксичну і секреторну активність макрофагів.

Хемокіни – низькомолекулярні секреторні пептиди, які, в першу чергу, регулюють переміщення лейкоцитів у вогнище запалення.

Монокіни є продуктами діяльності клітин моноцитарно-макрофагального ряду. До них відносяться: інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин, колонієстимулюючий фактор.

Найбільш важливим є **ІЛ-1**, який:

а) активує Т-хелпери-1, в зв'язку з чим вони отримують здатність синтезувати ІЛ-2;

б) сприяє проліферації і диференціюванню В-лімфоцитів та продукції ними антитіл;

в) підсилює проліферацію епітеліальних клітин тимуса та секрецію тимічних гормонів;

г) володіє нейроендокринною дією, направленою на регуляцію функції гіпоталамуса і гіпофіза, через що викликає в організмі розвиток цілого комплексу змін (гарячку, сонливість, болі в м'язах, суглобах, підвищення вмісту в крові білків «гострої фази запалення»;

д) сприяє еміграції лейкоцитів в ділянку запалення.

ІЛ-6 активує В-лімфоцити, впливаючи на кінцеву стадію їх перетворення в плазматичні імунопродукуючі клітини

Лейкокіни – загальна назва різних БАР, які утворюються лейкоцитами, але не відносяться до цитокінів і Іg. З функціональної точки зору лейкокіни – це місцеві медіатори запалення, до яких відносяться:

а) білки гострої фази,

б) катіонні білки,

в) фібронектин.

Фібронектин, зокрема, володіє наступними ефектами:

1) опсонізація об'єктів фагоцитозу,

2) фіксація об'єкту фагоцитозу на поверхні фагоцитів,

3) продукти гідролізу фібронектину володіють високою хемотаксичною властивістю.

Ферменти – в ділянці запалення виявляються ферменти всіх основних груп: гідролази, трансферази, ліази, синтетази, оксиредуктази і т.і.

За походженням вони поділяються на:

1) ендогенні – надходять із власних клітин ушкоджених тканин і лейкоцитів;

2) екзогенні – ферменти мікроорганізмів, грибків паразитів, трансплантата і т.і.

За біологічною роллю ферменти поділяються на:

- регулятори метаболізму;
- «генератори» медіаторів запалення;

- регулятори проникності судинної стінки;
- регулятори проникності клітинних мембран;
- «санітари» – руйнують власні ушкоджені та чужорідні клітини;
- «будівничі» – беруть участь у реакціях синтезу органічних речовин клітинних і позаклітинних структур.

Еозинофільні цитотоксичні білки (еозинофіл) володіють низькою бактерицидною активністю, але здатні пошкоджувати і вбивати паразитів (гельмінтів), хоча також ушкоджують сусідні із загиблим еозинофілом клітини.

Лактоферин – бактерицидний білок специфічних гранул нейтрофілів, який зв'язує залізо. При цьому бактеріальні клітини втрачають здатність розмножуватись і зазнають блокаду залізо залежних ферментів, в т.ч. окиснювальних. Він секретується у тканинну рідину і грудне молоко.

5. *Нейропептиди, нейромедіатори* (адреналін, норадреналін, ацетилхолін).

1) Катехоламіни (адреналін, норадреналін) володіють наступними ефектами:

- активують гліколіз, ліполіз, ліпопероксидацію (активація ПОЛ),
- підвищують транспорт іонів Ca²⁺ в клітини,
- підсилюють скорочення ГМК і розвиток ішемії,
- регулюють еміграцію лейкоцитів із судин.

2) Ацетилхолін:

- знижує тонус ГМК артеріол, сприяє розвитку артеріальної гіперемії,
- регулює процес еміграції лейкоцитів у вогнище запалення,
- стимулює фагоцитоз,
- активує проліферацію і диференціювання клітин.

6. *Калікреїн-кінінова система.*

В плазмі крові існує неактивний протеолітичний фермент - калікреїноген. При появі в крові активних протеаз (лізосомальні ферменти, фактор Хагемана, трипсин, тромбін, плазмін та ін.) він перетворюється в

активний фермент – калікреїн. Під дією калікреїну відбувається відщеплення від кініногену, який являє собою α 2-глобулін, пептидів, які отримали назву – кініни. Найбільш важливими кінінами є *калідин і брадикінін*, які складаються відповідно із 9 і 10 амінокислотних залишків.

Вони викликають:

- розширення артеріол і розвиток артеріальної гіперемії,
- підвищення проникності судинної стінки із потенціюванням розвитку набряку і геморагій (брадикінін в 10-15 разів активніший гістаміну),
- подразнення нервових закінчень і виникнення болю,
- стимуляція міграції фагоцитів в ділянку запалення.

7. Продукти активації комплементу.

Комплемент – система білків сироватки крові, послідовна активація яких викликає ушкодження (перфорацію) клітинних мембран і, як наслідок, знищення (лізис) бактерій.

Система комплементу складається з 11 білків, що складають 9 фракцій, які позначаються C1, C2, ... , C9. Білки комплементу регулюються такою ж кількістю інгібіторів і активаторів.

Активований комплемент здатний викликати вторинну альтерацію в ділянці запалення імунного походження.

Побічні продукти його активації - C3a і C5a:

- викликають дегрануляцію тканинних базофілів,
- виступають сильними хемотаксинами для лейкоцитів (нейтрофілів),
- підвищують проникність судин.
- Проміжні продукти, зокрема C3b:
 - мають властивості опсонінів, тобто полегшують фагоцитоз бактерій,
 - виявляють протеазну активність, в результаті чого активують калікреїн-кінінову і зсідуючу системи крові.

Комплекси C₅₆₇ і C₅₆₇₈₉ викликають перфорацію клітинних мембран, здійснюють цитолізис.

8. Продукти активації зсідаючої і фібринолітичної систем крові.

В розвитку запалення мають значення:

1) фібринопептиди (відщеплюються від фібриногену при перетворенні його в фібрин):

- підвищують проникність судин,
- активують хемотаксис лейкоцитів;

2) продукти деградації фібрину: підвищують проникність судин;

3) активні протеази (тромбін, плазмін): активують калікреїн-кінінову систему і систему комплементу.

Медіатори запалення розрізняються

- за часом їх активності: ранні та пізні;
- за точкою прикладання: впливають на судини або на клітини і
- за походженням: гуморальні (плазмові) і клітинні.

Джерелами медіаторів запалення можуть бути білки крові і міжклітинної рідини, всі клітини крові, сполучної тканини, нервової тканини, неклітинні елементи сполучної тканини тощо.

Розрізняють переформовані і знов утворені медіатори.

Переформовані медіатори синтезуються постійно без усякого ушкодження, накопичуються в спеціальних сховищах і вивільняються негайно після пошкодження (наприклад - гістамін).

Синтез інших медіаторів починається після пошкодження, як відповідна міра і такі медіатори називають **знов утвореними** (наприклад простагландини).

Пошкодження тканини супроводжується активацією спеціальних протеолітичних систем крові, яка веде до появи в вогнищі запалення різних пептидів, що виконують роль медіаторів запалення. Вазоактивні кініни

утворюються так само при активації фібринолітичної системи активованим фактором Хагемана, який перетворює циркулюючий у крові неактивний плазміноген в активний фермент плазмін. Плазмін розщеплює фібрин (а своєчасне перетравлення фібрину необхідно для успішного загоєння ран). При цьому утворюються пептиди, здатні розширювати судини і підтримувати збільшену судинну проникність. Плазмін активує систему комплементу.

Поряд з гуморальними механізмами вторинної альтерації велику роль відіграють клітинні механізми самопошкодження:

- Фагоцитоз (нейтрофільний і макрофагальний) як спосіб вторинної альтерації направляєтья опсоничною дією антитіл і фрагментів комплементу (C3b и C3d) і пошкоджує оточуючі тканини.

- Клітинно-опосередкована цитотоксичність. Жертвами її за запалення можуть бути не тільки пухлинні клітини і клітини трансплантатів, але і бактеріальні клітини, клітини, заражені вірусами та іншими внутрішньоклітинними паразитами, а також власні клітини організму. У здійсненні цього механізму альтерації можуть брати участь цитотоксичні Т-лімфоцити (Т-кілери), натуральні кілери (NK-клітини) і макрофаги.

За альтерації пошкоджуються не тільки клітини, а і основна речовина сполучної тканини (лізис протеогліканів і гіалуронової кислоти), а також колагенові та еластичні волокна. Колаген деградує під впливом серинових протеаз (плазміну, кініногенази та ін), металопротеаз (тканинної колагенази, желатинази) і стромалізинів.

Альтерація міжклітинної речовини сполучної тканини відома як мукоїдне і фібриноїдне набухання, а важка її стадія – фібриноїдний некроз.

ЕКСУДАЦІЯ

Порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення характеризується зміною тонуусу мікроциркуляторних судин, посиленням відтоком рідкої частини крові за межі судини (*ексудація*) і виходом формених елементів крові (*еміграція*).

4 стадії судинної реакції характерні:

- 1) короткочасний спазм судин (тривалість від 10-20 с до декількох хв.)
- 2) артеріальна гіперемія (тривалість 20-30 хв., максимум до 1 години),
- 3) венозна гіперемія,
- 4) стаз.

Вперше вказані зміни були описані Ю.Конгеймом (1867), який вивчав кровообіг в брижі жаби при запаленні.

Спазм судин або короткочасну ішемію на початку запалення обумовлює рефлекторний спазм артеріол який виникає при дії флогогену на тканини і пов'язаний з тим, що вазоконстриктори порушуються першими, оскільки вони більш чутливі за вазодилататори. Він пов'язаний із збудженням судиннозвужуючих адренергічних нервів і виділенням їх закінченнями катехоламінів. Останні діють на α -адренорецептори, викликаючи скорочення гладких м'язів судинної стінки. Ця ішемія короткочасна, тому що швидко настає виснаження катехоламінових депо в нервових закінченнях і відбувається руйнування цих медіаторів відповідними ферментами, зокрема, моноаміноксидазою. Крім того, вазоконстрикція в деяких тканинах може перекиватися судиннорозширюючим впливом холінергічних нервів, яке реалізується через аксон-рефлекс. Спазм триває від 10 до 40 секунд і швидко змінюється артеріальною гіперемією.

Артеріальна гіперемія формується наступними трьома шляхами:

- нейрогенні (нейротонічний та нейропаралітичний: мають значення в перші хвилини розвитку артеріальної гіперемії);
- вплив фізико-хімічних факторів: ацидозу, гіпоксії, гіпертонії як результат впливу медіаторів з судинорозширювальною активністю;
- вплив продуктів метаболізму: молочної кислоти, АДФ, АМФ, аденозину.
- дія медіаторів запалення (гістаміну та серотоніну, брадикініну і калідину, простагландинів і простацикліну).

Послабляються прекапілярні сфінктери, збільшується кількість функціонуючих капілярів і кровотік через судини пошкодженої ділянки може в десятки разів перевищувати такий у неушкодженій тканині. Розширення мікроциркуляторних судин, збільшення кількості функціонуючих капілярів і підвищене кровопостачання органу визначає першу макроскопічну ознаку запалення – **почервоніння** (rubor). Якщо запалення розвивається у шкірі, температура якої нижча за температуру крові, що притікає, то температура запальної ділянки підвищується - виникає **жар** (calor). Оскільки в перший час після ушкодження лінійна і об'ємна швидкість кровотоку в ділянці запалення досить великі, то кров, що відтікає з вогнища запалення містить більшу кількість кисню і меншу кількість відновленого гемоглобіну і тому має яскраво-червоне забарвлення.

Артеріальна гіперемія при запаленні зберігається недовго (від 15 хвилин до години) і завжди переходить в венозну гіперемію, при якій збільшене кровонаповнення органу поєднується з уповільненням і навіть повним припиненням капілярного кровотоку.

Венозна гіперемія починається з максимального розширення прекапілярних сфінктерів, які стають нечутливими до вазоконстрикторного стимулу і венозний відтік утруднюється. Після цього сповільнюється рух крові в капілярах і артеріолах.

Фактори, які викликають перехід артеріальної гіперемії в венозну, можна поділити на 2 групи:

- внутрішньосудинні (збільшення густини крові, мікротромбоутворення, зсідання крові, крайове розташування лейкоцитів, агрегація еритроцитів, набухання ендотеліальних клітин),
- позасудинні (стискання венозних судин набряковою рідиною, втрата венулами еластичних властивостей внаслідок розщеплення колагену і еластину лізосамальними ферментами).

Головною причиною розвитку венозної гіперемії є ексудація - вихід рідкої частини крові з мікроциркуляторного русла у оточуючу тканину. Ексудація супроводжується підвищенням в'язкості крові, периферичний опір кровотоку зростає, швидкість течії крові падає. Крім того, ексудат здавлює венозні судини, що ускладнює венозний відтік і також посилює венозну гіперемію. Розвитку венозної гіперемії сприяє набухання у кислому середовищі формених елементів крові, згущення крові, порушення десмосом, крайове стояння лейкоцитів, утворення мікротромбів. Кровотік поступово сповільнюється і набуває нових якісних особливостей через підвищення гідростатичного тиску в судинах: кров починає рухатися **товчкоподібно** (в момент систоли серця кров просувається вперед, а в момент діастоли – зупиняється). При подальшому підвищенні гідростатичного тиску кров у систолу просувається вперед, а в момент діастоли повертається назад – тобто виникає **маятниковоподібний** рух. Ці рухи крові визначають виникнення пульсуючого болю.

Поступово ексудація викликає розвиток стазу (stasis) – звичайне явище при запаленні. Як правило, стаз виникає в окремих судинах венозної частини русла через різке підвищення її проникності. При цьому рідка

частина крові швидко переходить у позасудинний простір і судини залишаються заповненими масою щільно прикріплених один до одного формених елементів крові. Висока в'язкість такої маси унеможливорює просування її по судинах і виникає стаз. Еритроцити утворюють "монетні стовпчики", кордони між ними поступово стираються і утворюється суцільна маса в просвіті судини – слядж (від англ. Sludge - осад).

Ексудація – вихід рідини і розчинених в неї компонентів крові з кровоносних судин в тканину. Це поняття включає і еміграцію лейкоцитів.

Етіологія ексудації:

- а) підвищення проникливості судинної стінки,
- б) підвищення гідростатичного тиску в судинах,
- в) збільшення осмотичного і онкотичного тиску в тканинах.

Причини підвищення проникності судинної стінки в ділянці запалення:

- продукти дегрануляції тканинних базофілів (гістамін і серотонін),
- кініни (брадикінін і калідин),
- простагландини і деякі лейкотрієни,
- лізосомальні ферменти (еластаза, колагеназа, гіалуронідаза) і неферментні катіонні білки,
- фібринопептиди і продукти деградації фібрину,
- ацидоз.

Механізм підвищення проникності судинної стінки при запаленні:

- активація мікровезикулярного транспорту через ендотеліальні клітини,

- утворення трансклітинних каналів в ендотеліоцитах (відбувається внаслідок підсилення мікровезикулярного транспорту),
- збільшення просвіту міжэндотеліоцитних щілин (відбувається внаслідок скорочення і округлення ендотеліоцитів),
- десквамація (злущення) ендотелію, що є проявленням первинної і вторинної альтерації,
- деполімеризація речовин, які з'єднують ендотеліальні клітини і є компонентами базальної мембрани судинної стінки.

Динаміка підвищення проникності судин при запаленні має дві фази:

- пік першої (ранньої) фази припадає на 10-15 хв. від початку запалення (головною причиною її розвитку є гістамін);
- друга (пізня) фаза починається через 1 годину від початку запалення і продовжується декілька діб (до її розвитку мають відношення всі решта медіаторів запалення).

Ексудат містить елементи плазми крові і її формені елементи. В залежності від їх кількісних співвідношень розрізняють такі види ексудатів:

- серозний,
- фібринозний,
- гнійний (гній),
- геморагічний,
- змішаний,
- гнильний (іхорозний).

Серозний ексудат – утворюється за серозного запалення слизових і серозних оболонок. Серозний ексудат слід відрізнити від трансудату.

Різниця між серозним ексудатом і трансудатом (набрякова рідина)

Властивості	Серозний ексудат	Трансудат
Питома вага	1,018 і >	< 1,018
Білок в %	> 3% (15-60 г/л)	< 3% (0-15 г/л)
Серомуцин (слиз) в%	0,2% >	< 0,2%
Зсідання	Згортається, містить фактори зсідання крові	Не зсідається
Загальна кількість клітин в 1 мм ³	300 і >	< 100
pH	< 7,0	7,4 – 7,6 і >
Осмотичний тиск	0,6 – 1 і >	менше
Судинна проникливість	підвищена	нормальна
Типи білків	альбуміни, глобуліни, імуноглобуліни, білки системи згортання та ін.	альбуміни
Фібрин	є	немає

Фібринозний ексудат – містить велику кількість фібриногену і фібрину. Локалізується на слизових і серозних оболонках у вигляді плівок. Спостерігається при крупозному і дифтерійному запаленні. При дифтерійному запаленні плівка не знімається, при знятті виникає виражена кровоточивість.

Крупозне запалення – (ст.шотл.: Group – плівка), характеризується рихлим сполученням мас фібрину з нижчележачими тканинами,

розвивається за неглибокого некрозу на слизових і серозних оболонках. Плівка знімається легко, без вираженої кровоточивості.

Дифтеритичне запалення – (грец. diphthera – шкіриста плівка) характеризується міцним зв'язком плівки фібрину з нижчележачими тканинами і розвивається за глибокого некрозу тканин і просичуванні мас некрозу фібрином.

Гнійний ексудат містить в своєму складі плазму крові, лейкоцити, гнійні тільця. Гнійні тільця – зруйновані лейкоцити (нейтрофіли, моноцити, які підлягають розпаду, втрачають глікоген, проходить розпад їх цитоплазми, каріопікноз і каріолізіс ядра). Гній – в'язка рідина, жовтувато-зеленкуватого кольору, з солодкуватим присмаком, майже без запаху.

До складу гною входять: а) клітини - гнійні тільця, б) сироватка гною.

Гнійне запалення складається з таких стадій:

- стадія гнійної інфільтрації,
- стадія гнійного розплавлення (абсцес, флегмона).

Стадія гнійної інфільтрації. Відбувається максимальна еміграція лейкоцитів у зону запалення. Лейкоцити виконують функцію фагоцитозу. Утворюються клітинні медіатори запалення, у першу чергу лізосомальні ферменти, що призводить до виникнення припухлості, ущільнення, почервоніння і болю. В цю стадію добре проводити хірургічне лікування.

Стадія гнійного розплавлення – лейкоцити руйнуються, вивільнюється велика кількість лізосомальних ферментів, які руйнують розміщену навколо тканину, іде утворення абсцесу або флегмони. Завдяки лізосомальним ферментам гнійник відкривається, це може бути черевна порожнина – перитоніт, а може відкритися і назовні.

Геморагічний ексудат – це рідка частина плазми, яка вийшла за межі кровоносного русла разом з еритроцитами і лейкоцитами.

Іхорозним ексудатом може стати любий з ексудатів, якщо в ньому розмножуються анаеробні мікроорганізми і виникає процес гниття.

Змішаний ексудат носить ознаки попередніх ексудатів.

Еміграція лейкоцитів – це вихід лейкоцитів із кровоносного русла в тканину.

Вперше дослідження еміграції лейкоцитів описав І.Мечніков. Спочатку в пошкоджену тканину виходять полінуклеарні фагоцити (нейтрофіли). Вони знешкоджують мікроорганізми, які викликають пошкодження тканин. Потім в ділянку запалення виходять моонуклеарні фагоцити (моноцити), які фагоцитують не тільки мікроорганізми, а і зруйновані клітини. На останньому етапі, особливо при імунному запалені, в тканинну надходять лімфоцити.

Еміграція лейкоцитів розпочинається із їх крайового стояння (маргінації) – переходу лейкоцитів з циркулюючого пулу в пристінковий (маргінальний). Вона продовжується від декількох хвилин до 1 години.

В основі цього явища лежать наступні механізми:

- при зменшенні швидкості кровотоку (венозна гіперемія) лейкоцити як найбільш легкі формені елементи відкидаються за законами фізики до периферії (до стінок судин);
- на поверхню ендотелію випадають нитки фібрину, в результаті чого їх гладка в нормі поверхня стає нерівною, «торочкуватою», що сприяє затримці лейкоцитів;
- має місце електростатична взаємодія лейкоцитів з ендотеліальними клітинами, що пояснюється втратою лейкоцитами поверхневого «-» заряду і утворенням «кальцієвих» містків між лейкоцитами і ендотеліоцитами,

- на поверхні лейкоцитів і ендотеліоцитів з'являються, так звані, «адгезивні білки», які специфічно взаємодіють один з одним.

Активаторами утворення адгезивних білків в лейкоцитах є: а

- продукти активації комплементу C5a,
- лейкотрієни B4,
- фактор активації тромбоцитів (ФАТ).

Аналогічні процеси в ендотеліоцитах активуються:

- ендотоксинами мікроорганізмів,
- інтерлейкіном-1,
- фактором некрозу пухлин.

Адгезивні білки синтезуються лейкоцитами і ендотеліоцитами та зберігаються у їх цитоплазматичних пухирцях. При активації клітин відбувається злиття пухирців із плазмолемою клітин, в результаті чого адгезивні білки вмонтовуються у плазмолему. Специфічні ділянки молекул цих білків розташовуються ззовні і взаємодіють з відповідними ділянками адгезивних білків іншої клітини.

В еміграції лейкоцитів приймають участь 3 типи молекул адгезії:

- селектини (L, E, P),
- інтегрини,
- молекули із родини імуноглобулінів.

L-селектин експресується на поверхні усіх форм лейкоцитів. E-селектин з'являється на поверхні мембрани ендотеліоцитів через декілька годин після їх активації цитокінами. P-селектин синтезується в ендотеліоцитах постійно, але не експресується на поверхні, а накопичується в середині клітин у спеціальних секреторних тільцях Вейбеля-Паладе. Під

дією медіаторів запалення, зокрема гістаміну, ці тільця швидко наближаються до плазматичної мембрани і Р-селектин з'являється на поверхні ендотеліоцитів. Він забезпечує сповільнення руху, кочення (rolling) лейкоцитів по поверхні ендотеліоцитів. Дещо пізніше у цьому процесі буде задіюватися і L-селектин.

Коли просування лейкоцитів по судинах сповільнюється і збільшується тривалість їх контакту із ендотелієм, зростає ймовірність їх активації медіаторами запалення. Під впливом таких медіаторів на поверхні лейкоцитів з'являються інші молекули адгезії - інтегрини, які забезпечують більш щільне прикріплення лейкоцитів до ендотелію.

Інтегрини - глікопротеїди, які перебувають на внутрішній поверхні клітинної мембрани, а при активації лейкоцитів медіаторами запалення вмонтовуються у цю мембрану і взаємодіють із відповідними лігандами ендотеліоцитів. В якості таких ліганд (або контррецепторів) в більшості випадків виступають молекули, подібні до молекул імуноглобулінів: ICAM-1, ICAM-2 (intercell adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule). Щільне прилипання лейкоцитів до ендотеліоцитів сприяє подальшому виходу останніх із судинного русла.

Мігруючи в тканину, лейкоцити долають два бар'єри капілярної стінки: 1) ендотелій і 2) базальну мембрану. Нейтрофіли і макрофаги проникають через ендотелій в місці міжэндотеліоцитних контактів. Спершу вони утворюють псевдоподії які заходять в щілину між сусідніми ендотеліоцитами і розсувають їх.

Подолання базальної мембрани обумовлено двома механізмами: 1) через явище тіксотропії – при контакті нейтрофіла з базальною мембраною її колоїди переходять із стану гелю в стан золя (відбувається розрідження базальної мембрани); нейтрофіл легко проникає через золь, після чого він знов перетворюється в щільний гель; 2) нейтрофіли продукують нейтральні

протеази (еластазу, колагеназу), які руйнують волоконні компоненти базальної мембрани.

Процес переходу лейкоцитів через судинну стінку триває 2-12 хвилин.

Про значення адгезії для здійснення міграції і захисних функцій лейкоцитів свідчать 2 відомих у людей синдроми вродженого дефіциту адгезії лейкоцитів (ДАЛ): 1) ДАЛ-1 обумовлений дефіцитом інтегринів, 2) ДАЛ-2 – дефіцитом вуглеводних лігандів. В обох випадках у таких людей порушуються механізми запалення, що веде до частих інфекцій, незважаючи на високий рівень вмісту лейкоцитів у периферичному кровообігу.

У міграції лейкоцитів особливу роль відіграють речовини – хемоатрактанти, які:

- активують лейкоцити,
- мобілізують їх внутрішньоклітинні рухові органели,
- викликають позитивний хемотаксис - пересування лейкоцитів в напрямку своєї найбільшої концентрації.

Властивостями хемоатрактантів володіють деякі речовини екзогенного походження. Вони входять до складу бактерій:

- ліпополісахариди клітинних мембран грамнегативних бактерій,
- пептиди бактерій.

Сильними ендогенними хемоатрактантами є:

- а) компоненти комплексу С3а і С5а,
- б) лейкотрієн В4,
- в) фактор активації тромбоцитів (ФАТ),

Хемокіни (низькомолекулярні білки, які синтезуються різними клітинами із зони запалення):

- інтерлейкін-8 (ІЛ-8) – хемоатрактант для нейтрофілів,

- MCP-1 (monocyte chemotactic protein) - хемоатрактант для моноцитів,
- лімфотактин – хемоатрактант для лімфоцитів, зокрема для натуральних кілерів.

Головне завдання лейкоцитів в зоні запалення – фагоцитоз мікроорганізмів і продуктів розпаду пошкоджених клітин.

Найважливішою функцією лейкоцитів у вогнищі запалення є **фагоцитоз** (захоплення, знешкодження і перетравлення бактерій і продуктів розпаду тканин і клітин власного організму).

В ході фагоцитозу розрізняють 4 стадії:

- 1) стадія наближення фагоцита до об'єкта;
- 2) стадія прилипання фагоцита до об'єкта;
- 3) стадія поглинання фагоцитом об'єкта;
- 4) стадія внутрішньоклітинних перетворень поглиненого об'єкта.

Перша стадія пояснюється здатністю фагоцитів до хемотаксису. У механізмах прилипання і подальшого поглинання фагоцитом об'єкта велику роль відіграють опсоніни – антитіла і фрагменти комплементу, плазмові білки і лізоцим. Встановлено, що певні ділянки молекул опсонинів зв'язуються з поверхнею клітини яку атакують, а інші ділянки тієї ж молекули - з мембраною фагоцита.

Механізм поглинання не відрізняється від прилипання – захоплення здійснюється шляхом поступового обволікання фагоцитом мікробної клітини, тобто шляхом прогресуючого прилипання поверхні фагоциту до поверхні мікроба до тих пір, поки весь об'єкт не буде "обклеєний" мембраною фагоцита. Внаслідок цього об'єкт, що поглинається виявляється всередині фагоцита, поміщений у спеціальний мішок утворений частиною цитоплазми фагоцита – ***фагосоми***. Утворення фагосоми починає стадію

внутрішньоклітинного перетворення поглиненого об'єкта всередині фагосоми, тобто поза внутрішнього середовища фагоцита.

Основна частина внутрішньоклітинних перетворень поглиненого при фагоцитозі об'єкта пов'язана з дегрануляцією – тобто переходом вмісту цитоплазматичних гранул фагоцитів усередину фагосоми. У цих гранулах в усіх облігатних фагоцитів міститься велика кількість біологічно активних речовин, переважно ферментів, які вбивають і потім перетравлюють мікроби та інші поглинені об'єкти. У нейтрофілах є 2-3 види гранул, які містять лізоцим, який розчиняє мікробну стінку, лактоферин - білок, що зв'язує залізо і тим самим спричиняє бактеріостатичну дію, мієлопероксидазу, нейтральні протеази, кислі гідролази, білок, що зв'язує вітамін B₁₂ і інші. Як тільки утворюється фагосома, до неї впритул підходять гранули. Мембрани гранул зливаються з мембраною фагосоми і вміст гранул надходить всередину.

Нейтрофіли – перші лейкоцити, які інфільтрують зону запалення. Вони забезпечують ефективний захист від бактеріальних і грибкових інфекцій. Якщо ж рана не інфікована, то вміст нейтрофілів в ній швидко знижується і через 2 доби у вогнищі запалення переважають макрофаги. Як і нейтрофіли, запальні макрофаги – це рухливі клітини, що захищають організм за допомогою фагоцитозу від різних інфекційних агентів. Вони також здатні секретувати лізосомальні ферменти і кисневі радикали, але відрізняються від нейтрофілів низкою якостей, які роблять ці клітини особливо важливими на більш пізніх етапах гострого запалення і в механізмах загоєння ран:

1. Макрофаги живуть набагато довше (місяці, а нейтрофіли - тиждень).
2. Макрофаги здатні розпізнавати, а потім поглинати і руйнувати пошкоджені і нежиттєздатні клітини власного організму, в тому числі і нейтрофіли. З цим пов'язана їхня надзвичайна роль в "збиранні" запального ексудату. Макрофаги це головні клітини, що беруть участь в розчиненні і

видаленні з вогнища запалення пошкодженої сполучної тканини, що необхідно для подальшої реконструкції тканин. Вони синтезують і секретують нейтральні протеази: еластазу, колагеназу, активатор плазміногену, що руйнують позаклітинні колагенові і еластинові волокна сполучної тканини.

Макрофаги відіграють одну з ключових ролей в загоєнні ран. У тварин в експерименті, позбавлених мононуклеарів, рани не загоюються. Це пояснюється тим, що макрофаги синтезують фактори росту для фібробластів та інших мезенхімальних клітин, продукують фактори, що збільшують синтез колагену фібробластами, є джерелами чинників, які управляють різними етапами ангиогенезу – реваскуляції пошкодженої тканини, продукують поліпептидні гормони, які є медіаторами "відповіді гострої фази" - інтерлейкін-1 і ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин.

Більша частина рідини, що накопичилась у вогнищі запалення видалається з лімфою. Відкладення фібрину розчиняються фібринолітичними ферментами крові, ферментами клітин запалення і також видаляються по лімфатичним судинам. Можливо цим шляхом уходять і макрофаги. Частина макрофагів, навантажених нетоксичними речовинами, можуть залишатись довгий час у місці бувшого запалення.

Повне завершення запалення створює умови для повного відновлення структури і функції пошкоджених тканин. Однак це буває тільки за відносно невеликих ранах органів і тканин, які мають високу здатність до регенерації – шкіра, слизові оболонки, паренхіма внутрішніх органів. Неповне завершення запалення призводить до відновлення з допомогою рубцювання.

Загальна реакція організму на запалення залежить від локалізації, причини, ступеня пошкодження органу, виникнення недостатності функції органу, реактивності і резистентності організму, імунітету, стану залоз

внутрішньої секреції, живлення, конституції, статі, віку, раніше перенесених захворювань.

Біологічна сутність запалення. І.І. Мечников 25 років (з 1882 р.) досліджував фагоцитоз. Його метод порівняльної патології – вивчення процесу у еволюційному аспекті. Вів довів, що запалення зустрічається в усіх представників тваринного світу. У одноклітинних захист і живлення співпадають. У найнижчих багатоклітинних (губка) фагоцитувати можуть усі клітини. За формування зародкових листків фагоцитоз закріплюється за мезодермою. За формування судинної системи відкритого типу (раки) фагоцити простіше поступають у вогнище запалення і у найвищих до фагоцитарної реакції приєднується реакція судин, нервової системи і сполучної тканини. Це реакція цілісного організму, відпрацьована у процесі еволюції, має захисно-пристосувальне значення – у основі захисту лежить фагоцитоз, все інше є лише аксесуари запальної реакції.

Діагностика запалення – на видимих ділянках тканин воно проявляється ознаками: почервоніння, підвищення температури, припухлість, біль і порушення функції.

Класифікація запалень

За перебігом

За перебігом розрізняють гостре, підгостре і хронічне запалення.

Гостре запалення (*inflammatio acuta*) розвивається в зв'язку з раптовим пошкодженням – опіком, відмороження, механічної травмою, деякими інфекціями. Його тривалість зазвичай не перевищує кількох діб. Гостре запалення характеризується вираженими ексудативними реакціями, в ході яких вода, білки, формені елементи крові (в основному лейкоцити) залишають кровотік і надходять в зону пошкодження.

Хронічне запалення (*inflammatio chronica*) розвивається у разі довготривалої дії пошкоджуючого агента. Тривалість його може бути від

декількох тижнів до декількох років. Найчастіше таке запалення має проліферативний характер і характеризується незначною ексудацією, проліферацією фібробластів та судинного ендотелію, а також накопиченням у осередку специфічних клітин – макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин і фібробластів. Велика частина тяжких хвороб характеризується хронічними запальними процесами (ревматоїдний артрит, туберкульоз, хронічний пієлонефрит, цироз печінки та ін.).

Хронічне запалення супроводжується незворотними пошкодженнями паренхіми, дефекти якої замінюються на фіброзну сполучну тканину, яка деформує уражені органи.

В оптимальному випадку припинення дії флогогену супроводжується затуханням запальної відповіді і повним усуненням усіх наслідків запальних реакцій, тобто повне завершення запалення. Це означає припинення утворення медіаторів і зникнення їх із зони пошкодження, припинення еміграції лейкоцитів, відновлення судинної проникності, усунення рідини, білків, продуктів розпаду бактерій і клітин (в тому числі нейтрофілів і макрофагів).

За інтенсивністю прояву:

- нормергічне - за доброї реактивності у здорових особин,
- гіперергічне (дуже бурхливе) – за алергії або у холериків,
- гіпоергічне – як позитивне гіпо- і анергія за імунітету і негативна гіпо- і анергія за низької реактивності, голодуванні, виснаженні регуляторних систем (нервової і ендокринної).

Залежно від вираженості тих чи інших судинно-тканинних змін в осередку запалення розрізняють:

- альтеративне,
- ексудативне та

- проліферативне (продуктивне) запалення.

Альтеративне запалення проявляється дистрофією, некробіозом і зниженою ексудацією та проліферацією (гнильний розпад легень, некроз).

Ексудативне запалення характеризується порушенням кровообігу з вираженою ексудацією та еміграцією. Залежно від типу ексудату ексудативне запалення буває серозним, гнійним, фібринозним та геморагічним. Якщо запалення слизових оболонок дихального чи травного каналів супроводжується виділенням слизу, то йдеться про *катаральне запалення (від грец. Katarreo – «стікаю»)*. Ексудат має високу ферментативну активність, оскільки містить багато ліполітичних, гліколітичних і протеолітичних ферментів в активному стані, які звільняються в процесі життєдіяльності та загибелі мікробів з клітин тканин та крові. Завдяки цьому ексудат, особливо гнійний, порівняно легко руйнує міжклітинні зв'язки, розплавляє тканини.

Проліферативним, або продуктивним називають запалення, яке супроводжується інтенсивним клітинним розмноженням, внаслідок чого спостерігається збільшення тканинної маси в зоні запалення (наприклад, при запаленні актиномікозного чи ботріомікозного походження).

Види проліферативного запалення:

- інтерстиціальне (проміжне)
- гранулематозне – характеризується формуванням особливого вузлика – гранульоми, у основі утворення якого лежить проліферація лімфоїдно-макрофагальних елементів
 - запалення з утворенням полипів і гострокінцевих кондиллом

Часто трапляються змішані форми запалення. Все залежить від виду та сили пошкоджуючого агента, а також від індивідуальних особливостей і стану організму.

Лекція № 8
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТЕПЛОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
ГАРЯЧКА
(febris, pyrexia)

ПЛАН:

1. Загальна характеристика порушень терморегуляції організму.
2. Гарячка та її етіологія.
3. Патогенез гарячки. Стадії гарячки.
4. Види гарячки.
5. Зміни обміну речовин, роботи органів і систем під час гарячки.
6. Розвиток гарячки у зв'язку з реактивністю організму.
7. Значення гарячки для організму.
8. Відмінності гарячки від гіпертермічних станів і реакцій.
9. Принципи і методи лікування гарячки.

Загальна характеристика порушень терморегуляції організму

Температура тіла є одним з основних показників гомеостазу. Оптимум температури організму – необхідна умова ефективного протікання реакцій метаболізму, пластичних процесів і оновлення структур, тканин, функціонування органів, систем і діяльності організму в цілому.

Зовнішня дія на організм високої або низької температури може привести до зміни його теплового балансу. В результаті розвиваються або гіпертермічні, або гіпотермічні стани.

Гіпертермічні стани характеризуються підвищенням, а гіпотермічні – зниженням температури порівняно з нормальним діапазоном. Ці відхилення носять зазвичай тимчасовий і зворотний характер. Проте якщо патогенний чинник має високу пошкоджуючу дію, а адаптивні механізми організму недостатні, то вказані стани можуть проявлятися тривало або навіть привести до смерті.

Гіпертермічні стани. До гіпертермічних станів відносяться перегрівання організму (чи власне гіпертермія), тепловий удар, сонячний удар, гарячка, різні гіпертермічні реакції.

Завдяки активній підтримці необхідного діапазону температури внутрішнього середовища, гомойотермі організми у порівнянні з пойкилотермними мають дві переваги: 1) стабільний рівень життєдіяльності в оптимальних умовах існування і 2) ефективне пристосування до зовнішніх умов, включаючи екстремальні.

Центр терморегуляції. Центр терморегуляції знаходиться у в преоптичній області переднього відділу гіпоталамуса. Він впливає на процеси теплоутворення і тепловіддачі через вегетативну нервову систему і ендокринні залози.

Центр теплорегуляції має три анатомо-функціональні одиниці: 1) термочутлива область (термостат); 2) термоустановча область (настановна точка); 3) центри теплопродукції і тепловіддачі.

Нейрони термостата реєструють температуру артеріальної крові, що протікає через мозок, і отримують інформацію від терморецепторів (шкіри і тканин). На підставі інтеграції цих імпульсів визначається температура тіла. Інформація передається в "настановну точку", яка регулює функцію центрів теплопродукції і тепловіддачі. Якщо нейрони "настановної точки" визначають, що температура тіла менша за необхідну, то активується центр теплопродукції і пригнічується центр тепловіддачі, і навпаки. При збудженні симпатичної нервової системи знижується тепловіддача і посилюється теплоутворення, збудження парасимпатичної системи збільшує тепловіддачу. Існують нормальні добові коливання температури тіла.

Гарячка та її етіологія

ГАРЯЧКА – загальна реакція організму на ушкодження, найважливішою ознакою якої є підвищення температури тіла.

Гарячка – це типовий патологічний процес, в основі якого лежить активна перебудова роботи центру терморегуляції під дією пірогенного чинника.

Здатність до гарячки проявляється у гомойотермних тварин. У птахів гарячковий підйом температури малопомітний, оскільки звичайна їх температура в середньому близько 40 градусів. У холонокровних може підвищуватися теплопродукція, але затримки тепла в організмі не відбувається. Чим молодше організм, тим легше розвивається перегрівання і переохолодження. У старості здатність до гарячки дещо знижена.

Гарячка характеризується динамічною перебудовою функції системи терморегуляції; проявляється тимчасовим підвищенням температури тіла вище за норму практично незалежно від температури зовнішнього середовища.

Етіологія. Причина гарячки – підвищення теплопродукції в самому організмі в результаті дії пірогенів на центр терморегуляції. Безпосередньою причиною гарячки є пірогенні речовини. Пірогени (від грецького "pyros" - вогонь) діляться на екзогенні і ендогенні.

Екзогенні пірогени – це ліпополісахариди з мікробних клітин, деякі мікробні токсини, а також білки екзогенного походження.

Ендогенні пірогени – білки, що утворюються в клітинах моноцитарно-макрофагального ряду. Стимулом для утворення ендогенних пірогенів є фагоцитоз мікроорганізмів і залишків пошкоджених власних клітин.

За критерієм походження виділяють інфекційні і неінфекційні пірогени.

Інфекційні пірогени. Пірогени інфекційного походження є найбільш частою причиною гарячки. Важливо, що гарячкову реакцію запускають не ці пірогени (їх називають первинними), а ті, що формуються в організмі під їх впливом – вторинні (істинні) пірогени. Вони виділяються різними клітинами імунної системи організму (переважно макрофагами і нейтрофілами). Інфекційні пірогени містять у своєму складі ліпополісахариди, ліпотейхоєві кислоти, а також екзо- і ендотоксини, що виступають в ролі суперантигенів.

Найбільшу пірогенність мають ліпополісахариди (ЛПС, ендотоксин). ЛПС входить до складу мембран мікробів, головним чином грамнегативних.

Грампозитивні мікроби містять ліпотейхоєву кислоту і пептидоглікани, що мають пірогенну властивість. Численні токсини стафілококів і стрептококів виступають активаторами рецепторів Т-лімфоцитів з подальшими численними ефектами. Активація макрофагів і нейтрофілів супроводжується виходом з цих клітин різних цитокінів, у тому числі вторинних пірогенів.

Неінфекційні пірогени. Парентеральне введення в організм стерильних білоквмісних речовин (цільної крові, сироватки, плазми, вакцин, Ig) також призводить до розвитку гарячки. Більш менш виражена гарячкова реакція завжди спостерігається при асептичних ушкодженнях, травмах, некрозі органів і тканин (інфаркті міокарду, легенів, селезінки, інсульті, розпаді пухлин і інших), при гемолізі еритроцитів, неінфекційному запаленні, алергічних реакціях. При усіх вказаних станах з пошкоджених клітин і тканин вивільняються неінфекційні первинні пірогени.

Первинні і вторинні пірогени. Після попадання в організм або утворення в нім вказаних вище інфекційних або неінфекційних пірогенних агентів в крові впродовж 30-60 хв. збільшується зміст пептидів, що мають пірогенну активність в дуже малій кількості. Ці речовини утворюються

головним чином в лейкоцитах (грануло- і агранулоцитах, що фагоцитують: у нейтрофілах, моноцитах/макрофагах, а також в лімфоцитах, хоча у них в меншій кількості).

Пірогенні речовини – це ті речовини, що потрапляють в організм або такі, що утворюються в нім (ЛПС, ліпід А, капсули мікроорганізмів, білок- і жиромісні речовини та деякі інші). Цитокіни (лейкокіни), що утворюються в лейкоцитах, називають вторинними, істинними, або лейкоцитарними пірогенами. Нині встановлено, що джерелом ЛП є гранулоцити – нейтрофільні та еозинофільні, а також фіксовані макрофаги – перитонеальні, альвеолярні, печінкові (чи купферовські клітини), та макрофаги селезінки і лімфатичних вузлів. Неактивовані гранулоцити і макрофаги пірогену в собі не містять. Утворення ними пірогену відбувається лише в умовах підвищення їх функціональної активності, при фагоцитозі бактерій, часток вірусів і інших корпускулярних часток, у тому числі і індиферентних, а також при піноцитозі бактерійних пірогенних речовин.

Утворення ендогенних пірогенів – основний патогенетичний чинник в розвитку гарячки, незалежно від її причини. Лейкоцитарні пірогени (істинні, вторинні). Серед великого числа цитокінів лише деякі мають високу (хоча і неспецифічну) пірогенну активність. До числа пірогенних відносяться ІЛ- 1, ІЛ-6, ФНО, γ -ІФН. Пірогенні цитокіни термолабільні та не мають видової специфічності. При повторному утворенні в організмі (чи при повторному парентеральному його введенні) роблять такий же ефект, що і при першому, тобто не викликають формування толерантності до них.

Патогенез гарячки

Ланцюг патогенезу гарячки:

- 1) надходження екзогенних пірогенів в організм
- 2) взаємодія екзопірогенів з фагоцитами організму

- 3) активація фагоцитів
- 4) виділення активованими фагоцитами ендопірогенів – ІЛ-1 та ін.
- 5) дія інтерлейкіну-1 на центр терморегуляції (на термоустановчу точку)
- 6) підвищення збудливості холодочутливих нейронів і зниження збудливості теплочутливих нейронів
- 7) індукція посиленого синтезу простагландину E_2 в нервових клітинах гіпоталамуса і збудження симпатoadреналових структур
- 8) обмеження тепловіддачі (за рахунок спазму поверхневих судин) і підвищення теплопродукції
- 9) підвищення температури тіла до нового рівня регулювання.

Зміна теплообміну при гарячці полягає в тому, що терморегуляція перемикається на новий, більш високий температурний рівень, тобто вище за нормальний. Під дією ендогенного пірогену "настановна точка" гіпоталамуса налаштовується на більш високий температурний рівень, ніж в нормі, і сприймає нормальну температуру тіла як дуже низьку.

Дія ендогенних пірогенів в нейронах "настановної точки" здійснюється через простагландини. Гарячкова реакція – динамічний і стадійний процес.

За критерієм зміни температури тіла виділяють три стадії гарячки:

I. Підйому температури - **Stadium incrementi**

II. Стояння температури на підвищеному рівні - **Stadium fastigii**

III. Зниження температури до норми - **Stadium decrementi**

Stadium incrementi. Стадія підйому температури тіла характеризується накопиченням в організмі додаткової кількості тепла за рахунок переваги теплопродукції над тепловіддачею. Пірогенні цитокіни, синтезовані

лейкоцитами, з крові проникають через гематоенцефалічний бар'єр і в преоптичній зоні переднього гіпоталамуса взаємодіють з рецепторами нервових клітин центру терморегуляції. В результаті активується мембранозв'язана фосфоліпаза A_2 і включається метаболічний каскад арахідонової кислоти. У нейронах центру терморегуляції значно підвищується активність циклооксигенази. Результатом цього є збільшення концентрації в нейронах ПГЕ₂.

Утворення ПГЕ₂ - одна з ключових ланок розвитку гарячки. Аргументом цьому являється той факт, що блокування синтезу ПГЕ₂ при пригніченні активності циклооксигенази нестероїдними протизапальними засобами (НПВС, аспірином, диклофенаком натрію) перешкоджає розвитку гарячкової реакції. ПГЕ₂ активує аденілатциклазу, що каталізує утворення в нейронах циклічного 3',5' аденозинмонофосфата (цАМФ). Це, у свою чергу, підвищує активність цАМФ-залежних протеїнкіназ та інших ферментів. Зміна обміну речовин, що розвивається у зв'язку з цим, в нейронах призводить до зниження порогу збудливості холодкових рецепторів в терморегуляторному центрі (тобто підвищення їх чутливості). Завдяки цьому нормальна температура крові сприймається як знижена: імпульсація холодочутливих нейронів на адресу ефektorних нейронів заднього гіпоталамуса значно зростає. У зв'язку з цим так звана температурна "настановна точка" центру теплорегуляції підвищується.

З моменту зрушення "настановної точки" ефективність механізмів теплопродукції домінує над ефективністю процесів тепловіддачі. Описані вище зміни є центральною ланкою механізму розвитку I стадії гарячки. Незабаром активуються і периферичні механізми.

Тепловіддача знижується в результаті активації (під впливом еферентної імпульсації від холодочутливих нейронів центру терморегуляції)

нейронів ядер симпатикоадреналової системи, що знаходяться в задніх відділах гіпоталамуса.

Підвищення симпатикоадреналових впливів призводить до генералізованого звуження артеріол шкіри і підшкірної клітковини, зменшення їх кровонаповнення, що значно знижує величину тепловіддачі організму. У зв'язку з цим шкіра блідне (ознака її ішемії), а температура шкіри значно знижується.

Зниження температури шкіри викликає збільшення аферентної імпульсації від її холодних терморецепторів до нейронів центру терморегуляції, а також до ретикулярної формації, до структур середнього мозку.

Термогенез. Активація структур ретикулярної формації ствола мозку стимулює процеси скорочувального м'язового термогенезу у зв'язку з еферентним збудженням мотонейронів спинного мозку. В результаті низхідного сигналу виникає тонічне напруження скелетних м'язів. Це супроводжується активацією екзотермічного обміну речовин в м'язах, що поєднується з виділенням тепла і підвищенням температури тіла.

Наростаюча еферентна імпульсація нейронів заднього відділу гіпоталамуса і ретикулярної формації стволової частини мозку обумовлює синхронізацію скорочень окремих м'язових пучків скелетної мускулатури, яка проявляється як м'язове тремтіння.

Тремтіння забезпечує інтенсивне утворення тепла і підвищення температури тіла. Це пояснюється тим, що при тремтінні м'язів (що не поєднується з виконанням зовнішньої роботи) значна частина енергії, що утворюється при окисненні субстратів, вивільняється у вигляді тепла.

Скорочувальний термогенез є одним з головних механізмів теплопродукції в організмі і підвищення температури тіла при гарячці. Доказом цьому є те, що фармакологічна блокада скорочувального

термогенезу (наприклад, за допомогою міорелаксантів) збільшує латентний період гарячкової реакції і знижує (але не усуває повністю) підвищення температури тіла.

Нескорочувальний термогенез є іншим важливим механізмом теплопродукції при гарячці. Цей механізм активується під дією симпатичних впливів (норадреналіну і адреналіну) і тиреоїдних гормонів на метаболічні процеси в клітинах різних органів. У мітохондріях відбувається роз'єднання процесів дихання і фосфорилування, реакції клітинного дихання проходять за типом вільного окиснення, енергія хімічних зв'язків активно перетворюється на теплову. Скорочувальний термогенез домінує на початковому етапі I стадії гарячки. У подальшому поступово наростає доля нескорочувального утворення тепла.

Механізм підвищення температури тіла на I стадії гарячки зводиться до одного з трьох варіантів: 1) найбільш частий полягає в одночасному підвищенні ефективності механізмів теплопродукції і обмеженні тепловіддачі. Температура тіла при цьому наростає дуже інтенсивно; 2) при іншому варіанті теплопродукція підвищується на тлі збереження ефективності процесів тепловіддачі. Температура тіла у зв'язку з цим збільшується, але менш інтенсивно, чим в першому випадку; 3) температура тіла може наростати переважно за рахунок значного обмеження тепловіддачі при меншій мірі збільшення теплопродукції. Температура тіла в даному випадку підвищуватиметься також менш інтенсивно.

Stadium fastigii. Стадія стояння температури тіла на підвищеному рівні характеризується відносною збалансованістю теплопродукції і тепловіддачі. Проте баланс цих двох процесів досягається вже на рівні, що істотно перевищує нормальний. Саме це і підтримує температуру тіла на

підвищеному рівні: інтенсивна теплопродукція урівноважується еквівалентною їй тепловіддачею.

Такий стан теплового балансу забезпечує новий рівень функціонування системи теплорегуляції. Він полягає в підвищенні активності теплових терморецепторів переднього гіпоталамуса. Причиною цьому є підвищена температура крові і активація периферичних термосенсорів внутрішніх органів. У зв'язку з цим, підвищений рівень адренергічних впливів балансується зростаючою холінергічною дією. Результатом вказаних змін є зниження ефективності процесів теплопродукції і підвищення тепловіддачі (активізується робота залоз, видільна функція).

Відносне переважання процесів віддачі тепла досягається за рахунок:

- розширення артеріол шкіри і підшкірної клітковини з розвитком артеріальної гіперемії;
- зниження інтенсивності обміну речовин і як наслідок: зменшення утворення тепла в організмі;
- посилення потовиділення.

Динаміка температури тіла у різних організмів з гарячкою на II стадії різна. Це визначається як тривалістю, так і мірою підвищення температури. При цьому тривалість і динаміка інфекційної гарячки визначається головним чином властивостями мікроорганізму, а міра підвищення температури тіла - в основному властивостями макроорганізму.

Stadium decrementi. Стадія зниження температури тіла до нормальної характеризується поступовим зниженням продукції лейкоцитарних пірогенних цитокінів.

Головна причина зниження температури: припинення дії первинного пірогену. Це відбувається внаслідок руйнування і елімінації з організму первинних пірогенів, мікробів і/або неінфекційних пірогенних агентів і поверненню "настановної точки" центру терморегуляції до нормального рівня.

Виділяють два основні варіанти зниження температури тіла на III стадії гарячки : поступове, або *літичне* і швидке, або *критичне*. У першому випадку зниження відбувається швидко, впродовж декількох годин, внаслідок різкого розширення поверхневих посудин і щедрого потовиділення, що може супроводжуватися падінням артеріального тиску аж до розвитку колапсу. При літичному варіанті зниження температури тіла відбувається повільно, упродовж декількох днів, що представляє меншу небезпеку для ослабленого організму.

Після третьої стадії гарячки у тварин може зберігатися слабкість, зниження продуктивності. При несприятливому результаті в третій стадії бувають різкі коливання температури (передсмертна стадія).

Тривалість гарячкової реакції прямо залежить від інтенсивності і динаміки утворення фагоцитами і лімфоцитами вторинних пірогенів. Крім того, динаміка температури тіла схильна до добових коливань: як в нормі, так і при гарячці температура тіла максимальна у вечірні години, близько 17-19 ч. і мінімальна вранці, близько 4-6 год.

Види гарячки

Сукупність добової і стадійної динаміки при гарячці позначається як температурна крива. При гарячковій реакції можуть спостерігатися декілька типових різновидів температурної кривої.

Постійна (f. continua) – добовий діапазон коливань температури тіла не перевищує 1°C. Такий тип кривої часто виявляється у пацієнтів з пневмонією.

Ремітуюча (f. remittens) – цей тип кривої характеризується добовими коливаннями температури більш ніж на 1°C, але без повернення до нормального діапазону і часто спостерігається при вірусних захворюваннях.

Послаблююча, або інтермітуюча (f. intermittens) – коливання температури тіла протягом доби досягають 1-2°C, причому вона може нормалізуватися на декілька годин, з подальшим її підвищенням. Такий тип температурної кривої нерідко реєструється при абсцесах легенів, печінки, гнійній інфекції, туберкульозі, ревматоїдному артриті, лімфомах.

Виснажуюча, або гектична гарячка (f. hectica) - цей тип кривої характеризується повторними підвищеннями температури протягом доби більш ніж на 3-4 і навіть 5 °C з її швидкими подальшими зниженнями. Така картина нерідко спостерігається при сепсисі.

Зворотна гарячка (f. recurrens) – характеризується чергуванням гарячкових періодів і нормальної температури, тривалість яких коливається від одних до декількох діб (ІНАН коней, лімфогранулематоз, паразитарні хвороби крові).

Атипова (f. atypica) – незакономірні коливання температури протягом доби, супроводжують сепсис, гострий сап у коней та інші тяжкі гострі інфекційні хвороби;

Ефемерна (f. efemera) - відзначається легке короткочасне підвищення температури з незакономірними коливаннями – спостерігається при нервово-ендокринних і хронічних захворюваннях, при транспортуванні тварин, при туберкулізації і малеїнізації, може виникати при стресах.

Враховуючи, що температурна крива при інфекційній гарячці великою мірою залежить від особливостей мікроорганізму, визначення її типу може мати діагностичне значення. В той же час проведення протимікробної терапії істотно змінює класичні картини кривих. Необхідно також пам'ятати, що окремі фактори значно впливають на індивідуальний розвиток гарячки у тварин. Зокрема, це властивості мікроорганізмів, їх токсинів, (наприклад, здатність до роз'єднання окислювального фосфорилування, прямої активації або гальмування симпато- і холінергічних систем, підвищення проникності судинної стінки і деякі інші).

По мірі підйому температури для людини розрізняють такі види гарячки:

- слабку, або субфебрильну (від норми до 38 °С);
- помірну, або фебрильну (у діапазоні 38-39 °С);
- високу, або піретичну (39-41 °С);
- надмірну, або гіперпіретичну (вище 41 °С).

У тварин виділяють декілька мір підвищення температури тіла при гарячці:

1. Субфебрильна (підвищення на 1 градус в порівнянні з нормою)
2. Фебрильна (підвищення на 2 градуси)
3. Гіперпіретична (підвищення на 3 градуси і більше).

У молодняка температура тіла в середньому на 0,5 градуса вище, ніж у дорослих. У собак дрібних порід температура в нормі на 1 градус вище, ніж у великих тварин. Залежно від тривалості гарячка може бути ефемерною (1-3 дні), гострою (до 15 днів), підгострою (до 1,5 місяця) і хронічною (більше 1,5 місяця). Слід зазначити, що у більшості випадків при розвитку гарячки зберігається нормальний циркадний ритм коливань температури, тобто увечері вона вища, ніж уранці.

Обмін речовин, зміна роботи органів і систем під час гарячки

Розвиток гарячки супроводжується рядом закономірних змін метаболізму. Найбільш характерні зміни обміну речовин на I і II стадіях гарячки.

Основний обмін при гарячці підвищується за рахунок активації симпатикоадреналової і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, викиду в кров йодовмісних тиреоїдних гормонів і температурної стимуляції метаболізму. Вказані процеси призводять як до генералізованої інтенсифікації, так і до переважного прискорення окремих – лімітуючих – ланок обміну речовин. Це, з одного боку, забезпечує енергією і субстратами метаболізму підвищене функціонування органів і їх фізіологічних систем, а з іншої – сприяє підвищенню температури тіла. На I стадії гарячки збільшення основного обміну підвищує температуру тіла на 10-20% (решта є результатом зниження тепловіддачі шкірою внаслідок вазоконстрикції і одночасно – збільшення скорочувального і метаболічного термогенезу).

Вуглеводний обмін характеризується значною активацією глікогенолізу і гліколізу. Продукти підвищеного розпаду вуглеводів використовуються в активованих окислювальних процесах. Про це свідчить закономірне підвищення дихального коефіцієнта. Проте активація окиснення глюкози

поєднується з низькою енергетичною його ефективністю. Це значною мірою стимулює розпад ліпідів і як наслідок накопичення кетонових тіл у крові.

Обмін жирів при гарячці характеризується переважанням катаболічних процесів, особливо при тривалій стадії II. Враховуючи підвищену випереджаючу витрату вуглеводів і їх наростаючий дефіцит в організмі, окиснення ліпідів блокується на етапах проміжних продуктів. Окрім метаболічних розладів, це веде до наростання ацидозу. У зв'язку з цим при тривалих гарячкових станах пацієнти повинні споживати велику кількість вуглеводів.

Білковий обмін при гострій помірній гарячці, як правило, істотно не змінюється. Протеоліз істотно підвищений, про що свідчить негативний азотистий обмін. Хронічний перебіг гарячкової реакції, особливо при значному підвищенні температури тіла, може привести до порушення пластичних процесів, розвитку дистрофії в різних органах і посилення розладів життєдіяльності організму в цілому.

Водний обмін характеризується значними змінами.

- На стадії I збільшується втрата організмом рідини у зв'язку з підвищеним потовиділенням і діурезом.

- На другій стадії гарячкової реакції активується викид кортикостероїдів з надниркових залоз (у тому числі - альдостерону) і АДГ в гіпофізі. Ці гормони активують реабсорбцію води в канальцях нирок, у зв'язку з чим об'єм води в організмі зростає.

- На третій стадії продукція альдостерону і АДГ знижується, завдяки цьому виведення рідини з організму (діурез) зростає.

Обмін електролітів при розвитку гарячки динамічно змінюється.

- На стадіях I і II у багатьох тканинах накопичуються Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- і деякі інші іони.

- На стадії III іони виводяться з організму у великій кількості у зв'язку з підвищеним діурезом і потовиділенням.

Якщо гарячка супроводжується порушенням структури або функції окремих органів і їх систем, то з'являються характерні для них зміни (наприклад, ниркова, печінкова або серцева недостатність, різні ендокринопатії, синдроми мальабсорбції). При гарячці інфекційного генезу приєднуються характерні для них розлади.

Функції органів і систем при гарячці. При гарячці динамічно змінюються функції органів і фізіологічних систем. Головними причинами цього є: дія на організм первинного пірогенного агента інфекційного або неінфекційного генезу, коливання (нерідко значні) температури тіла, вплив регуляторних систем організму, залучення органів до реалізації різноманітних терморегуляторних реакцій.

В цілому, те або інше відхилення функцій органів при гарячці є їх інтеграційною реакцією. Біологічний "сенс" таких змін полягає в забезпеченні оптимальної життєдіяльності організму в цих умовах. Проте, при гарячці нерідко ушкоджуються і самі органи.

Нервова система. Більшість інфекційних і неінфекційних пірогенів, а також лейкоцитарні пірогенні цитокіни не чинять специфічної пошкоджуючої дії на нервові структури. Вони викликають лише метаболічні і функціональні реакції. Причинами зміни структури, функції і обміну речовин в нервовій системі у ході розвитку гарячки являються дія етіологічних чинників гарячки і вторинні розлади в організмі. Проявляються зміни функцій нервової системи неспецифічними нервовими розладами:

пригніченням; підвищеною чутливістю шкіри і слизових оболонок, порушенням рефлексів, зміною больової чутливості.

Ендокринна система. Проявляються ендокринні розлади збільшенням синтезу окремих ліберинів, а також АДГ в гіпоталамусі, АКТГ і ТТГ в аденогіпофізі; підвищенням в крові рівнів кортикостероїдів, катехоламінів, T_3 і T_4 , інсуліну; зміною змісту так званих тканинних, місцевих БАВ-ПГ, лейкотрієнів.

Серцево-судинна система. Причинами зміни функцій ССС при гарячці є стадійні коливання температури тіла і нейроендокринних впливів на неї.

Проявляються зміни в серцево-судинній системі тахікардією, нерідко - аритміями, гіпертензивними реакціями, централізацією кровотоку. У міру розвитку і завершення II стадії ці зміни або нівелюються (при неускладненій течії гарячки), або посилюються (при розвитку ускладнень). На третій стадії гарячки відхилення в діяльності ССС, як правило, поступово усуваються. Виключенням є ситуації, що поєднуються з критичним падінням температури, коли можливий розвиток важких розладів серцевої діяльності і тону судин : аритмій (у тому числі фатальних), серцевої недостатності, гіпо- або гіпертензивних реакцій, колапсу, непритомності.

Зовнішнє дихання. Об'єм альвеолярної вентиляції при розвитку гарячки змінюється істотно. Причини цього : коливання інтенсивності і зміни характеру обміну речовин, відхилення АТ і порушення оксигенації крові і як наслідок - зрушення рівнів рН і pCO_2 . Проявляються зміни зовнішнього дихання збільшенням *об'єму вентиляції* легенів; однонапрямленими або різноспрямованими відхиленнями *частоти і глибини дихань* (наприклад, збільшення глибини дихань може поєднуватися зі зниженням їх частоти і навпаки). Головними стимуляторами дихання є збільшення pCO_2 і зниження рН в крові. Активації газообміну в легенях

сприяє підвищення їх перфузії кров'ю під час розвитку феномену централізації кровотоку.

Система травлення. Травна система безпосередньо не бере участь в реалізації механізмів розвитку гарячки. Більшою мірою система травлення - об'єкт дії патогенних чинників гарячкової реакції. Проявляються розлади в системі травлення зниженням апетиту, зменшенням слиновиділення, секреторної, моторної і перетравлюючої функцій шлунку і кишечника (великою мірою як результат активації симпатикоадреналової системи, інтоксикації, підвищеної температури тіла і інших дій); пригніченням утворення травних ферментів підшлунковою залозою і жовчі печінкою, з порушеннями всмоктування і засвоєння компонентів їжі, метеоризмом, закрепами, іноді нудотою і блювотою.

Функції нирок. Гарячкова реакція, як правило, безпосередньо не викликає розладів ниркових функцій. Зміни, що виявляються, відбивають лише перебудову різних регуляторних механізмів і функцій інших органів і систем. Так, збільшення діурезу на першій і на початковому етапі другої стадії гарячки є результатом активації симпатикоадреналових впливів і підвищення фільтраційного тиску. Накопичення води в тканинах при подальшому розвитку гарячки (зокрема, в результаті підвищеної інкреції альдостерону) супроводжується зменшенням діурезу.

Розвиток гарячки у зв'язку з реактивністю організму

Міра підвищення температури тіла при гарячці як інфекційного, так і неінфекційного генезу визначається переважно станом реактивності організму. Конкретно це визначається кількістю пірогенних цитокінів, що утворюються в нім, чутливістю до них відповідних рецепторів, реактивними властивостями органів і фізіологічних систем, що беруть участь в процесах теплопродукції і тепловіддачі.

Реактивність організму впливає на інтенсивність термогенезу під час гарячки. Клітини, які є джерелом пірогенів, одночасно виконують специфічні і неспецифічні функції у процесах реактивності і імунного захисту організму. Тому у тварин з порушеннями роботи імунної і нервової систем, головних учасників реактивності, як наслідок відбуватимуться порушення у розвитку гарячки. У ослаблених тварин, що перенесли важкі інфекційні захворювання, або мають стан імуносупресії, підвищення температури за умов дії відповідного патогену може бути незначним або зовсім відсутнім.

Багатьма дослідженнями доведено, що в регуляції температури тіла головну роль відіграє стан нервової системи. Так, у новонароджених ссавців і птахів температура тіла майже не регулюється. В процесі індивідуального життя в міру вдосконалення і диференціації центральної нервової системи, формуванні механізмів реактивності, у цих тварин будуть формуватися механізми терморегуляції у нормі та захисно-приспосувальна реакція у вигляді гарячки за умов патології.

Значення гарячки для організму

Гарячка – загальна терморегуляторна реакція організму на дію пірогенних агентів. Ця типова, стереотипна реакція в кожному конкретному організмі супроводжується як адаптивними, так і за певних умов патогенними ефектами.

Адаптивні ефекти при гарячці. Провідним критерієм оцінки значення гарячки є критерій досягнення організмом корисного пристосувального результату.

До адаптивних ефектів гарячки відносять прямі і опосередковані бактеріостатичний і бактерицидний ефекти, потенціювання специфічних і

неспецифічних чинників системи ІБН, активацію неспецифічної стрес-реакції.

Бактеріостатичний і бактерицидний ефекти досягаються пригніченням ділення і життєдіяльності багатьох мікроорганізмів при температурі в діапазоні 39-40 °С.

Підвищення ефективності як неспецифічних механізмів ІБН забезпечує виявлення, інактивацію/деструкцію і елімінацію сторонніх агентів інфекційного і неінфекційного походження.

Патогенне значення гарячки. Гарячка може мати і біологічно негативне - патогенне значення.

- Причини гарячки (наприклад, мікробні ендо- і екзотоксини; сторонні білки і інші з'єднання) можуть викликати імунопатологічні процеси (алергію, імунодефіцити, аутоімунні хвороби), а також біологічно недоцільні реакції (артеріальну гіпер- або гіпотензію, зміна чутливості до нейромедіаторів і гормонів, підвищення проникності стінки судин).

- Функціональне перевантаження органів і фізіологічних систем, що безпосередньо включаються в механізм розвитку гарячки, може привести до розвитку патологічних реакцій. Так, при значному підвищенні температури тіла, а також при її критичному падінні, можуть розвинутися **колапс, непритомність або серцева недостатність**; при інфекційній гарячці з гіпогідратацією (наприклад, при діареї) або масованому гемолізі еритроцитів (при піроплазмідозах тварин) може порушитися стан системи гемостазу з розвитком гіперкоагуляції білків крові, мікротромбів і навіть ДВЗ-синдрому.

- Можливо і опосередкований розлад функцій органів і систем, що безпосередньо не беруть участь в реалізації гарячкової реакції (наприклад, системи травлення, що супроводжується зниженням апетиту, порушеннями

травлення, всмоктування поживних речовин, втратою маси тіла; нервової системи, що супроводжується іноді судомами і порушенням рефлексів).

Ще Гіппократ висловив думку про те, що «жар» очищує організм. Справді, під час гарячки активізуються усі захисні сили організму: лейкоцитоз, імунологічні реакції, захисна функція печінки. Однак таке позитивне значення має помірною гарячка. Висока температура тіла порушує перебіг найважливіших функцій: призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску, суттєвих змін у діяльності нервової системи тощо. Порушення обміну речовин, активізація катаболізму зумовлюють розвиток інтоксикації. Все це як вторинне явище призводить до розвитку змін, що поглиблюють порушення життєдіяльності цілісного організму.

Погані прогностичні ознаки:

- відсутність гарячки при інфекційних захворюваннях;
- відставання частоти пульсу від відповідного підвищення температури.

Відмінності гарячки від гіпертермічних станів і реакцій

За розвитку гарячки система терморегуляції організму не порушується. Вона динамічно перебудовується, активується і працює на більш високому функціональному рівні. При гарячці перебудова функції терморегуляторного центру спрямована на активну затримку тепла в організмі, незалежно від температури довкілля. При перегріванні організм прагне звільнитися від зайвого тепла шляхом напруги процесів тепловіддачі, чому перешкоджає підвищена температура довкілля.

Гарячка характеризується наступними особливостями:

- Причиною гарячки є піроген.
- В основі механізму розвитку гарячки лежить перехід системи терморегуляції на новий - більш високий функціональний рівень.

- При гарячці зберігаються механізми терморегуляції організму.

Вказані ознаки використовують для диференціювання гарячки від якісно іншого стану – перегрівання організму (гіпертермії).

Гіпертермія: Причиною гіпертермії (перегрівання організму) частіше є висока температура зовнішнього середовища. Ключовою ланкою патогенезу перегрівання організму є зрив механізмів терморегуляції. Від гарячки і гіпертермії необхідно відрізнити гіпертермічні реакції організму.

Рефлекторні гіпертермічні реакції виникають при сильному збудженні (як правило, больовому) різних органів і тканин організму: жовчних ходів печінки і жовчовивідних шляхів; нирок і сечовивідних шляхів при проходженні по них конкрементів; різних органів при проведенні діагностичних маніпуляцій, гастроскопії, колоноскопії, лапароскопії, цистоскопії.

Головна причина гіпертермічних реакцій: збудження рефлексних зон, що викликає потужну активацію симпатикоадреналової і тиреоїдної систем. Головний механізм: інтенсифікація метаболічних реакцій, що поєднується з підвищеним утворенням тепла в організмі.

Принципи і методи лікування гарячки

Лікування гарячки будується з урахуванням вимог етіотропного, патогенетичного і симптоматичного принципів. Проте необхідно пам'ятати, що підвищення температури тіла при гарячці має адаптивне значення, що полягає в активації комплексу захисних, пристосувальних і компенсаторних реакцій, спрямованих на знищення або послаблення патогенних агентів.

Етіотропне лікування спрямоване на усунення і/або припинення дії пірогенного агента. При інфекційній гарячці проводять протимікробну терапію. При цьому антибіотики, сульфаніламідні препарати, антисептики і інші засоби застосовують з урахуванням чутливості до них збудників.

При гарячці неінфекційного походження вживають заходи щодо - припинення попадання (чи введення) в організм пірогенних речовин (цільної крові або плазми, вакцин, сироваток, білоквмісних речовин) і видаленню з організму джерела пірогенних агентів (наприклад, некротизованої тканини, абсцесу, пухлини). Незалежно від походження первинного пірогену, можливе проведення заходів по гальмуванню синтезу і ефектів дії лейкоцитарних пірогенів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α , ІФН).

Патогенетична терапія має на меті *блокаду ключових ланок* патогенезу і як наслідок - зниження надмірно високої температури тіла.

Це досягається: гальмуванням продукції або зменшенням ефектів речовин, що утворюються в нейронах центру терморегуляції. Для цього застосовують блокатори синтезу ПГ - ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) і інші НПВС або похідне піразолу – амідопірин.

Проведення жарознижуючої терапії потрібне лише тоді, коли спостерігається або патогенна дія високої температури на життєдіяльність організму; - при надмірному (гіперпіретичному) підвищенні температури тіла; - у пацієнтів з недостатністю кровообігу; - у новонароджених з недосконалою системою терморегуляції організму або в старечому віці.

При гарячці інфекційного генезу проведення жарознижуючої терапії вимагає вагомого обґрунтування, оскільки показано, що засоби антипіретиків знижують ефективність фагоцитозу, імунних реакцій, збільшують тривалість інфекційних процесів, частоту ускладнень.

При лікуванні хворих тварин потрібно враховувати, що при незначному підвищенні температури тіла не слід застосовувати жарознижувальні препарати. В такому разі слід боротися з причиною, що зумовила це підвищення температури. Лише у випадках значного її підвищення необхідно застосовувати жарознижувальні препарати, щоб уникнути вторинних змін в організмі під впливом надмірно високої температури.

Лекція № 9

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ТКАНИННОГО РОСТУ

ПЛАН:

1. Основні типи порушень тканинного росту.
2. Гіпобіотичні процеси: атрофія, дистрофія, дегенерація, кахексія, некроз.
3. Гіпербіотичні процеси: гіпертрофія, гіперплазія, регенерація, пухлина.
4. Пухлинний процес.
5. Види пухлин, номенклатура.
6. Причини та механізми бластомогенезу.
7. Вплив пухлин на організм.
8. Протипухлинний захист організму.

1. Основні типи порушень тканинного росту

За сучасною класифікацією розрізняють гіпер- і гіпобіотичні порушення тканинного росту.

Гіпербіотичними називають процеси надмірного росту та розмноження клітин та тканин. До них відносять гіпертрофію, або гіперплазію, регенерацію та пухлини.

Гіпобіотичними називають процеси недостатності росту та розмноження клітин і тканин. До них належать атрофія, дистрофія і дегенерація, кахексія, некроз. Явище природженого недорозвинення тканини, органу чи частини тіла внаслідок порушення ембріогенезу називають **гіпоплазією**.

Ріст тканин — суворо регульований процес. У його регуляції можна виділити три рівні. У багатоклітинному організмі координація розмноження клітин здійснюється центральною нервовою системою, а також за допомогою локальних тканинних механізмів. Вплив цих систем на поділ клітин реалізується за допомогою їх власного генного механізму регуляції.

Порушення тканинного росту може бути зумовлене зміною або порушенням будь-якої ланки процесу розмноження клітин і його регуляції.

При розладнанні генного механізму регуляції поділу клітин, саме клітина неадекватно відповідає на центральні та тканинні регуляторні впливи. Якщо клітинний поділ стає нерегульований – зміна за таким типом являє собою пухлину. Порушення регуляції росту тканин та ділення клітин, підтримання чисельного складу певного типу клітин, може бути обумовлене двома протилежними чинниками: стимулюючими (мітогенами) та гальмівними (кейлонами), що в нормі походять від самих клітин певної тканини.

2. ГІПОБІОТИЧНІ ПРОЦЕСИ

Гіпобіотичні процеси характеризуються зниженням життєдіяльності клітин, тканини і органу в цілому, зменшенням кількості або об'єму структурних компонентів.

Атрофія (*atrophia* – від. грець. *a* – заперечення, *trophos* – живлення) – процес зменшення об'єму клітин, який призводить до зменшення органу або тканини внаслідок розладу їх живлення або порушення обміну речовин.

Фізіологічна атрофія відбувається за нормальних умов і супроводжує фізіологічні процеси (атрофія вим'я в сухостійний період, інволюція матки після отелення, атрофія пупкового канатика у новонароджених). До цього виду атрофії відноситься також стареча атрофія, що настає з віком і стосується всіх тканин і систем організму.

За механізмом розвитку розрізняють атрофію через бездіяльність, нейрогенну атрофію (унаслідок денервації) та атрофію від тривалого здавлювання органу або тканин.

Атрофія через бездіяльність (дисфункціональна) у досліді відтворюється в м'язі при перерізуванні сухожилля і в умовах невагомості. Механізм атрофії від бездіяльності полягає у зміні регуляції генетичного апарату клітини, відповідального за синтез її функціональних структур.

Нейрогенна атрофія. Відомо, що нерви чинять на органи та тканини потрібний вплив: регулюють кровопостачання органів через вазомоторні нерви; чинять трофічний вплив на тканини (активізують обмін речовин); викликають збудження діяльності (скорочення, секреція та ін.). Перерізування нерву позбавляє тканину регуляції нормального кровопостачання та трофічного впливу нервової системи. Внаслідок цього в денервованому органі або тканинах виникає пригнічення обміну речовин і зменшення об'єму. Цей вид атрофії пов'язаний також з порушення нервово-ендокринної регуляції роботи органу (атрофія матки та молочних залоз після оваріоектомії).

Атрофія від тривалого здавлювання органу або тканини, що виникає внаслідок порушення кровообігу, живлення тканин, кисневого та енергетичного дефіциту. Здавлювання органів можуть спричинити: новоутворення, рубцеві стяжки, погано підігнана зброя. Така атрофія може виникнути в нервовій системі при водянці головного мозку, в нирці при закупорці сечоводу і тиску сечі на паренхіму нирки з боку миски (гідронефроз). При цьому порушується нормальний кровообіг і обмін речовин в даному органі.

Дистрофія (*dystrophia* – від грец. *dys* – заперечення, *trophos* – живлення) різновид порушення обміну речовин у клітині або на рівні тканини, органу в цілому, яке супроводжується змінами певного виду обміну з одночасним накопиченням відповідних речовин, продуктів патологічного обміну.

Дистрофія – це морфологічний прояв порушень обміну речовин в клітинах (тканинах), що призводить до структурних змін у них. Головною причиною розвитку дистрофії можуть стати порушення клітинних або позаклітинних механізмів трофіки:

- розлад ауторегуляції клітини, що призводить до її енергетичного дефіциту та порушення ферментативних процесів, у таких випадках ферментопатія (набута або спадкова) стає основною патогенетичною ланкою та вираженням дистрофії;

- порушення роботи транспортних систем трофіки, які зумовлюють гіпоксію – провідну ланку в патогенезі дисциркуляторних дистрофій;

- розладу ендокринної або нервової регуляції трофіки, що лежать в основі ендокринних і нервових (церебральних) дистрофій.

Дистрофії поділяються в залежності від переважання морфологічних змін у спеціалізованих елементах паренхіми або в стромі, на паренхіматозні, мезенхімальні та змішані; за переважанням порушень того чи іншого виду обміну – на білкові, жирові, вуглеводні та мінеральні; залежно від впливу спадкових факторів – набуті і спадкові; за поширеністю процесу – загальні і місцеві.

Кахексія (від грец. *kachexia* – виснаження) – стан цілісного організму, який супроводжується втратою маси тіла та зниженням інтенсивності всіх життєвих функцій.

Етіологія:

- голодування внаслідок припинення надходження поживних речовин або нераціонального їх використання (порушення обміну речовин);

- патологічні процеси в органах травлення, гормональні порушення;

- виснажливі тривалі хвороби, що супроводжуються інтенсивним катаболізмом;

- інфекційні процеси, паразитарні хвороби, хронічні отруєння пестицидами, естетичні процеси, злоякісні пухлини.

Некроз (грец. *necros* – мертвий) – стан омертвіння тканини внаслідок масивного поступового відмирання клітин в результаті ушкодження під дією сильного патогенного чинника. У механізмі виникнення некрозу провідна роль належить процесам, що ведуть до припинення живлення

первинно нормальних клітин або до неможливості використання пошкодженими клітинами поживних речовин, які вже надійшли.

Види некрозу:

Сухий (коагуляційний) некроз – виникає в результаті локального порушення крово- та лімфопостачання, а в тканинах відбуваються процеси зневоднення, коагуляції та ущільнення структурних елементів. Ділянка омертвіння добре відмежована; омертвіла тканина перетворюється поступово на суху сирнисту масу.

Вологий (коліквацийний) некроз – розвивається у ділянці тканини (органу), що перенасичені кров'ю і лімфою. Така ділянка погано відмежована від нормальних тканин, об'єм її збільшений, консистенція сирниста, волога.

3. Гіпербіотичні процеси

Гіпертрофія — збільшення об'єму клітин, **гіперплазія** — збільшення кількості клітин. Гіпертрофія деяких органів (нирки, наднирники, легені) супроводжується збільшенням швидкості розмноження клітин в цих органах, тобто гіперплазією. На даний час ці два поняття об'єднують в одне і розглядають як гіпертрофію. Гіпертрофія (гіперплазія) може бути справжньою або несправжньою.

Справжня гіпертрофія органу – це пропорційне збільшення паренхіми та інших тканин органу. При цьому об'єм органу збільшується, а його функціональна здатність зростає.

Несправжня гіпертрофія спостерігається при збільшенні об'єму органу не за рахунок паренхіми, а внаслідок розростання інших тканин, частіше за все сполучнотканинної стромы органу. Кількість паренхіматозних клітин не збільшується, а часто може й зменшуватися. При цьому функціональна здатність органу знижується.

Гіпертрофія буває фізіологічною і патологічною.

Фізіологічна гіпертрофія (робоча гіпертрофія) розвивається у фізіологічних умовах при збільшенні функціонального навантаження. Прикладом справжньої фізіологічної гіпертрофії є збільшення маси скелетної м'язової тканини при фізичній роботі, гіпертрофія матки при вагітності та збільшення молочних залоз в період лактації. розвивається внаслідок збільшення функціонального навантаження.

Патологічна гіпертрофія виникає в патологічних умовах і пов'язана з компенсаторними процесами. До патологічної гіпертрофії відносять: вади клапанів серця внаслідок артеріальної гіпертензії, збільшення кардіальної частини шлунку при звуженні пілоричної, збільшення одного з парних органів внаслідок випадання функції іншого. В останньому випадку гіпертрофію (гіперплазію) називають замісною, або вікарною.

Компенсаторна, вікарна або замісна гіпертрофія – виникає в разі патології як компенсація порушеної чи втраченої функції в т.ч. і парного органа (гіпертрофія нирки (права чи ліва); міокарда лівого шлуночка при гіпертонії).

Вакантна гіпертрофія – як реакція органа на зниження тиску з боку навколишніх органів.

Кореляційна гіпертрофія – виникає як реакція на втрату функції іншим органом. Кореляційна гіпертрофія з'являється в системі органів, що мають кореляційні та регуляторні взаємозв'язки (гіпертрофія кори надниркової залози підчас підвищеної продукції АКТГ передньою частиною гіпофіза; збільшення гіпофіза після видалення щитовидної залози).

Регенерація - це процес відновлення зруйнованих або втрачених структурних компонентів тканин і органів. Регенерація буває фізіологічною і патологічною.

Фізіологічна регенерація – це процес постійного відновлення клітин багатоклітинного організму. Особливо інтенсивно ці процеси проходять для клітин крові та епідермальних структур (епідерміс, шерсть, кігті, нігті).

Патологічна регенерація – це процес відродження органів і тканин після їх пошкодження. Регенерувати можуть клітини усіх чотирьох видів тканини.

Регенерація сполучної тканини. Виражену регенеративну здатність мають пориста сполучнотканинна і кісткова тканини. Процес регенерації кісткової тканини має велике значення при загоєнні переломів кісток. Добре регенерують сухожилля, фасції, значно слабше регенераторні процеси виражені в хрящовій тканині. Жирова тканина має доволі слабку регенеративну здатність.

Регенерація епітеліальної тканини. Епітеліальні тканини мають також доволі виражену регенеративну здатність (багатошаровий плаский епітелій шкіри, рогова оболонка ока). Регенерація епідермісу має дуже велике значення в процесах загоєння ран. Епітелій слизових оболонок також має значну регенеративну здатність. Добре відоме швидке загоєння ран порожнини рота, губ, порожнини носа та ін. Залозистий епітелій регенерує по-різному. Регенеративні процеси можливі також у паренхімі печінки, нирок, слинних залоз, підшлункової залози.

Регенерація м'язової тканини. М'язова тканина регенерує значно слабше, ніж сполучнотканинної тканини та епітелію. Регенерація м'язових волокон скелетної мускулатури відбувається шляхом амітотичного поділу клітин, що межують із пошкодженою ділянкою. При цьому на кінцях пошкоджених м'язів виникають особливі колбоподібні випинання. З'являючись із двох кінців пошкодженого м'яза, випинання зливаються, а у пошкоджених м'язових волокнах відновлюється поперечна посмугованість.

Регенерація гладкої мускулатури виражена відносно слабо. Вона може відбуватися внаслідок мітотичного поділу гладком'язових клітин.

Регенерація нервової тканини. Нервові клітини (периферичної і вегетативної нервової системи, рухові та чутливі нейрони спинного мозку та ін.) регенерують слабо. Аксони нервових клітин мають регенеративну здатність. Регенерація аксонів нервових клітин головного мозку (кори, підкоркових вузлів) відбувається вельми слабо або відсутня.

У тканині, під час регенерації, утворюються речовини, які стимулюють розмноження її клітин: продукти пошкодженої тканини, протеази, поліпептидази. Встановлено стимулюючу дію продуктів розпаду лейкоцитів.

Поряд зі стимуляторами регенерації був відкритий інший механізм регуляції тканинного росту, що базується на пригнічуванні розмноження клітин. Виявилося, що клітини, які знаходяться в мітозі, виробляють речовини (кейлони), які гальмують вступ у мітоз інших клітин цієї тканини. При загибелі тканини концентрація кейлонів знижується і починається регенерація. Проте в міру відновлення тканини кількість кейлонів збільшується і регенерація завершується.

Встановлено, що для активації кейлонів необхідний адреналін. Це свідчить про те, що центральна нервова регуляція регенераторного процесу впливає на її тканинний рівень.

Важливу роль у процесі регенерації відіграє нервова трофіка, яка в деяких випадках визначає якісну характеристику регенерації. Денервація викликає розвиток довготривалого порушення загоювання у вигляді виразок на шкірі та слизовій оболонці. Нормальний процес регенерації забезпечується фізіологічним співвідношенням гормонів: після видалення гіпофіза, щитовидної залози, а також після кастрації та під впливом глюкокортикоїдів регенерація знижується. Мінералокортикоїди сприяють

регенерації. На регенерацію впливають: температура тіла, надходження в організм амінокислот, вітамінів, тобто забезпечення цього процесу пластичним матеріалом.

4. Пухлинний процес

Пухлина (новоутворення, бластома від грецького *blastos* – виріст, пагін, *oma*, *onkos* – пухлина; неоплазма – від грець. *neos* - новий, *plasma* - утворення) – це типовий патологічний процес, який характеризується нестримним розмноженням клітинних елементів без явищ їхнього дозрівання.

Пухлина є місцевим проявом загальної пухлинної хвороби, пухлинного процесу. Вивченням причин виникнення, механізмів розвитку пухлин, діагностики, профілактики та лікування пухлин займається **онкологія** (від грець. *onkos* – пухлина, *logos* – вчення).

Пухлинним процесом називається типовий патологічний процес, сутність якого складається в безмежному, неконтрольованому розростанні тканини, не пов'язаному з загальною структурою ураженого органа і його функціями.

Пухлинний процес виникає під дією багатьох екзо- та ендогенних факторів, які реалізують свою патогенну дію через вплив на генетичний апарат клітини. Всі клітини, які в результаті порушень ДНК трансформуються у пухлинні клітини, набувають нових нетипових властивостей відмінних від інших аналогічних клітин даної тканини та здатні до безконтрольного розмноження.

Пухлинний ріст не пов'язаний із загальним планом будови та функцій організму. В основі виникнення пухлин лежить мутація спадкового апарату клітини під безпосереднім впливом різноманітних чинників фізичної, хімічної та біологічної природи або тієї, що перетворює нормальну клітину на пухлинну.

Для пухлин характерні певні ознаки:

- безмежність росту,
- відносна автономність,
- ріст з первинного осередку,
- анаплазія (спрощення) росту тканини.

Безмежність росту пухлини виявляється в тому, що ліміту клітинного поділу клітин пухлини практично немає.

Відносна автономність: ріст пухлини мало залежить від стану цілісного організму, його нервової та ендокринної систем.

Ріст з первинного осередку: пухлини *ростуть з первинного осередку* і не втягують у цей ріст навколишні тканини, ростуть «самі з себе».

Розрізняють два типи росту: 1) *експансивний*, коли пухлини в процесі росту розсувають навколишні тканини. Такий тип росту характерний для *доброякісних* пухлин; 2) *інфільтруючий ріст*, коли пухлини проникають у навколишні тканини по міжклітинних просторах, що характерно для *злаякісних* пухлин.

Анаплазія (спрощення) росту тканини: 1) морфологічно анаплазія пухлини характеризується тим, що клітини і тканини набувають властивостей ембріональних; 2) функціонально анаплазія проявляється втратою функцій, які клітини здатні були виконувати до диференціювання (у гематомі, наприклад, припиняється синтез жовчних пігментів).

Сукупність ознак, що відрізняють пухлинну тканину від нормальної називають *пухлинним атипізмом*. Атипізм стосується як структури, функції клітини, так і її фізіологічних, фізико-хімічних, енергетичних особливостей.

Розрізняють такі види атипізму:

- Морфологічний атипізм (клітинний і тканинний)
- Біохімічний та енергетичний атипізм
- Антигенний атипізм.

Морфологічний атипізм пухлини може проявлятися порушенням органотипового, гістотипового і цитотипового диференціювання.

Для доброякісних пухлин більш характерні дві перші ознаки (відмінність на рівні органу або тканини), в той час як основою злоякісних пухлин в першу чергу є порушення цитотипового диференціювання (відмінність будови пухлинних клітин від нормальних). *Клітинний атипізм* властивий тільки злоякісним пухлинам і характеризується в основному *анаплазією* – зниженням диференціювання тканин, появою слабо диференційованих або недиференційованих клітин схожих на ембріональні.

За допомогою методу світлової мікроскопії можна визначити морфологічні ознаки атипізму клітин у вигляді поліморфізму або, навпаки, в мономорфізму. Різко виражені поліморфізм ядер, ядерець, гіперхроматоз ядер, порушення ядерно-цитоплазматичного індексу у зв'язку зі збільшенням ядер у розмірі, численні мітози з переважанням серед них патологічних.

Тканинний атипізм виявляється порушенням співвідношення між стромою і паренхімою, хаотичним розташуванням пучків сполучної або м'язової тканини, неправильною формою епітеліальних і мезенхімальних структур (залози, судини), зміною васкуляризації тканини. Цей вид атипізму виявляється і у доброякісних і у злоякісних пухлин. Поряд з атипізмом (анаплазією) визначаються й ознаки диференціювання пухлинних клітин з утворенням у них нових власних структур.

Термін «доброякісні пухлини» дещо умовний, тому що ці пухлини по суті, являють собою осередкову *гіперплазію* тканини. Доброякісні пухлини не викликають значних розладів функцій організму і його загибелі тільки своїм існуванням, але, якщо пухлина розташована в життєво важливому органі і здавлює його, вона може викликати загибель як цього органа, так і організму в цілому. Інакше кажучи, вона буде доброякісною тільки за

своїми морфологічними особливостями (наприклад, доброякісні пухлини головного та спинного мозку).

Доброякісні пухлини ростуть, здавлюючи та розсуваючи тканини (експансивний ріст), мають капсулу, не дають метастазів, не викликають кахексії, мають тільки тканинний атипізм (структура тканини порушена, клітини нормальні).

Злоякісні пухлини проростають в оточуючі тканини, руйнуючи їх (інфільтративний ріст), призводять до стану виснаження кахексії. Оскільки кахексію викликає пухлина епітеліальної тканини, тобто рак, її звичайно називають раковою кахексією. Механізми розвитку кахексії пов'язують в основному з глибокими змінами метаболізму пухлинної тканини, які впливають на обмін речовин організму в цілому. Для злоякісних пухлин характерний і тканинний, і клітинний атипізм (різко порушена тканинна структура і завжди є незрілі клітини). Крім того, важливою особливістю злоякісних пухлин є їх здатність до метастазування.

Метастазування — це процес відділення від пухлини окремих клітин і перенесення їх в інші органи з подальшим розвитком на місці прикріплення аналогічного новоутворення (метастазу)

Розрізняють три шляхи метастазування пухлинних клітин:

- гематогенний – по кровоносних судинах;
- лімфогенний – по лімфатичних судинах;
- тканинний – безпосередньо від однієї прилеглої тканини до іншої або по міжтканинних просторах.

Окремі пухлинні клітини можуть відриватись від первинного осередку через послаблення адгезії (здатності клітин приєднуватись одна до одної) руйнуючи за допомогою ферментів структуру тканини та проникаючи у судини. Клітини досягають лімфовузла або затримуються у капілярному руслі у органі, закріплюються і проліферують. Деякі пухлини мають

тропність до певних органів (наприклад, нейробластома метастазує в печінку та наднирники). Частіше за все метастазування відбувається лімфогенним шляхом. Тканина, в яку потрапив метастаз, може бути здатною або нездатною сприйняти цей метастаз.

Основні відмінності між злоякісними і доброякісними пухлинами:

1. Для злоякісних пухлин характерний як клітинний, так і тканинний атипізм, для доброякісних тільки тканинний.

2. Доброякісні пухлини часто ростуть повільно, їхній ріст може зупинитися, а іноді спостерігається зворотний розвиток (регресія). Для злоякісних пухлин, як правило, характерний швидкий ріст, що звичайно спонтанно не зупиняється. Регресія таких пухлин зустрічається рідко. Після лікування злоякісні пухлини часто рецидивують.

3. Доброякісні пухлини мають капсулу і ростуть *експансивно*, тобто не проростають у навколишні здорові тканини, а відтісняють і розсовують їх. Ріст злоякісних пухлин є *інвазійним (інфільтративним)*. Вони не мають капсули і проростають у навколишні тканини.

4. Доброякісні пухлини не метастазують, у той час як злоякісні звичайно дають метастази.

5. Доброякісні пухлини добре піддаються хірургічному лікуванню, летальних результатів, як правило, не буває. Злоякісні пухлини при відсутності лікування приводять до смерті.

Біохімічний атипізм. В основі біохімічних особливостей пухлинної тканини лежать зміни генетичної регуляції клітини. Внаслідок репресії одних генів припиняється синтез пов'язаних з ними ферментів, структурних білків та ін. Депресія інших спричинює появу в клітині нових типів білків, ізоферментів. Репресується, частіше за все, вироблення ферментів і білків, які дають змогу клітині виконувати спеціалізовану функцію, й активізуються ті ферменти, які забезпечують нерегульований поділ клітин.

Важливою біохімічною атипією пухлинної клітини є активізація синтезу нуклеїнових кислот (змінюється набір трьох видів ДНК-полімераз: зменшується кількість ДНК-полімерази-3 та збільшується кількість ДНК-полімерази-2). У пухлинних клітинах якісно і кількісно змінюється синтез і метаболізм білків, катаболізм білка знижується настільки, що навіть у голодуючому організмі білок пухлини не бере участі в процесі загального проміжного обміну. Більше того, методом ізотопних індикаторів було встановлено, що коли тканини голодуючого «хазяїна» втрачають амінокислоти, пухлина «привласнює» їх собі, за що отримала назву «пастка азоту».

Пухлинна клітина характеризується особливими фізико-хімічними властивостями (фізико-хімічний атипізм): більшою, ніж у нормі, водянистістю цитоплазми, більшим вмістом білка, холестерину, недоокиснених продуктів обміну. Пухлинні клітини можуть продукувати гіалуронову кислоту, з чим, можливо, пов'язана інвазивність пухлин.

Обмін речовин у злоякісних пухлинах посилений і спотворений. У тканинах пухлини збільшується вміст води, калію, мало кальцію і магнію. Значний вміст холестерину і молочної кислоти. За добу злоякісна пухлина здатна накопичувати таку кількість молочної кислоти, яка за своєю масою відповідає масі пухлини. У пухлинах переважають процеси анаеробного розщеплення вуглеводів. В структурі білків в пухлинах переважають L-амінокислоти.

В основному обміні переважають процеси анаболізму; катаболізм загальмований. В ході канцерогенезу порушується енергетика пухлинних клітин, зокрема клітинне дихання. В енергетичному обміні переважає гліколітичний шлях. Причому в цьому разі відсутній ефект Пастера, тобто субстратне гальмування гліколізу. Він перебігає не тільки при відсутності постачання клітині кисню, а й при його наявності, що створює певну

незалежність пухлини від постачання кисню і дозволяє пояснити можливість існування пухлини при незначній, порівняно з масою тканини, кількості судин, тобто при мінімальному кровопостачанні.

Ферментні системи в різних пухлинах і на різних етапах її розвитку відрізняються в тій чи іншій мірі від ферментних систем відповідних нормальних клітин. Відбувається спотворення активності ферментів пухлинної клітини.

Антигенний атипізм. За антигенним складом пухлинна тканина відрізняється від нормальної, з якої вона походить. Так, у пухлинах можуть виявлятися антитіла, властиві ембріональним тканинам. Наприклад, за наявності фетального білка альфа-фетопротеїну (Г.І. Адель) можливо діагностувати пухлину печінки – гепатому до появи її клінічних ознак. Слід відзначити, що поява в організмі пухлинних клітин не обов'язково призводить до розвитку пухлинного процесу. Клоні пухлинних клітин потрапляють під контроль імунокомпетентної клітин, і внаслідок імунологічних реакцій клон з антигенними особливостями усувається. Таким чином, пухлинна тканина росте в результаті уникання пухлинних клітин від імунологічного контролю.

Механізмами уникання імунологічного контролю є *маскування антигенів*, антигенне спрощення, синтез ембріональних антигенів й імунодепресія імунокомпетентних клітин пухлинними токсинами, продуктами обміну.

5. Види пухлин та номенклатура

Для назви пухлин використовують терміни латинського і грецького походження. Для злоякісних пухлин з епітеліальної тканини використовують термін «рак», «*cancer*», «*carcinoma*», а з сполучної та інших мезенхімальних тканин – «*саркома*».

Для доброякісних новоутворень будь-якої тканини до латинської назви додають закінчення «ома» - аденома, міома, остеома. Щоб показати локалізації осередку злоякісної пухлини до її назви додають слово «карцинома» – аденокарцинома (товстої кишки, шлунку, матки), а з мезенхімальних тканин «саркома» (хондросаркома, ліпосаркома, міосаркома). Злоякісна пухлина може рости з будь-якої тканини: меланобластома (пігментна епітеліальна пухлина), саркома (із сполучної тканини), карцинома (із залозистої тканини). Термін «гемобластози» об'єднує пухлинні захворювання крові.

Поширення пухлин. Пухлини спостерігаються у холонокровних і теплокровних. Серед холонокровних пухлини частіше трапляються у риб. У домашніх, лабораторних і диких тварин це явище досить часте. У великої рогатої худоби частіше бувають доброякісні пухлини – фібропапіломатоз, остеоми і ліпоми та злоякісні – рак рогового відростка та плоскоклітинний рак ока. У коней реєструють рак статевого члена, канкроїд, іноді меланому (у коней сірої масті). У собак і котів найчастіше зустрічаються остеосаркома, пухлини молочної залози; у собак це епітеліомезенхімні пухлини, у котів – аденокарциноми. Серед лабораторних тварин відомі пухлини у кролів, щурів і мишей, рідше – у морських свинок. У курей частіше в експериментах відтворюють саркому.

6. Причини та механізми канцерогенезу

Етіологія. Причиною виникнення пухлинного процесу є фізичні, хімічні та біологічні чинники, названі *канцерогенами (бластомогенами)*. Іноді фактори, які не є канцерогенними, здатні посилити дію канцерогенів. Таке явище називається кобластомогенезом (коканцерогенезом).

Хімічні бластомогени (канцерогени). До канцерогенів відносять велику групу хімічних сполук, серед яких найчастіше трапляються циклічні аміни, поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), похідні антрацену: 1,2-

бензпірен, бензантрацен, азосполуки, нітрозаміни, метиловий спирт, формальдегід, неорганічні речовини – Арсен, Кобальт, Нікель, Берилій, хромати. До теперішнього часу налічують понад 1300 речовин, що володіють вираженим канцерогенним ефектом.

Канцерогени прямої дії – це високоактивні хімічні сполуки. Вони здатні безпосередньо взаємодіяти зі структурами клітин і викликати розвиток пухлини.

Канцерогени непрямой дії (проканцерогени) – це інертні по своїм хімічним властивостям з'єднання. Канцерогенними ці з'єднання стають в організмі тільки після ряду хімічних ферментативних перетворень, у результаті яких утворюються їх активні форми – власне канцерогени.

Аміноазосполуки, аміни, нітрозаміни мають виражену органотропність. Наприклад, при введенні нафтиламіну у людей та тварин розвивається рак сечового міхура, а диметиламіноазобензол у досліді викликає в 80 % випадків рак печінки незалежно від шляхів введення цієї речовини в організм.

Органотропність канцерогенних речовин пояснюють утворенням в ураженому органі активних речовин із менш активних попередників, причому вони можуть змінюватися навіть через невеликі перебудови в молекулі (нітрозаміни). Так, диетилнітрозамін викликає переважно рак печінки та стравоходу, триметилнітрозосечовина – пухлини головного мозку та периферичної нервової системи.

Ароматичні аміни (бензидин, 2-нафтиламін), застосовані в анілінофарбовій промисловості, викликають у людини рак сечового міхура, азбест – рак легень, мезотеліому плеври, вінілхлорид – пухлини різної локалізації (ангіосаркома печінки, гемобластози, рак легень, пухлини мозку). Деякі сполуки металів (оксид кадмію, хромати, сполуки нікелю) здатні викликати у пухлини легень, носової порожнини.

До лікарських препаратів, які можуть стимулювати канцерогенез належать: диетилстильбестрол (ДЕС), циклофосфамід, мелфалан, фенацетин, хлорнафтазин та ін. Вживання циклофосфаміду призводить до розвитку раку сечового міхура, мелфалану – до виникнення пухлин кровотворної системи. Фенацетин, при довготривалому використанні як анальгетику, може викликати пухлини ниркової миски.

Канцерогени природного походження, що можуть потрапити до складу їжі та використовуються у медицині та в промисловості, здатні викликати пухлини у людини і тварин (афлатоксин, миш'як).

Афлатоксини – речовини з надзвичайно вираженими канцерогенними властивостями, яку синтезує грибок *Aspergillus*. Особливо небезпечним є *Aspergillus flavum* (жовтий) може знаходитись в кормах при тривалому зберіганні в теплому вологому середовищі. Грибок, що утворює афлатоксин, паразитує також на кукурудзі, арахісі, рисі, яйцях, порошковому молоці. З дією афлатоксину пов'язують різке прискорення розвитку раку печінки.

Канцерогенність миш'яку була відома здавна (професійний канцероген у виноградарів, які застосовували його як пестицид, лікарський канцероген).

Експериментально доведено, що канцерогенні властивості мають також деякі речовини, які синтезуються в організмі. До них належать жовчні кислоти, статеві гормони. Оваріоектомія у мишей високоракових ліній, а також у сук значно знижує частоту виникнення у них раку молочної залози.

Деякі хімічні речовини чинять канцерогенний ефект лише в певних тканинах, виявляючи при цьому певну органоспецифічність. Наприклад, ортоаміноазотолуол спричинює пухлини печінки, нітрозаміни – рак стравоходу. Миш'як викликає пухлини шкіри і легень.

До фізичних канцерогенних чинників відносять радіоактивне опромінення. Місцева дія альфа-, бета- і гама-випромінювання спричинює рак шкіри, остеосаркому. Радіоактивні елементи, які разом з кормами чи

питною водою потрапляють у травний канал, чинять загальне опромінення організму, осідають в окремих органах і тканинах, зумовлюючи виникнення в них пухлинного процесу. Пухлинний процес у тварин виникає внаслідок тривалої дії на організм сонячного та ультрафіолетового випромінювання. Всі види променистої енергії спричинюють пухлинний ріст саме в тих тканинах, де найактивніше відбувається поділ клітин (клітини кісткового мозку, статеві тощо). Внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС значно збільшилася кількість захворювань тварин на злоякісні пухлини.

Біологічні канцерогенні чинники. Описано чотири групи вірусів, які спричинюють пухлини у тварин:

1) *РНК-вмісні віруси спіралеподібної* природи, що розмножуються в цитоплазмі. Вони зумовлюють виникнення лейкозу у мишей та курей, саркоми Рауса. До них належить і так званий фактор молока Бітнера;

2) *РНК-вмісні віруси поліедральної* форми, які ще називають *онкорнавірусами* (онкогенні віруси, що містять РНК);

3) *ДНК-вмісні віруси поліедральної* форми. Розмножуються в ядрах клітин. До них відносять віруси папіломи у кролів, поліоми і вакуолізації у мавп. Властивості цих вірусів однакові, у зв'язку з чим їх об'єднують під назвою *паповавіруси* (початкові склади слів папілома, поліома, вакуолізація);

4) *великі ДНК-вмісні віруси*. Вони розмножуються в цитоплазмі, утворюючи клітинні включення. Сюди відносять вірус фіброми Шоупа, інших доброякісних новоутворень. На відміну від вірусів – збудників хвороб, які, проникаючи в організм, розмножуються в клітинах, віруси пухлин, проникаючи в клітину, зумовлюють розмноження самої клітини.

Патогенез пухлинного росту.

У патогенезі розрізняють три стадії:

1) трансформацію нормальної клітини в пухлинну (ініціація);

- 2) промоцію («підбурювання» – активізацію);
- 3) прогресію пухлини.

Стадія ініціації (трансформації). Сутність ініціації полягає в тому, що під впливом етіологічного фактора відбувається трансформація клітини, тобто перетворення її з нормальної в пухлинну.

Нормальні клітини можуть перетворюватися в пухлинні внаслідок мутації багатьох генів. Розрізняють дві групи таких генів – онкогени та антионкогени. Онкогени – це гени, мутації яких викликають перетворення нормальної клітини в бластоматозну тому, що їх продукт, онкобілок, має змінену структуру і накопичується в надмірній кількості. У нормальних клітинах протоонкогени можуть перетворюватися в онкогени під дією фізичних або хімічних факторів. Багато клітин при появі в них мутацій вступають в апоптоз, але в присутності активного онкогена можуть помилково виживати і починають активно ділитися. За умови вірусної трансформації в клітинну ДНК вбудовується готовий вірусний онкоген. Відбувається трансформація клітини. Пухлинний осередок виникає з однієї трансформованої клітини.

Основною подією, що відбувається на стадії ініціації є зняття ліміту Хейфліка (ліміту поділу клітини). Клітина в цій фазі може повернутися на шлях нормального розвитку, а може перейти в наступну фазу розвитку – фазу промоції.

Стадія промоції (активації). Під час стадії промоції трансформована клітина починає одержувати стимули до розмноження і пухлина починає рости, утворюючи пухлинний вузол.

Стадія пухлинної прогресії. Відбувається швидкий неконтрольований поділ пухлинних клітин. Прогресія — стійкі якісні зміни властивостей пухлини в міру її росту, переважно у вигляді *малігнізації*, тобто перетворення у злоякісну. Прогресія призводить до збільшення росту

пухлини. Під час хіміотерапії пухлини спостерігається відбір клітин, стійких проти дії лікарських засобів.

У процесі канцерогенезу і прогресії клітини втрачають своє диференціювання, повертаючись до ембріонального стану (анаплазія). Відбувається також *метаплазія* – перетворення у нові клітинні форми.

Під час прогресії відбувається *метастазування* пухлини.

7. Вплив пухлин на організм

Місцева дія проявляється стисканням прилягаючих до пухлинного вузла тканин з розвитком у них некрозів і крововиливів.

Загальна дія більш характерна для злоякісних пухлин і виявляється:

- 1) *порушенням обміну речовин* спочатку в самій пухлині (біохімічний атипізм), а в подальшому в усьому організмі;
- 2) *кахексією*;
- 3) *загальними порушеннями, пов'язаними з місцевими змінами тканин*.
- 4) *паранеопластичними синдромами, порушеннями функцій відповідних органів і систем*.

У залежності від локалізацій пухлини та її метастазів можуть виникати різні патологічні стани в організмі. Так, пухлини органів кишково-шлункового тракту викликають тяжкі порушення травлення та харчування. Рак шлунку супроводжується пригніченням секреторної функції цього органу. Крім прямого ураження органів пухлиною та її метастазами, існують й інші шляхи дії злоякісних пухлин на організм, наприклад, токсичними речовинами, які спричиняють порушення загального обміну речовин, що часто приводить до глибокого виснаження організму – ракової кахексії.

Клінічно розрізняють чотири стадії раку:

1. Поява первинного осередку раку;

2. Збільшення лімфовузлів;
3. Метастазування;
4. Ракова кахексія.

Особливі зміни в організмі спостерігаються при пухлинах, у яких відбувається безконтрольний синтез гормонів або інших біологічно активних речовин. При пухлині підшлункової залози відзначається інтенсивний синтез гастрину, який безперервно стимулює шлункову секрецію і призводить до розвитку виразкової хвороби.

8. Протипухлинний захист організму

Організм впливає на пухлинний процес на всіх його етапах. У нормальній клітині існує ціла група ферментів, які відновлюють цілісність генів, якщо була змінена їх структура внаслідок мутації.

Трансформація нормальних клітин в пухлинні, поява в них онкобілків супроводжуються активною реакцією з боку імунної системи. Вже на ранніх етапах процесу бластоматозні клітини експресують на своїй мембрані пухлиноспецифічні антигени. Далі відбувається міграція клітин макрофагів, НК-клітин, цитотоксичних Т-клітин (Т-кілерів) до антигенних пухлинних структур. Дія природних кілерів ефективна на початку розвитку пухлини, а у подальшому їх активність може бути пригнічена, що чітко проявляється при експериментально викликаному канцерогенезі.

На розвиток пухлини впливають не тільки клітини імунобіологічного надзору (ІБН), а також медіатори лейкоцитів. Інтерлейкін-2, що виділяється Т-лімфоцитами, стимулює роботу інших клітин, лімфоцитів, у пухлинному осередку. Активний макрофаг виділяє ФНП (фактор некрозу пухлин), що обумовлює регресію бластоматозних клітин. Макрофаги і природні кілерні клітини продукують білок інтерферон, який гальмує розвиток онковірусів.

Стимуляція імунної системи пухлинними антигенами індукує диференціацію плазматичних клітин з В-лімфоцитів. Плазмоцити починають продукувати специфічні цитотоксичні антитіла. Розрізняють пухлини з високою і низькою чутливістю до антитіл. Саркоми і карциноми є нечутливими до дії гуморальних антитіл. Разом з тим пухлинні клітини, які набувають спрощеної антигенної структури (маскують антигени), взагалі не можуть бути виявлені імуноцитами, а значить і утворення антитіл до них не можливе.

Експериментальне вивчення пухлин показало, що протипухлинний імунітет ґрунтується в основному на *клітинних чинниках*. Очевидно, злоякісний ріст виникає в тому місці і в тому випадку, коли порушується імунобіологічний контроль за сталістю антигенного складу в певній тканині, органі або в цілому в організмі. Відомо, що іноді пухлинний ріст спонтанно припиняється, пухлина зникає і тварина видужує. Частіше це трапляється в разі доброякісного пухлинного росту і рідко – при злоякісних пухлинах. Такі факти свідчать, що в організмі існують механізми захисту, достатні для протидії пухлинному росту. Однак на сьогодні характер цих механізмів, шляхи їх ввімкнення не вивчені. Пухлинний ріст в організмі виникає у тому випадку, коли ослаблена імунна система.

Загальні принципи патогенетичної терапії злоякісних пухлин

включають:

- хірургічне видалення пухлини у межах здорової тканини (якщо це можливо);
- хіміотерапію пухлинної тканини;
- рентгенівське опромінення;
- стимуляція імунної системи.

Лекція № 10

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ ТА ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ В ОРГАНІЗМІ. НАБРЯКИ.

ПЛАН:

1. Основні типи порушень обміну води.
2. Гіпогідратація (гіпогідрія).
3. Гіпергідратація (гіпергідрія).
4. Причини і механізми розвитку набряків і водянок.
5. Причини порушення кислотно-основної рівноваги.
6. Механізми розвитку ацидозів та алкалозів у тварин.

1. ОСНОВНІ ТИПИ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ВОДИ

Вода – головний компонент, який забезпечує постійність внутрішнього середовища організму.

Близько 2/3 води знаходиться всередині клітинного сектора і 1/3 – у позаклітинному. Позаклітинний сектор включає в себе внутрішньосудинну (плазма крові), інтерстиціальну («організована» рідина сполучної тканини) і міжклітинну (секрети залоз травного тракту, спинномозкова рідина та ін.) рідину. Клітина і позаклітинний простір розділені напівпроникними мембранами, але фактично є єдиною гідродинамічною системою. У внутрішньоклітинній рідині відбуваються всі види обміну речовин. Інтерстиціальна рідина і плазма крові є посередниками між зовнішнім середовищем і клітинами.

Іонний склад різних водних секретів представлений катіонами і аніонами, що забезпечує осмотичний тиск рідин тіла. В кожному із секретів сума концентрацій катіонів і аніонів робить рідину водного простору електронейтральною.

Інтерстиціальна рідина відділена від плазми крові напівпроникною мембраною капілярів, крізь яку вода та іони вільно проходять. Унаслідок

цього іонний склад плазми та інтерстиціальної рідини практично рівні. Роль головного катіона тут виконує натрій, а аніона – хлор.

Осмотичний тиск плазми на 50 % утворюється іонами натрію і хлору. Ізотонія плазми підтримується колоїдно-осмотичним тиском високомолекулярних білків, які утримують воду в судинному руслі. На 80 % онкотичний тиск забезпечується альбумінами, на 18 % – глобулінами і на 2 % – білками системи згортання крові. Останні мають високу молекулярну масу і тому менш гідрофільні. Обмін води і солей між плазмою крові та позаклітинним середовищем здійснюється в капілярах.

Фільтрація здійснюється завдяки різниці гідростатичного і онкотичного тиску в артеріальному кінці капіляра (35-25 мм рт. ст.). Враховуючи силу, яка спрямована на подолання опору тканини (5 мм рт. ст.) і онкотичного тиску інтерстиціальної рідини, яка притягує воду (6 мм рт. ст.), ефективний фільтраційний тиск дорівнює приблизно 11 мм рт. ст. У венозному кінці капіляра, де гідростатичний тиск низький (13 мм рт. ст.), рідина буде переміщуватися в венозну частину і покине інтерстиціальний простір через лімфатичні судини.

Істотний вплив на обмін води між секторами має проникність ендотелію фільтруючих капілярів. Через пори капілярної стінки, які мають діаметр 1,5-1,4 нм, легко проходить вода з розчиненими в ній речовинами, молекули яких менше 5,0 нм у діаметрі, невелика кількість білків (наприклад, альбумінів, глобулінів). Зменшення проникності буде призводити до істотного зростання фільтраційного тиску.

Виділення води і солей із організму при нормальному водно-електролітному балансі дорівнює його надходженню. Нирки є основним органом, який регулює кількість води й електролітів в організмі. З сечею виділяються кінцеві продукти метаболізму у вигляді солей та інших розчинених речовин.

Здорова нирка може швидко змінювати концентрацію сечі від низької до високої. Факультативна реабсорбція води є регулюючою функцією. Її регулярно здійснює антидіуретичний гормон гіпофіза (АДГ), стимулом для збільшення продукції якого і, як наслідок, посилення реабсорбції води є збільшення осмотичного тиску крові та позаклітинної рідини. Нирки регулюють вміст електролітів в організмі. З сечею виділяється приблизно 2,5 % натрію.

Крім нирок, виділення води і солей здійснюють легені. При низькій вологості атмосферного повітря, при прискоренні дихання та підвищенні температури тіла кількість випареної води збільшується. Невелика кількість води втрачається під час роботи ШКТ. В здоровому кишечнику реабсорбується майже вся вода й електроліти. Дуже великі втрати води й електролітів мають місце при патологічних процесах в шлунково-кишковому тракті, які супроводжуються проносом і блювотою.

Перспіраційною втратою води є випаровування з поверхні шкіри. При підвищенні температури тіла зростає і втрата електролітів. У здоровому організмі тварини вміст рідини є практично стабільним, незважаючи на коливання споживання солей та води.

Тіло дорослої тварини містить близько 50-55% води. В організмі молодняку води ще більше – до 70%, а організм новонароджених тварин містить води 80-90%. Вода існує у *вільній, зв'язаній та кристалізаційній формах і буває внутрішньоклітинною та позаклітинною*.

Внутрішньоклітинна вода становить 40-50 % маси тварини, позаклітинна – до 20%, у тому числі *вода плазми крові* – близько 5%, міжклітинна – 15 % і *трансцелюлярна* (секрети залоз, спинномозкова рідина та рідина серозних порожнин) – близько 3 % маси тіла. Між внутрішньоклітинною та міжклітинною водою відбувається постійний обмін. Позаклітинна вода найбільш мобільна, добре транспортується крізь

судинну сітку в обох напрямках. Досліди з міченою важкою (D_2O) водою показали, що після внутрішньовенного введення цієї води вже через 3 хв. 70 % її виходить за межі судинного русла. Така неймовірна швидкість обміну притаманна лише воді. При цьому обмін її відбувається, як попутний процес, без будь-яких затрат енергії, лише за законами осмосу й дифузії, а також у результаті зміни гідростатичного тиску в судинах.

Порушення водно-електролітної рівноваги (дисгідрія)

Обмін води та електролітів в організмі досить чітко регулюється і має цілу систему механізмів компенсації, що свідчить про надзвичайно велике значення його в життєдіяльності організму. Обмін води практично нерозривно пов'язаний з обміном електролітів, тому доцільно ці порушення розглядати разом.

Водно-електролітний баланс надзвичайно стабільний завдяки існуванню регуляторних пристосувань. Вищим регуляторним центром цього обміну є центр спраги, який знаходиться в передньому внутрішньому відділі підбугорної ділянки головного мозку і контролюється вищою нервовою системою. Дослідами доведено, що подразнення цього центру викликає невгамовну спрагу, а його руйнування - повну відмову від води. Ендокринний рівень регуляції, який контролює безпосередньо діяльність органів і клітин, можна простежувати на прикладі порушення водно-електролітного обміну, пов'язаного з втратою рідин та електролітів (крововтрата тощо).

Інформація надходить у гіпоталамус від баро-, волюмо- та хеморецепторів, розміщених на внутрішній поверхні судин (гирло легеневих вен, синокаротидна зона, рецептори нирок). Ця інформація збуджує осморорецептори і центр спраги гіпоталамуса. Під впливом збудження виділяються нейросекрети, за допомогою яких відповідні розпорядження передаються в гіпофіз. Під їх впливом активізується біосинтез та виділення

антидіуретичного гормону (АДГ) – вазопресину, який активізує реабсорбцію сечі в дистальних кінцях звивистих ниркових каналців, що призводить до зменшення кількості виділеної сечі. Через певні зв'язки за командою з гіпофіза активізується діяльність епіфіза, який виділяє адреногломерулотропін – гормон, що стимулює виділення альдостерону наднирковими залозами. Альдостерон сприяє затриманню іонів натрію шляхом його реабсорбції в дистальних каналцях. Замість натрію із сечею виділяються іони калію. Цьому сприяє також кортикостерон. У такий спосіб вдається затримати втрату води і електролітів через нирки. Одночасно затримується виділення їх через потові залози і травний канал. Збудження центру спраги зумовлює виникнення поведінкової реакції для пошуку і вживання води. Разом з тим певні зміни відбуваються на органному та клітинному рівнях. Під впливом збудження волюморцепторів, що знаходяться в нирках, стимулюється юстагломерулярний апарат (ЮГА), розміщений в місці сходження в один пучок артеріоли і венули при входженні їх у капсулу Шумлянського. Внаслідок збудження виділяється ангіотензин-3, активний поліпептид, який, у свою чергу діючи на клубочковий шар надниркових залоз, також активізує вироблення альдостерону. Порушення водно-електролітного обміну виникає в разі гіпофункції щитоподібної залози, підвищення активності вазопресину, інсуліну; вторинного посиленого виділення альдостерону, пов'язаного з нестачею в раціоні натрію; застосування діуретиків, а також надмірного фізичного навантаження.

Порушення водно-електролітного обміну, **дисгідрія**, існує в двох основних формах: гіпогідрії (гіпогідратації) та гіпергідрії (гіпергідратації).

Дисгідрію поділяють на дві великі групи: дегідратацію (зневоднення) і гіпергідратацію (затримку води). В залежності від переважання порушень водного балансу в клітинному чи позаклітинному просторі, виділяють

позаклітинну і внутрішньоклітинну дисгідрію. Загальною дисгідрією називається порушення балансу води в обох секторах. За концентрацією електролітів в плазмі розрізняють дисгідрії *гіпертонічні, ізотонічні, гіпотонічні*.

Визначення різних форм дисгідрії будується на даних анамнезу, клінічних та лабораторних досліджень.

При порушеннях водно-електролітного обміну можуть проявлятися такі симптоми:

- спрага, яка з'являється при збудженні центру спраги, що розміщений у гіпоталамусі;
- сухість язика, слизових оболонок, шкіряних покривів менш значні ознаки зневоднення, хоча в тяжких випадках шкіра без води, яка є пластичним матеріалом, стає в'ялою, язик – гладким із глибокими зморшками, очні яблука – м'якими через зниження внутрішньоочного тиску;
- набряки окремих органів, частин тіла;
- водянки – накопичення рідини у порожнинах тіла; порушення роботи всіх систем, в першу чергу - нервової системи, кровообігу, виділення.

Спрага – одна з перших ознак нестачі вільної води, яка виникає при підвищенні осмотичного тиску плазми крові поряд зі зневодненням клітин (наприклад, при введенні гіпертонічних розчинів чи при втраті води без електролітів). У зв'язку з цим спрага може бути дуже сильною навіть при невеликому дефіциті води, який супроводжується гіпернатріемією.

Набряки найчастіше зумовлені затримкою інтерстиціальної рідини і натрію в організмі. Поява набряків може бути пов'язана зі зменшенням осмотичного тиску плазми. При гострих порушеннях водно-електролітного балансу найбільше значення має зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми крові. Перенасичення організму водою може призвести до

переміщення рідини в клітину, порушення гомеостазу, появи неврологічних симптомів.

Неврологічні симптоми відзначаються не лише при гіпергідратації, а й при дегідратації клітини. Клінічно ці розлади проявляються сильним збудженням клітин кори головного мозку (психічними розладами), порушенням роботи вегетативних центрів (поява періодичного дихання).

Циркуляторна недостатність виражається падінням чи підвищенням артеріального тиску, порушенням діяльності серця. Вона може з'являтися як при затримці води і солей в організмі і збільшенні об'єму циркулюючої плазми крові, так і при зневодненні й втраті електролітів.

Зміна діурезу. Олігурія – зменшення виділення сечі, часто розвивається при дегідратації. Прогресування процесу може призвести до припинення виділення сечі – анурії. Гіпергідратація нерідко супроводжується поліурією (виділення великої кількості сечі з низькою відносною щільністю).

2. ГІПОГІДРАТАЦІЯ (ГІПОГІДРІЯ)

Гіпогідрія – зневоднення, виникає, коли видалення води з організму перевищує її надходження.

Причинами гіпогідрії є хвороби шлунково-кишкового тракту молодняка: діареї, диспепсії, гастроентерити, великі опіки, непрохідність кишечника тощо. З клінічної практики відомо, що втрата дорослою твариною 13-14% води, а молодняком – 10% може привести до загибелі.

Першою ознакою дегідратації є спрага, що виникає при дефіциті води близько 3 % маси тіла. Зменшення в організмі води до 6-7 % маси тіла призводить до циркуляторних розладів – зниження артеріального тиску, зменшення серцевого викиду, тахікардії. Дефіцит води і висока осмолярність плазми можуть призвести до дегідратації клітин, що, в свою чергу, посилює в клітинах катаболічні процеси і призводить до клітинного

ексикозу. З'являються неврологічні розлади – збуджуються клітини кори головного мозку, які особливо чутливі до зневоднення. Виникає почуття занепокоєння, підвищується температура тіла. Для виведення продуктів обміну необхідна додаткова витрата води, що посилює тяжкість стану.

Гіпогідрія, викликає важкі наслідки. Виникає згущення крові, що, в свою чергу, спричинює додаткове навантаження на серце, що може привести, навіть, до його паралічу. Прискорюється згортання крові, що супроводжується тромбоутворенням. Зменшується надходження кисню до тканин – виникає гіпоксія. Гіпоксія приводить до ацидозу, активність тканинних ферментів знижується і в тканинах накопичуються продукти неповного окиснення. Виділення сечі (діурез) зменшується, що веде до аутоінтоксикації – самоотруєння організму.

Виходячи з патогенезу, при лікуванні всіх патологій, які супроводжуються зневодненням, обов'язковим засобом лікування є регідратаційна терапія – відновлення водно-сольового балансу. Для цього використовують при простих формах гіпогідрії введення фізіологічного розчину, при складних формах – введення складних розчинів з включенням натрію хлориду, кальцію хлориду, натрію гідрокарбонату, глюкози та інших компонентів.

Розрізняють три види гіпогідрії (гіпогідратації):

- ізоосмотичну (ізотонічна);
- гіпоосмотичну (гіпотонічна);
- гіперосмотичну (гіпертонічна).

Як видно з назв цих видів гіпогідрії, в основі їх є зміни осмотичного тиску міжклітинної рідини і наступних змін у клітинах.

Ізоосмотична гіпогідрія (ізо- однаковий) виникає при рівномірній втраті води і солей. Ізотонічна дегідратація – найбільш часте порушення водно-сольового обміну. Патофізіологічні зміни пов'язані з одночасною

втратою води і електролітів, тобто ізотонічної рідини. При цьому виді дегідратації зменшується в основному об'єм позаклітинної води. Ізоосмотична гіпогідрія виникає при поліурії (надмірному видаленні сечі), крововтратах, токсичній диспепсії. Найбільш частою причиною ізотонічної дегідратації є хвороби ШКТ, при яких організм втрачає велику кількість травних соків. Довготривалі патологічні процеси, що супроводжуються проносом чи блювотою, призводять до хронічної ізотонічної дегідратації. Втрата великої кількості рідини спостерігається при великих опіках поверхні тіла. Втрата значної кількості води при гострих захворюваннях може призвести до циркуляторних розладів – зниження венозного тиску, артеріального тиску, хвилинного об'єму серця. В тяжких випадках розвивається гіповолемічний шок. Зовнішні ознаки зневоднення характеризуються класичними проявами – сухістю слизових оболонок, м'якими очними яблуками, зниженим тургорним тиском і т. д. Тяжким ускладненням, що розвивається при дегідратації клітини, є неврологічні розлади. В залежності від циркуляторних розладів (порушення кровообігу) виділяють три ступені тяжкості ізотонічної дегідратації:

- артеріальний тиск нормальний, швидке втома, тахікардія;
- низький систолічний тиск, порушення свідомості, шок;
- низький артеріальний систолічний тиск, судоми, смерть.

Гіпоосмотична гіпогідрія виникає при втратах води із значним вмістом солей. Причинами її є профузні (інтенсивні) потіння, поліурія (посилений діурез), діарея, значні опіки. При цій формі гіпогідрії зменшується осмотичний тиск міжклітинної рідини. Патолофізіологічні зміни пов'язані з дефіцитом натрію в плазмі крові. Втрачання натрію спостерігається при його недостатній реабсорбції в нирках у зв'язку з гіпоальдостеронізмом. Причиною може бути зниження чутливості рецепторів ниркових каналців до альдостерону або надмірне вживання

проносних препаратів. Втрата натрію крізь шкіру спостерігається при значному потовиділенні, інтенсивному вгамуванні спраги рідиною з малим вмістом натрію. Це веде до надходження води до клітин і їх набухання. Крім того, посилюється виділення альдостерону (гормону мінералокортикоїду кори наднирникових залоз), що веде до затримання натрію у тканинах і значного зменшення діурезу.

Високий осмотичний тиск усередині клітини порівняно з інтерстицієм сприяє переміщенню води в клітину, викликаючи її гіпергідратацію. Такий перерозподіл води призводить до циркуляторних розладів – артеріальної гіпотензії, тахікардії, зниження тургору тканин, сухості слизових оболонок.

У зв'язку з гіпергідратацією клітин з'являються неврологічні розлади – порушення ЦНС, головний біль, пригнічення, апатія, так звана дегідратаційна лихоманка. В тяжких випадках спостерігається анурія, що призводить до вторинної ниркової недостатності. Дефіцит натрію часто супроводжується гіпокаліємією, різким порушенням кислотно-основного стану.

Гіперосмотична гіпогідрія виникає при надмірній втраті води. Вона виникає при гіпервентиляції легенів – глибокому і частому диханні. Це спостерігається при тяжкій фізичній роботі (у робочих коней). Вода втрачається при захворюваннях ШКТ (блювота, пронос без вживання води), при надлишковому потовиділенні, лихоманці, перегріванні, гіпервентиляції. Дегідратація розвивається при нецукровому сечовиснаженні, коли не поповнюється втрачена вода; може розвинути при необґрунтованому введенні концентрованих розчинів електролітів. Патофізіологічні зміни пов'язані з нестачею води і надлишком солей в усіх рідинах організму. Осмотичний тиск міжклітинної рідини при цьому підвищується, що обумовлює вихід клітинної рідини. Це значно погіршує всі обмінні процеси у тканинах.

3. ГІПЕРГІДРАТАЦІЯ (ГІПЕРГІДРІЯ)

Гіпергідрія – затримання води в організмі виникає при збільшенні надходження води в організм і зменшенні її виділення. Це відбувається при порушенні функції нирок і при надлишковому надходженні в організм води.

Види гіпергідрії:

- ізоосмотична;
- гіпоосмотична;
- гіперосмотична.

Ізоосмотична (ізотонічна) гіпергідрія трапляється рідко. Вона спостерігається, переважно, при введенні великої кількості ізотонічного розчину. Це приводить до збільшення позаклітинної рідини, зниження осмотичного тиску і, як ускладнення, може привести до виникнення набряку легенів.

Патофізіологічні зміни пов'язані з наводненням плазми позаклітинного простору ізотонічною рідиною, при цьому внутрішньоклітинний сектор залишається нормальним. Цей вид гіпергідратації виникає при серцевій недостатності, токсикозах вагітності та ін. Позаклітинний простір може збільшуватися на декілька літрів. На початку захворювання ознаки набряків можуть бути відсутні. Набряки при ізотонічній гіпергідратації з'являються, коли в плазмі крові починає знижуватися концентрація білка. Розведена ізотонічною рідиною плазма крові внаслідок низького онкотичного тиску не втримується в судинному руслі і переміщається в інтерстиціальний простір.

У найбільш тяжких випадках, коли в організмі затримується велика кількість води, можуть з'являтися розлади центральної і периферичної гемодинаміки. Внаслідок цих розладів відбувається зменшення ниркової фільтрації. Підвищення секреції альдостерону, яке відзначається при порушенні кровообігу нирок, при ізотонічній гіпергідратації частіше є не першопричиною, а наслідком гемодинамічних розладів, які розвиваються

при затримці в організмі води. Це може призвести до іншого важкого ускладнення – набряку легень.

Гіпоосмотична гіпергідрія (водне отруєння) виникає при надходженні в організм надлишку «несолоної» води. Це приводить до зменшення осмотичного тиску позаклітинної рідини і до надмірного надходження води до клітин, що супроводжується їх набряком і порушенням функції.

Патофізіологічні зміни пов'язані з наводненням простору рідиною з низьким осмотичним тиском. Ця форма розвивається при недостатньому надходженні в організм натрію або посиленому його виділенні за допомогою лікарських препаратів, утворенні великої кількості ендогенної води в тканині, недостатності кровообігу, гіперпродукції антидіуретичного гормону. Внаслідок зниження осмолярності плазми вода переходить в клітини, розвивається клітинна гіпергідратація – «водне отруєння» організму. Клінічними симптомами, які характеризують цей стан, є: випорожнення, поліурія, яка змінюється анурією, виражені неврологічні розлади, які супроводжуються блювотою, судомами, порушенням свідомості, а внаслідок цього – комою.

Гіперосмотична гіпергідрія виникає при надмірному вживанні «солоної» води, наприклад, морської. Морські тварини і птахи, які вживають морську воду, мають спеціальні залози, розміщені біля носа, які виділяють надлишки солей.

При цій гіпергідрії збільшується осмотичний тиск позаклітинної рідини, що приводить до відтоку клітинної рідини – дегідратації клітин, що, в свою чергу, викликає різке порушення функції клітин, порушення видільної функції нирок, самоотруєння організму кінцевими метаболітами в подальшому – до загибелі організму.

Патофізіологічні зміни зумовлені наповненням рідиною з високим вмістом натрію позаклітинного простору. Цей вид розладу водно-сольового

обміну виникає при посиленій реабсорбції натрію (вторинний альдостеронізм) із наступною затримкою води в тканинах, введенні великої кількості розчинів електролітів, серцево-судинній недостатності.

Надмірна затримка натрію, а потім і води, призводить до гіперволемії і внаслідок цього – до небезпеки перенавантаження та зупинки серця. Збільшення концентрації натрію у позаклітинному просторі супроводжується розвитком набряку і появою рідини в порожнинах.

4. ПРИЧИНИ І МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НАБРЯКІВ І ВОДЯНОК

Наслідками порушення водно-електролітного обміну, його нервово-рефлекторної і нейрогуморальної регуляції є набряки і водянки.

Набряки (oedema) – це порушення водно-електролітного обміну між кров'ю і тканинами, що супроводжується накопиченням рідини у тканинах. Якщо накопичення рідини відбувається у закритих порожнинах тіла тварини, то таке явище називають водянкою.

Набряк характеризується накопиченням рідини головним чином в міжклітинному просторі. Утворення набряків частіше зумовлене надлишком води і затримкою в організмі натрію. Роль натрію (осмотичний фактор) зводиться до залучення води до тканин, якщо в організм тривалий час потрапляє надлишкова кількість натрію. Одним з прикладів є гіперальдостеронізм, механізм якого описаний вище.

Роль гідростатичного (механічного) й онкотичного факторів у патогенезі набряків була досліджена Старлінгом. Він показав, **що набряки з'являються внаслідок підвищення гідростатичного тиску в судинах і зменшення онкотичного тиску плазми крові.**

При серцевій недостатності, яка супроводжується слабкістю правого шлуночка серця, кров застоюється в порожнистих венах, підвищується

центральний венозний тиск – збільшується фільтраційний тиск у венах, що пояснюється зниженням вмісту білків в плазмі крові внаслідок «розведення» затриманої рідини. Приклад порушення рівноваги Старлінга – місцеві набряки при венозному застої, який супроводжує тромбофлебіт.

Роль підвищення проникності стінки судин (мембранний фактор) достатньо велика. Особливо часто підвищена проникність стінки капілярів для білка позначається на виразності та тривалості затримки рідини в міжклітинному просторі. Підвищена проникність може бути викликана різними причинами (токсичним фактором, впливом кислих продуктів обміну, медіаторами, алергією, запаленням).

Роль лімфоутворення (лімфогенний фактор) пов'язана з виразністю проникності судин. Лімфа являє собою міжтканинну рідину з деякою кількістю профільтрованого білка. При порушенні відтоку лімфи внаслідок механічної перешкоди (венозний застій) набряки посилюються ще більше. Значну роль в проникності стінки судини відіграє гіалуронідаза, активність якої збільшує деполімеризацію міжклітинної речовини.

За механізмом розвитку набряки поділяються на:

- осмотичні;
- онкотичні;
- застійні;
- мембраногенні;
- нейрогенні.

Осмотичні набряки виникають при затриманні солей в тканинах і підвищенні осмотичного тиску. Відомо, що 1г натрію утримує 110 мл води. Все, що порушує виведення натрію буде сприяти виникненню набряків, наприклад, посилена секреція альдостерону.

Онкотичні набряки виникають при зменшенні в крові білків, перед усім, альбуміну, що веде до зниження онкотичного тиску. Білки крові, особливо, альбумін зв'язують і утримують в крові воду. Застійні набряки виникають при збільшенні гідростатичного тиску внаслідок венозного застою, порушення відтоку лімфи.

Мембраногенні набряки викають внаслідок підвищення проникності стінки судин для білка під дією біологічно активних речовин (медіаторів запалення, алергії); при цьому білки виходять із судинного русла, підвищують онкотичний тиск у міжклітинному просторі і сприяють затриманню води.

Нейрогенні набряки виникають внаслідок порушення нервової і ендокринної регуляції водно-електролітного обміну: надлишкова продукція альдостерону, антидіуретичного гормону, нестача тироксину.

Залежно від причин і зі клінічними ознаками набряки поділяють:

- серцеві;
- ниркові;
- токсичні;
- кахектичні;
- запальні.

В утворенні набряків при деяких захворюваннях, наприклад при серцевій недостатності, можуть бути задіяні одразу кілька механізмів.

Серцеві, або застійні, набряки — ознака серцевої декомпенсації. Механізм утворення пов'язаний із розладами відтоку крові. Провідними ланками серцевого набряку є зменшення хвилинного об'єму серця, венозний застій і підвищення гідростатичного тиску у венозних капілярах, вторинний альдостеронізм. Внаслідок підвищеного венозного тиску (гідростатичний фактор) рідина з судин більш активно переміщається в інтерстиціальний

простір. Переходу води сприяє підвищена проникність клубочків нирок та обмежена реабсорбція білка в каналцях (фактор проникності). Застійні явища в печінці обмежують синтез альбумінів, глобулінів та ін. Гіпопротеїнемія (онкотичний фактор) та високий гідростатичний тиск сприяють переходу рідини в міжклітинний простір.

В результаті порушення кровообігу в клубочках нирок посилюється утворення реніну, ангіотензину I і II, стимулюється секреція альдостерону, посилюється реабсорбція натрію (гіпернатріємія), посилено секретується АДГ, зростає реабсорбція води в дистальних відділах ниркових каналців.

Наслідком цих процесів є збільшення циркулюючої крові, вищим стає фільтраційний тиск у судинах – вода знову переходить в інтерстиціальний сектор, впливаючи на розвиток набряків і лімфостазу (лімфогенний фактор набряків). Часто рідина заповнює порожнини тіла, що призводить до розвитку водянки.

Ниркові набряки часто пов'язані зі зниженням клубочкової фільтрації (гострий гломерулонефрит). Основним в патогенезі ниркових набряків є зменшення клубочкової фільтрації, зниження онкотичного тиску крові внаслідок протеїнурії, збільшення реабсорбції натрію і води в каналцях нефронів під впливом посиленого виділення альдостерону і вазопресину.

Підвищення осмотичного тиску плазми при зменшеній фільтрації поглиблюється гіперальдостеронізмом, який розвивається при порушенні кровообігу в нирках. Деякі захворювання нирок супроводжуються розвитком нефротичного синдрому. Набряки при цьому патологічному процесі пов'язані з підвищеною проникністю клубочків нирок для білка. Протеїнурія призводить до розвитку гіпопротеїнемії, падіння онкотичного тиску крові та пересування рідини в міжклітинний простір.

Голодні (кахектичні) набряки розвиваються при кількісній та якісній недостатності харчування, особливо при дефіциті білка. При кахексії

основним фактором патогенезу набряку є гіпопротеїнемія. Причинами цього виду набряків можуть бути хронічні захворювання шлунка та кишечника. Механізм компенсації, що включається у відповідь на гіповолемію, призводить до посиленої реабсорбції натрію та води, що поглиблює розвиток набряків.

Запальні набряки – ознака місцевого патологічного процесу. Механізми переходу рідини з судин в інтерстицій пов'язані зі збільшеним фільтраційним тиском в капілярах, високим осмотичним та онкотичним тиском у тканинах запального осередку та підвищеною проникністю судин в осередку запалення.

Алергічні набряки (набряк Квінке, кропивниця) — локальне скупчення рідини в інтерстиціальному просторі та в глибоких шарах шкіри. Розвиток набряку пов'язаний із підвищеною проникністю стінок судин під впливом медіаторів алергії – гістаміну, брадикініну, простагландинів та ін.

Ускладнення при розвитку набряків залежать від їх локалізації, від кількості рідини в тканинах і порожнинах. Інколи навіть нетривале перебування рідини в порожнинах тіла може призвести до необоротних наслідків – набрякання мозку, тампонади серця (накопичення рідини в перикарді). За таких обставин наслідки не обмежуються тільки здавлюванням тканини в місці скупчення рідини, а можуть викликати тяжкі ускладнення основного захворювання.

У патогенезі **токсичного** (від укусу отруйних комах), запального і алергічного набряку основну роль відіграє підвищення проникності стінки судин під впливом вазоактивних факторів крові: гістаміну, брадикініну та інших.

Пошкоджуюче значення набряків полягає в стисканні тканин з подальшим порушенням їх живлення та обміну речовин, зниженням

реактивності та їх резистентності. Тривала дія набряків приводить до загибелі специфічних структур і розросту сполучної тканини.

Назва водянок (накопичення рідини в закритих порожнинах) походить від назви органа з додаванням префікса гідро. *Гідраторакс* (у грудній порожнині), *гідрацефалум* (у шлуночках мозку), *гідроперикардіум* (у перикарді), *асцит* – накопичення рідини в черевній порожнині.

Патогенез водянок принципово схожий на патогенез набряків. Наприклад асцит (водянка черевної порожнини) частіше всього виникає при порушенні току крові по ворітній вені внаслідок стискання її пухлинами, при цирозі печінки.

5. ПРИЧИНИ ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ РІВНОВАГИ ОРГАНІЗМА

Кисотно-основний стан (КОС) – співвідношення кислот і лугів у біологічних рідинах, що характеризує кисотно-основний гомеостаз.

У процесі життєдіяльності в організмі постійно утворюються кінцеві метаболіти обміну речовин: вуглекислота, вода, аміак, сечовина, сечова кислота, креатин, креатинін, різні солі і інші речовини. Деякі з них, особливо метаболіти білкового обміну, азотовмісні речовини, досить токсичні. Встановлено, що переважна кількість кінцевих метаболітів обумовлює зміни рН у кислому сторону. За різних патологій кількість цих речовин значно зростає, що може викликати порушення як на молекулярному, так і на макрорівні (клітин, тканин, органів). Особливо чутливі до змін рН ферментні системи організму, більшість яких працює при слабколужних реакціях середовища. Найбільш сприятливим для них є середовище при рН в межах 7,3-7,5. саме таку реакцію має кров. Зменшення рН крові всього на 0,2 вже викликає тяжкий стан організму, а при зміні на 0,5 – може завершитись смертю тварини.

В організмі існують системи протидії зміненню внутрішнього середовища і утримання його в постійних межах. Такими системами є буферні системи крові. До найважливіших з них відносяться:

- карбонатна – $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{NaHCO}_3$,
- фосфатна - $\text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{NaHPO}_4$,
- білкова і гемоглобінова.

Буферні властивості білків пояснюються тим, що вони мають амфотерні властивості, тобто можуть вести себе як слабкі луги, завдяки наявності аміногрупи – N H_2 , або як слабкі кислоти.

На долю гемоглобінової буферної системи припадає біля 75 % всієї буферної ємності крові. Це пояснюється тим, що гемоглобін постійно окиснюється і відновлюється, переходячи від слабкої кислоти до слабого лугу. «Лужний» буфер крові, той що нейтралізує кислоти, значно більший за кислотний. Стан кислотно-лужного стану крові характеризується показником «лужний резерв крові». Він визначається вмістом CO_2 у 100 мл крові. Кількість CO_2 залежить, відповідно, від кількості гідрокарбонатів в крові.

За норми лужний резерв дорівнює:

Коні – $55\text{-}57 \text{ см}^3 \text{ CO}_2$ в 100 мл крові;

ВРХ – $60 \text{ см}^3 \text{ CO}_2$ в 100 мл крові;

Вівці – $56 \text{ см}^3 \text{ CO}_2$ в 100 мл крові.

Загальні причини порушень КОС:

- надмірне утворення в організмі кислих або лужних метаболітів в результаті порушень обміну речовин;
- недостатня утилізація кислих або лужних метаболітів в результаті порушень обміну речовин;

- порушення роботи буферних систем на всіх рівнях, клітинному та позаклітинному;
- порушення роботи різних систем, нервової, видільної, серцево-судинної, дихальної, які спричиняють накопичення або надмірне виведення з організму продуктів обміну речовин.

6. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЦИДОЗІВ ТА АЛКАЛОЗІВ У ТВАРИН

Порушення кислотно-лужного стану в кислу сторону називається ацидозом (*acidum* – кислота), в лужну - алкалозом.

Ацидоз – це таке порушення КОС, при якому в крові з'являється відносний або абсолютний надлишок кислот або недолік основ.

Алкалоз – це таке порушення КОС, при якому реєструється надлишок основ або недолік кислот.

Розрізняють ацидоз метаболічний і дихальний (респіраторний).

Причини метаболічного (обмінного) ацидозу – годівля кислими кормами, хронічні захворювання різної природи, при яких в організмі накопичуються кислі метаболіти: кетози, цукровий діабет і при багатьох інших захворюваннях. Причиною ацидозу найчастіше буває згодовування тваринам кормів, які містять надлишок кислот (кислі силос, жом) або які в процесі перетравлювання утворюють кислотовмісні компоненти (концентровані корми, особливо висококрохмалисті). Нерідко причиною негазового (метаболічного) ацидозу можуть стати отруєння тварин органічними чи мінеральними кислотами, гіпоксичний стан внаслідок ослаблення серцевої діяльності, деякі захворювання метаболічного походження (кетонемія).

Ацидоз негативно впливає на майже всі процеси в організмі. Знижується природна резистентність, порушується фосфорно-кальцієвий

обмін внаслідок інтенсивної мобілізації кальцію з кісток для нейтралізації кислот. Це приводить до остеопорозу, остеодистрофії. У тварин знижується розвиток ембріонів і плодів, що веде до народження ослабленого молодняку.

Розрізняють метаболічний ацидоз легкого, середнього і важкого ступенів. Крім того, ацидоз може бути компенсований – при зменшенні лужного резерву, але ще при наявності його певної кількості і некомпенсований – при повному зникненні лужного резерву. Некомпенсований ацидоз може привести до загибелі тварини. Показником ступеня метаболічного ацидозу є зменшення величини лужного резерву.

Респіраторний (дихальний) ацидоз виникає при порушенні дихання внаслідок затримання в організмі вуглекислоти. Виникає гіперкапінія.

Провідною ланкою в патогенезі газового ацидозу є порушення обміну речовин і транспорту CO_2 . Виникає він у разі недостатності систем дихання, серцево-судинної системи, крові, ушкодження центральних механізмів регуляції системи дихання, порушень обміну речовин, що супроводжуються недостатністю системи дихання. Відповідно, на відміну від метаболічного ацидозу, дії лікаря повинні бути направлені на лікування основного захворювання – органів дихання.

Природні механізми усунення ацидозу (компенсаторні процеси). Під час *газового (дихального) ацидозу* внаслідок нагромадження CO_2 відбувається збудження дихального центру, що зумовлює гіпервентиляцію легень за рахунок *тахіпное (прискореного дихання)*. Іноді за рахунок цього вдається досягти максимальної елімінації CO_2 з крові через легені. Для нейтралізації CO_2 до H_2CO_3 використовуються основні компоненти буферних систем, насамперед гідрокарбонатної. У тяжких випадках включаються й інші буферні системи. Під час *метаболічного ацидозу* в нейтралізації надлишку кислот беруть участь фізико-хімічні, метаболічні та функціональні чинники. По-перше, за рахунок переходу з крові в тканини

кислотні продукти розбавляються в рідинах тканини. По-друге, гідрокарбонатна буферна система використовує для цього свій основний компонент, а іноді відбувається елімінація CO_2 з організму через легені. За рахунок *гіпокапнії* (зниження в крові вмісту вугільної кислоти) організму дещо вдається виправити стан. По-третє, нелеткі кислоти виділяються через нирки шляхом екскреції. Серед цих кислот – є фосфати (аніони), деякі слабкі органічні кислоти (молочна, лимонна, кетонів тіла тощо). Що ж до іонів натрію, то вони в складі кислих фосфатів спочатку переходять у первинну сечу, однак потім у реабсорбційному апараті (звивисті каналіці) внаслідок дисоціації реабсорбуються назад у кров у вигляді NaHCO_3 . Якщо вміст кислот у крові і, відповідно, в сечі досить високий, то для їх нейтралізації використовується аміак, що утворюється в нирках під час дезамінування амінокислот (60% – з глутаміну, 40% – з аспарагіну, аланіну, гістидину, лейцину та ін.). Цей процес відбувається за участю амінофераз. Аміак виділяється з сечею у вигляді амонійних солей цих кислот. У цьому разі в сечі одночасно з високою кислотністю виявляють надлишок амонійного азоту. Частково метаболічний ацидоз усувається за рахунок виділення їх через нирки у вигляді калієвих солей, які утворюються внаслідок заміни іона натрію в цих солях на іон калію.

Надлишок іонів водню проникає в тканини, де на його нейтралізацію використовуються основні елементи, в тому числі двовалентні іони Ca^{2+} з кісткової та інших тканин. Тому тривалий ацидоз призводить до розм'якшення кісток внаслідок елімінації з них іонів кальцію. Йони H^+ переміщуються крізь мембрани в клітини в обмін на іони калію, які у кислому середовищі відщеплюються від білків і переходять у позаклітинний простір. За цих умов на нейтралізацію надлишку іонів H^+ у клітинах використовуються іони HCO^- , які надходять у клітину з міжклітинного простору в обмін на Cl^- -іони. Вихід Cl^- -іонів з клітин у міжклітинний

простір, а також наявність там іонів калію зумовлюють підвищення осмотичного тиску позаклітинної рідини, розвиток позаклітинної гіпергідрії.

У випадку компенсації ацидозу значення рН крові залишається без змін. Проте в складі буферних систем переважають кислотні компоненти, вміст основних компонентів знижений. Внаслідок цього при газовому ацидозі резервна лужність підвищена; при метаболічному – знижена. Спостерігається високий показник кислотності сечі зі збільшенням вмісту в ній аміаку. У разі легкого перебігу ацидозу виникає збудження альфа-адренорецепторів, що зумовлює звуження судин шкіри, органів черевної порожнини, дилатацію бронхів, збільшення провідності та скоротливості міокарда і, як наслідок, виникнення тахікардії. Одночасно вплив підвищеної кількості катехоламінів, синтез яких за цих умов посилюється, призводить до гіперглікемії та гіперліпемії. При тахікардії підвищуються артеріальний тиск та хвилинний об'єм крові. У разі посилення ацидозу, особливо виникнення його *некомпенсованої форми*, активність альфа- і бета-адренорецепторів, навпаки, знижується. І хоча рівень катехоламінів у крові досить високий, клітини-мішені на нього реагують слабо. При цьому серцева діяльність пригнічується, судини розширюються, артеріальний тиск знижується. У тяжких випадках можуть з'являтися аритмії у вигляді екстрасистол, аж до фібриляції шлуночків.

Зниження впливу адренергічних нервів веде до посилення парасимпатичних ефектів, таких як: спазми гладеньких м'язів бронхів, кишок, жовчних проток, підвищення секреторної діяльності бронхіальних та інших залоз. Одночасно знижується збудливість нервової системи.

Алкалоз. Розрізняють метаболічний алкалоз і респіраторний (дихальний).

Метаболічний алкалоз, як і газовий, зустрічається рідше, ніж ацидоз. У патогенезі цієї форми алкалозу є два основних механізми: надходження в організм надлишку основних компонентів (отруєння) та виділення з організму надлишку кислот (блювання).

Метаболічний алкалоз у ВРХ виникає при надмірному згодовуванні багатих на протеїн кормів або при неправильному згодовуванні карбаміду (синтетичної сечовини). Це приводить до надмірного утворення аміаку, який утворює токсичну сполуку з гемоглобіном, що спочатку збуджує, а далі пригнічує центральну нервову систему і негативно впливає і на інші функції організму.

Респіраторний (дихальний) алкалоз виникає при напруженому диханні – гіпервентиляції легенів. У механізмі виникнення газового алкалозу визначальну роль відіграє гіпокапнія, що виникає внаслідок гіпервентиляції легень різного походження (збудження центру дихання, рефлекторні збудження рецепторів органів дихання).

Це може бути при енцефалітах – запаленні головного мозку, напруженій роботі, а частіше в умовах високогір'я (гірська хвороба). При інтенсивному диханні з організму вимивається вуглекислота (гіпокапнія) і кислотно-лужний баланс схиляється в лужний бік. Це приводить до збудження, а далі пригнічення центральної нервової системи і інших порушень. Спостерігається зменшення іонізованого кальцію в крові, що веде до виникнення судом.

Зміни в організмі при алкалозах. В умовах алкалозу підвищується елімінація CO₂ з крові, яка призводить до зниження збудливості дихального центру і, як наслідок, до зменшення вентиляції легень. Одночасно лужне середовище сприяє нагромадженню в тканинах вільного аміаку, що зумовлює надмірне збудження нервових клітин, появу тетанії. Цьому сприяє й зниження в плазмі рівня іонізованого кальцію. Одночасно в ній

збільшується вміст хлору, а в сечі зменшується концентрація аміаку. Сеча при цьому має лужну реакцію внаслідок посиленого виведення гідрокарбонатів. У лужному середовищі підвищується збудливість бета-адренорецепторів, що супроводжується зниженням впливу парасимпатичної іннервації на організм. Внаслідок збудження бета-адренорецепторів активізується серцева діяльність, знижується тонус гладеньких м'язів легневих, серцевих, мозкових та інших судин і відповідно артеріальний тиск, розслаблюються гладенькі м'язи бронхів, що полегшує дихання, а ослаблення маятникоподібних скорочень гладеньких м'язів кишок призводить до розвитку запорів.

Механізм усунення алкалозів полягає у використанні кислотних компонентів буферних систем. Слід зазначити, що механізми усунення алкалозів в організмі значно слабші, ніж ацидозів. Тому перебіг алкалозів завжди тяжкий і їх ліквідування потребує лікарської допомоги.

Під час проведення терапевтичних заходів при порушеннях водно-електролітного обміну, а також ацидозах та алкалозах, необхідно:

- Встановити і усунути первинну причину цих явищ в конкретному випадку;
- Відновити водний і електролітний баланс введенням відповідних розчинів, або спричинити видалення надлишку води і солей, застосовуючи препарати для посилення діурезу;
- Коригувати відповідні порушення КОС введенням в організм препаратів-розчинів кислотного або лужного характеру;
- Здійснити комплексне лікування, нормалізувати і підтримати роботу відповідних систем, зокрема дихальної, серцево-судинної, видільної.

ЛЕКЦІЯ 11
ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ

План

1. Роль обміну білку в життєдіяльності та етіологія його порушень.
2. Порушення травлення і всмоктування білків.
3. Порушення проміжного обміну білка.
 - 3.1. Гіперпротеїнемія
 - 3.2. Гіпопротеїнемія
 - 3.3. Диспротеїнемія
4. Порушення кінцевих етапів білкового обміну.
5. Продукційна гіперазотемія
6. Ретенційна гіперазотемія

Білок займає центральне місце в обміні речовин, забезпечуючи життєдіяльність організму, його зв'язок з навколишнім середовищем, адекватність реакцій на зовнішні подразники. Білки формують структурну організацію усіх клітинних елементів, пластична функція білка незрівнянно вище енергетичної, вона незамінна. Без білків, і їх складових частин – амінокислот неможливий синтез ферментів і гормонів, що забезпечують анаболічні і катаболічні процеси в організмі, їх регуляцію. З білками пов'язані імунний захист, функція опорних тканин, накопичення і витрачання енергії, скорочення м'язів. Білки є матеріальними носіями життя.

До основних причин порушення білкового обміну у домашніх тварин відносять неповноцінне, незбалансоване годування, захворювання органів травлення, нирок, легенів, нейроендокринні розлади, злякисні новоутворення, інвазійні і інфекційні хвороби та супутні їм гарячкові стани.

Порушення травлення і всмоктування білків. У шлунково-кишковому тракті білки під дією ферментів розщеплюються до амінокислот,

які потім всмоктуються. Повноцінний гідроліз можливий лише при нормальному функціонуванні шлунка, кишківника, травневих залоз, симбіонтної мікрофлори. Якщо зменшується надходження білків з кормом, порушується їх перетравлення і розвивається аліментарна білкова недостатність.

Процес гідролізу великих білкових молекул починається у шлунку під впливом пепсину. Знижений вміст хлористоводневої кислоти (гіпо-, та анацидні гастрити) гальмує перетворення пепсиногена у пепсин; травнева сила шлункового соку знижується. Гідроліз білків ще більше послаблюється, якщо в обмежених кількостях у кишківник надходить панкреатичний сік, що містить трипсин, хемотрипсин, карбоксипептидази, пептидази. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози може посилюватися слабкою активністю ферментів через дефіцит ентерокинази і жовчі, а також руйнуванням та інактивацією ферментів внаслідок розмноження мікрофлори в проксимальній частині тонкої кишки.

Заключний етап перетравлення та інтегроване з ним всмоктування амінокислот порушуються при ентеритах, ентероколітах, гіповітамінозі А, променевої хворобі, патології мікроциркуляції, набряку слизової оболонки кишківника.

Неутилізовані білки корму надходять у товстий відділ кишківника, пептиди і амінокислоти піддаються там бактеріальному розщепленню. Внаслідок гниття утворюються, накопичуються і всмоктуються токсичні аміни, такі як кадаверин, гістамін, путресцин, тирамін, отруйні ароматичні сполуки – фенол, крезол, індол та гази – метан, сірководень. Печінка не в змозі знешкодити надлишок утворених продуктів гниття білка і як результат – розвивається токсикоз.

Порушення проміжного обміну білка. Амінокислоти, транспортовані через мембрану щіткової оболонки ентероцитів, надходять у судини

кишкової ворсинки, направляються до печінки і включаються в обмінні процеси. Метаболізм білків складається з біосинтезу білкових молекул, їх розщеплення, трансформації амінокислот, утворення і виведення з організму кінцевих продуктів.

З моменту зародження в організмі білки безперервно синтезуються і розщеплюються. Інтенсивність цих процесів залежить від фізіологічного стану організму і регулюється нейроендокринним механізмом. Тканини, які денервовані, атрофуються, їх клітини стають об'єктом аутоагресії. Вплив гормонів на синтез білків різноманітний. Він може зачіпати генетичний апарат клітини, стимулюючи її до розмноження та поширюватися на функції органів. Одним з найважливіших гормонів, який бере участь у регуляції метаболізму взагалі і білкового обміну зокрема, є соматотропін. Посилення білкового синтезу під його впливом пояснюють стимуляцією утворення інформаційної РНК в ядрі клітини, формуванням рибосом, де синтезується білок, пригніченням внутрішньоклітинних катаболічних процесів, підвищенням проникності клітинної мембрани для амінокислот. Підвищення вмісту гормону у ранньому постнатальному періоді веде до гігантизму, зниження обумовлює протилежний ефект. Надлишок тироксину сприяє катаболічним процесам, так само діють і глюкокортикоїди з переважним впливом на лімфоїдну, м'язову, сполучну тканини.

Анаболічний ефект викликають андрогени, що підвищують синтез м'язового білка, тоді як естрогени стимулюють розвиток молочних залоз, матки, епітелію піхви. До анаболічних гормонів слід віднести інсулін, який збільшує проникність клітинних мембран для амінокислот.

Підвищений розпад білкових структур клітин може спостерігатися при запальних процесах (альтерація, ранове виснаження), гіпоксії, аутоімунних реакціях, опікової і виразкової хворобах, злоякісних пухлинах (ракова кахексія).

Порушення співвідношень між анаболічними і катаболічними процесами може супроводжуватися змінами вмісту у крові білків і білкових фракцій. Кількість загального білка плазми крові у здорових тварин коливається в межах 7-8,6 г / 100 мл.

Гіперпротеїнемія – підвищення вмісту загального білка в плазмі крові, буває відносною (за рахунок зневоднення) і абсолютною. Остання часто поєднується з гіперглобулінемією – збільшенням вмісту глобулінової фракції білків і відповідним зниженням кількості альбумінів, що спостерігають у поствакцинальному періоді, при багатьох інфекційних захворюваннях у період посиленого антителогенезу (за рахунок γ -глобулінів). Підвищення рівня β -глобулінової фракції зазначають при захворюванні тварин нефрозом, мієломою, гепатитом.

Гіпопротеїнемія – зменшення вмісту загального білка в плазмі крові. Може бути результатом аліментарної недостатності, порушення травлення і всмоктування білка, посиленого виділення його нирками (нефрит, нефроз). Через нирки зазвичай втрачається дрібнодисперсний білок – альбумін (альбумінурія).

Гіпопротеїнемію спостерігають у тварин із захворюваннями печінки, коли знижена її білоксинтезуюча функція та після крововтрати. Рясна ексудація, особливо у коней, обумовлює різке зменшення кількості білка в крові, так само як у тварин з великою площею опіку, гнійним розпадом тканин.

Диспротеїнемія – це різноманітні порушення співвідношень між окремими фракціями білків крові. Розглядають:

- дисімуноглобулінемію – порушення нормального співвідношення окремих класів імуноглобулінів (IgG, IgM, IgE, IgA, IgD);

- дисглобулінемію – порушення співвідношень між окремими фракціями глобулінів (α -, β -, γ -глобуліну),
- дисгамаглобулінемію.

Усі перераховані порушення можуть бути кількісними та якісними.

Особливе значення має зміна вмісту фібрину. Збільшення його концентрації у крові спостерігають при крупозній пневмонії, гострих і хронічних запальних процесах, пухлинах тощо. Цей білок крові синтезується у печінці, тому при гепатопатіях знижується його вміст у крові, що призводить до уповільнення згортання крові, ангіопатіям.

Порушення кінцевих етапів білкового обміну. Метаболізм білків супроводжується синтезом і розпадом білкових структур. У результаті розпаду частина амінокислот знову використовується для синтетичних процесів, а частина перетворюється у кінцеві продукти – аміак, сечовину, сечову кислоту та її солі. Найбільш токсичним є аміак. У звичайних умовах він нейтралізується у печінці за участю вугільної, фосфорної та інших кислот з утворенням амонійних солей. За допомогою складних реакцій аміак перетворюється у сечовину.

Аміак, сечовина, сечова кислота та інші азотисті продукти обміну білка входять до складу залишкового, небілкового азоту крові. У домашніх тварин вміст залишкового азоту у сироватці крові коливається від 26 (собака) до 34 мг/100 мл (кінь). Основна його частина представлена сечовиною та резидуальним (не сечовинним) азотом. Багато захворювань тварин супроводжується збільшенням вмісту залишкового азоту у крові – гіперазотемією, яка розподіляється на продукційну і ретенційну.

Продукційна гіперазотемія зустрічається при посиленому патологічному розпаді білка тканин (опік, променева патологія, травми) з

утворенням великої кількості безбілкових азотистих продуктів. Сюди ж слід віднести наслідки ексікозу - висихання тканин через зневоднення і втрати електролітів. У даному випадку функція утворення сечовини печінкою пригнічена.

У крові вміст резидуального азоту підвищується насамперед за рахунок аміаку, який не перетворюється у сечовину. Він легко долає гематоенцефальний бар'єр і здатен викликати уремічну кому.

Ретенційна гіперазотемія розвивається при порушенні видільної функції обох нирок, що обумовлено гострим дифузним нефритом, механічною перешкодою відтоку сечі (уролітіаз, аденома передміхурової залози). Кількість залишкового азоту пропорційний ступеню тяжкості патологічного процесу. Уремія, що виникає, супроводжується токсикозом.

Кінцевий продукт обміну нуклеїнових кислот – сечова кислота, надмірне утворення і послаблене виведення якої відзначають при лейкозі, ураженнях нирок.

Добре відомо захворювання, обумовлене збільшенням вмісту сечової кислоти в крові – подагра. Причина і механізм гіперурикемії вивчені недостатньо. До факторів ризику відносять надлишкове надходження пуринів (м'ясо) в організм, молібденоз. У тварин подагру класифікують як суглобову форму сечокислого діатезу. Патологія описана у курей і собак. Утворені солі сечової кислоти починають посилено відкладатися на суглобових поверхнях, у хрящах, зв'язках. Виникає гостре запалення суглобів (подагричний артрит), що супроводжується набряком, сильним болем, гарячковою реакцією, кульгавістю і деформацією суглобів.

Лекція 12

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ і ВУГЛЕВОДІВ

План

1. Порушення травлення і всмоктування ліпідів.
2. Порушення проміжного обміну ліпідів
3. Гіперкетонемія
4. Порушення депонування ліпідів.
5. Роль вуглеводів в організмі
6. Порушення перетравлення і всмоктування вуглеводів.
7. Порушення проміжного обміну вуглеводів
8. Зміна вмісту глюкози в крові.
 - 8.1. Гіпоглікемія
 - 8.2. Гіперглікемія
9. Цукровий діабет

Ліпіди є найважливішим джерелом енергії, що надходить в організм. Їх енергетична цінність майже у 2 рази перевищує вуглеводи і білки. Встановлено, що функції ліпідів не обмежуються постачанням енергії в організм тварин. До їх складу входять поліненасичені жирні кислоти, які не синтезуються в організмі і служать попередниками простагландинів та запобігають відкладенню холестерину на стінках кровоносних судин, підтримують рідкий стан біліпідного шару клітинних мембран. Есенціальні, життєво необхідні поліненасичені жирні кислоти (олеїнова, лінолева, ліноленова) забезпечують ріст і розвиток молодих тварин, сперміогенез і овуляцію у дорослих тварин, впливають на їх продуктивність. У присутності ліпідів в організмі засвоюються жиророзчинні вітаміни. Ліпіди слугують також джерелом ендогенної води.

Розлад жирового обміну може виникати на всіх етапах асиміляції ліпідів: при перетравленні і всмоктуванні, транспортуванні, проміжному обміні, депонуванні.

Порушення травлення і всмоктування ліпідів. Жири гідролізуються у порожнині кишки і на мембранах щіткової оболонки ентероцитів.

Порожнинне перетравлення порушується, якщо жовч надходить у недостатній кількості. При *гіпохолії* утилізація ліпідів утруднена через дефіцит жовчних кислот, необхідних для емульгування жирів, активації панкреатичної ліпази, нейтралізації кислотного вмісту, його механічного переміщення. Чим менше емульсований жир, тим менше площа його контакту з ферментами. Порожнинне травлення може порушуватися також у результаті зменшеного надходження панкреатичної ліпази (панкреатит, механічні перешкоди, генетичний дефіцит), недостатньою активністю ферменту (при ахолії), його інактивації (у кислому середовищі).

Пристінкове перетравлення здійснюється переважно у проксимальному відділі тонкої кишки під впливом моногліцеридліпази і з її участю. В присутності жовчних кислот і моногліцеридів утворюються міцели, що всмоктуються. Недостатність трансмембранного перенесення ліпідів найчастіше викликана гіпо- або ахолією, порушенням структури жовчних кислот, надлишком кальцію у кормі. Кальцієві солі жирних кислот погано піддаються метаболізації.

Жир, що поступив у ентероцити після ресинтезу включається до складу хіломікронів (тригліцериди, фосфатиди, холестерин, білок). Порушення цієї фази всмоктування може бути обумовлено пригніченням функціональної активності ентероцитів при гіповітамінозах, особливо при нестачі ретинолу, кобаломіну, ентеритах, дисбактеріозі, токсикозах. Завершується всмоктування надходженням у лімфу хіломікронів і тонкоемульгованих моногліцеридів, а у кров – жирних кислот з коротким ланцюгом (у жуйних – оцтової, пропіонової, масляної). У птахів ліпіди відразу надходять через порталну систему в печінку і загальний кровотік.

Порушення травлення і всмоктування супроводжується втратою жиру, його виділенням з фекальними масами. Якщо патологія набуває хронічного перебігу, то розвивається жирове і вітамінне голодування, кахексія.

При дефіциті есенціальних жирних кислот у молодняка моногастричних тварин гальмується зростання і розвиток; у дорослих порушується склад ліпідів клітинних мембран, синтез простагландинів, відзначаються дистрофічні зміни внутрішніх органів, шкірного покриву. Жуйні тварини не відчують дефіциту поліненасичених жирних кислот.

Жир, що всмоктався і ресинтезувався у вигляді хіломікронів (99% тригліцеридів, 1% білка) через лімфатичний проток надходять у велике коло кровообігу. Частина хіломікронів депонується легеньми, які регулюють надходження жиру у артеріальну кров. Функціональний стан легенів впливає на вміст ліпідів у крові. При прискореному кровотоку розвивається гіперліпідемія, ліпіди у підвищеній кількості відкладаються в жирову тканину. Обмеження дихальної поверхні легенів (ателектаз) супроводжується затримкою хіломікронів легеневою тканиною.

Загальний вміст ліпідів у крові залежить від їх надходження ззовні, інтенсивності споживання тканинами і мобілізації з печінки і жирових депо.

Після прийому корму вміст жиру в крові починає підвищуватися і до 6-7 години досягає максимальних значень. У цьому випадку говорять про аліментарну гіперліпемію, вираженість і тривалість якої залежить від складу кормового жиру, його кількості, перетравлення, всмоктування, надходження у жирові депо і участі в проміжному обміні. Можлива транспортна гіперліпемія, якщо підвищується потреба в жирі як джерелі енергії.

Мобілізація жиру стимулюється симпатико-адреналовою системою, підвищеним викидом катехоламінів. Жир транспортується у вигляді неестерифікованих жирних кислот і ліпопротеїдів. До останніх відносять хіломікрони, що містять харчові тригліцериди, ліпопротеїди дуже низької

щільності (ЛДНП), до складу яких входять ендogenousні тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності (ЛНП) і, нарешті, ліпопротеїди високої щільності (ЛВП), основні ліпідні компоненти яких представлені ендogenousними ефірами холестерину. Жирні кислоти хіломікронів можуть використовуватися будь-якими тканинами, які вміщують активну, стимульовану гепарином ліпопротеїдліпазу (фактор просвітлення). В ендотеліоцитах кровоносних судин ліпопротеїдліпаза, знаходиться у зв'язаному стані і активується також гепарином. Його недостатність (гепатит, гепатоз, цироз) сприяє відкладанню хіломікронів у незмінному вигляді. ЛДНП переносять до тканин тригліцериди, синтезовані печінкою, ЛНП (β -ліпопротеїди) – холестерин плазми у різні тканини, стінки кровоносних судин, ЛВП (α -ліпопротеїди) транспортують холестерин з тканин і стінок судин. порушення співвідношень зазначених фракцій ліпопротеїдів слугує однією з причин розладів обміну холестерину. Гіперхолестеринемія – найважливіший фактор ризику розвитку атеросклерозу, який виникає внаслідок нестачі у плазмі крові ЛВП, тривалого надлишкового надходження холестерину з кормами, гальмування розщеплення ефірів холестерину, порушення процесів його етерифікації. Гіперхолестеринемію спостерігають при хворобах печінки, порушеннях обміну речовин, гарячкових станах.

Порушення проміжного обміну ліпідів. В основі проміжного обміну жиру лежать такі процеси, як ліполіз тригліцеридів з вивільненням жирних кислот, біосинтез ліпопротеїдів, фосфатидів, тригліцеридів, жирних кислот. Вищі жирні кислоти представляють собою основний субстрат проміжного обміну, їх рівень незмінно підтримується за рахунок ліпопротеїдів і тригліцеридних жирових депо. Шляхом послідовного β -окиснення жирних кислот з утворенням ацетил-коензиму А (ацетил-КоА) молекула жирної кислоти коротшає до тих пір, поки весь її ланцюг не розпадеться до ацетил-

КоА, який надходить у цикл Кребса і окислюється до H_2O і CO_2 . Частина ацетил-КоА перетворюється у печінці на кетоніві тіла або використовується для ре синтезу жиру.

У здорової великої рогатої худоби у крові міститься 1,0-6,0 мг / 100 мл кетонівих тіл, у овець – 3,0-7,0.

Найбільш серйозним порушенням обміну є надлишкове утворення кетонівих тіл у крові - кетоз. Вміст кетонівих тіл залежить від кількості надходження до організму вуглеводів, жирних кислот, що потрапляють в печінку, активності їх ресинтезу, інтенсивності окиснення ацетил-КоА в циклі трикарбонівих кислот.

Вуглеводне голодування, яке характеризується низьким цукрово-протеїновим співвідношенням (0,2-0,6 : 1 в порівнянні з оптимальним 1-1,5 : 1) в раціоні дійних корів, супроводжується зниженням утворення щавлево-оцтової кислоти у гепатоцитах. Вона не пов'язує ацетил-КоА. Останній конденсується у ацетоацетил-КоА, який шляхом гідролізу перетворюється у ацетооцтову кислоту, частина якої декарбоксилюється у ацетон, а частина під впливом дегідрогенази трансформується у β -оксимасляну кислоту. Утворені у надмірній кількості кетоніві тіла (ацетон, ацетооцтова і β -оксимасляна кислоти) викликають важке захворювання – кетоз.

Підвищений вміст кетонівих тіл (гіперкетонемія) спостерігають не тільки при вуглеводному голодуванні. Патології виявлено при цукровому діабеті, тиреотоксикозі, тяжких захворюваннях, що супроводжуються розладом окиснювальних процесів в організмі, посиленням розпадом ліпідів, жировою інфільтрацією печінки (гепатоз). Найчастіше кетозом хворіють високопродуктивні корови. Виділяють кетони первинного (кетоз молочних корів) і вторинного походження, що спостерігаються при атоніях, переповненні рубця, післяпологовому парезі, гепатозах, кормових отруєннях.

Гіперкетонемія супроводжується токсикозом, порушенням функцій ЦНС., розвитком дистрофічних процесів в печінці, серці, нирках, підшлункової залози, яєчників. Кетонові тіла з'являються у сечі (кетонурія), молоці (кетанолактія), у повітрі, що видихається. Вміст кетонових тіл у крові і молоці зростає до 40 MR/100 мл і більше, а у сечі - до 500. Кількість цукру (глюкози) у крові знижується з 40-70 до 30-18 мг/100 мл.

Крім того, за кетозу в корів знижується молочна продуктивність, що нерідко слугує причиною їх вибракування.

Крім кетозу, порушення проміжного обміну ліпідів може проявитися накопиченням продуктів перекисного окиснення. Інтенсивне окислення ненасичених жирних кислот по перекисному механізму, що буває викликано нестачею токоферолів, селену, отруєнням CN_4 , гіпероксією, іонізуючим випромінюванням, веде до накопичення метаболітів з високою біологічною активністю. Продукти перекисного окислення ліпідів, що мають велике значення у патогенезі багатьох захворювань, інтенсивно утворюються у тому випадку, якщо інгібовані антиоксидантні системи.

Порушення депонування ліпідів. Порушення вмісту депонованого жиру проявляється підвищеною інфільтрацією його у тканинах з подальшим ожирінням або посиленням ліполізом.

Під жирової інфільтрацією розуміють тривале підвищення вмісту ліпідів у тканинах (крім жирової), коли тригліцериди не піддаються розщепленню, окисненню або виведенню.

Посилене відкладення жиру обумовлено наступними факторами:

- підвищеною енергетичною поживністю раціону, яка перевершує потреби організму.
- при підвищеній збудливості харчового центру (булімія і поліфагія),
- недостатнє м'язове навантаження (адинамія, гіподинамія);

- зменшення використання депонованих ліпідів для енергетичних процесів.
- гальмування симпатичного впливу, інгібіція активності ендокринних залоз, які декретують гормони, що сприяють ліполізу (тироксин, СТГ, ТТГ, тестостерон).
- при підвищеному викиді інсуліну, який гальмує ліполіз і ліпіди накопичуються в жирових депо;
- надмірним синтезом ліпідів з вуглеводів.

Метаболічне ожиріння зумовлене інтенсивним переходом піруват-ацетил-КоА в жирні кислоти, що стимулюється деякими гормонами, наприклад пролактином.

Ожиріння тварин поєднується з жировою інфільтрацією і жировою дистрофією печінки. Вміст жиру у сухій речовині органу може досягати 20-30% і більше, тоді як у здорових воно коливається в межах 8-12%. Порушуються всі функції печінки, зменшуються утворення і виділення жовчі. Ожиріння корів слугує фактором розвитку *кетозу*. Такі тварини хворіють частіше за особин середньої вгодованості.

Процеси ліполізу можуть і посилюватися, що спостерігають при цукровому діабеті внаслідок нестачі інсуліну, при голодуванні, емоційному стресі, гіпотермії, підвищеному фізичному навантаженні, стимуляції симпатичних волокон, що іннервують жирову тканину, при посиленому викиді мозковим шаром надниркових залоз катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін). Ліполітичний ефект підсилюють і інші гормони, такі як АКТГ, СТГ, ТТГ, тироксин, тестостерон, глюкагон.

Внаслідок цього процесу жирні вивільнені жирні кислоти, поступають у кров і забезпечують підвищену потребу м'язової та інших тканин в енергії.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

В організмі тварин вуглеводи беруть участь в різноманітних метаболічних реакціях, взаємодіючи з білками і ліпідами. Одна з головних функцій вуглеводів полягає в тому, що вони являють собою основний енергетичний субстрат для клітин усіх тканин й і, в першу чергу, нервової. Встановлено, що 67% глюкози крові споживають клітини ЦНС.

Порушення перетравлення і всмоктування вуглеводів.

Вуглеводи надходять в організм з рослинної і тваринної їжі у вигляді моно-, ди- і полісахаридів. З патологій зустрічається надлишкове і (частіше) недостатнє постачання тварин вуглеводами. Остання обставина відразу позначається на проміжному обміні речовин, так як для енергетичних цілей починають використовуватися жири і, в якійсь мірі, білки.

Недостатня забезпеченість організму вуглеводами можлива в тому випадку, коли порушені процеси перетравлення і всмоктування. Через дефіцит гліколітичних ферментів підшлункової залози и і кишкового соку (амілаза, лактаза) з організму виводяться молочний цукор і зерна крохмалю. Останній з'являється в фекальних масах (амілорея), що служить непрямом ознакою порушення порожнинного перетравлення вуглеводів. Через дефіцит лактази лактат не розщеплюється до галактози і глюкози, а всмоктується в кров і виводиться нирками (лактозурія). Її проходження через ниркові каналці обумовлює їх пошкодження. Неутилізовані цукри підсилюють в товстому кишечнику бродіння, що супроводжується метеоризмом і діареєю.

Повне розщеплення вуглеводів до цукрів в тонкому кишечнику не завжди завершується всмоктуванням. Всмоктування – енергозалежний процес. Глюкоза транспортується через мембрану ентероцита тільки за

участю фосфорилування і подальшого дефосфорилування, тому всмоктування гальмується при запальних процесах, набряку слизової оболонки кишківника, гіпоксії, блокаді фосфорилування ферментними отрутами, такими як монойодоцтова кислота, флоридзин.

Вторинна цукрова недостатність порожнинного травлення можлива при серцево-судинній патології, шоківих станах, виразкової хвороби, пухлинних процесах в органах черевної порожнини.

Зниження секреції панкреатичного і кишкового соків пов'язано з виникаючим дефіцитом пластичних і енергетичних субстратів. Від кишкових ворсинок глюкоза по системі ворітної вени надходить в печінку. Одна з важливих функцій печінки – утворення глікогену. В гепатоцитах глюкоза піддається фосфорилуванню з утворенням глюкозо-6-фосфату, який використовується для синтезу глікогену. В подальшому під впливом відповідного ферменту в міру необхідності глюкозо-6-фосфат розщеплюється з вивільненням глюкози, необхідної для підтримки рівня цукру в крові. Моносахариди плазми крові використовуються клітинами тканин для синтезу глікогену, нуклеїнових кислот, мукополісахаридів, церебросидів, протеогліканів.

Порушення синтезу глікогену (аглікогенози) можуть бути генетично зумовленими (у тварин не описані) і з'являтися в процесі онтогенезу під впливом токсинів, гіпоксії, гіповітамінозів, аліментарної недостатності. Різко знижується вміст глікогену в печінці, м'язах, нирках, що, в свою чергу, рефлекторно посилює ліполіз в жирових депо. Гіперглікемія супроводжується інфільтрацією і жировою дистрофією насамперед печінки.

Активацію розпаду, зниження вмісту глікогену в печінці, м'язах, інших органах спостерігають при підвищеній витраті енергії, що буває обумовлено стресом, посиленою м'язовою роботою, аліментарною недостатністю. Глікогеноліз посилений при гарячці, бактерійній інтоксикації, дії хімічних

речовин (ртуть, миш'як, фосфор), пухлинному рості, посиленою продукції адреналіну і глікогену.

У молодих тварин можливий дефект ферментних систем, каталізуючих розщеплення глікогену. Останній починає інтенсивно накопичуватися насамперед у печінці, м'язах, нирках, серці, тканині головного мозку. Причина глікогенозу поки не встановлена. Вважають, що хвороба генетично обумовлена, передається аутосомно-рецесивним типом.

Будь-які розлади метаболізму глікогену супроводжуються зниженням функціональної активності уражених клітин (нервових, фагоцитів, міоцитів, кардіоміоцитів, гепатоцитів, ентероцитів і ін.).

Порушення проміжного обміну вуглеводів. Для того щоб процес гліколізу і окисного фосфорилування був неперервним, до тканин повинні постійно доставлятися глюкоза і кисень. Гіпоксія, інші патологічні процеси в печінці, м'язах порушують метаболічні перетворення вуглеводів. Якщо надходження кисню знижується, то гліколіз починає переважати над фосфорилуванням. Енергозабезпечення тканини і залежна від неї функціональна активність клітин зменшуються, збільшується вміст молочної і піровиноградної кислот, розвивається лактоцидемічний ацидоз. Наприклад, якщо у клінічно здорових дійних корів вміст піровиноградної кислоти в крові становить $0,61 \pm 0,02$, а молочної – $12,4 \pm 0,57$ мг / 100 мл, то у корів з дистрофічними процесами в печінці – відповідно $1,5 \pm 0,03$ і $25,1 \pm 1,09$ мг / 100 мл.

Причиною порушення проміжного обміну вуглеводів може бути недостатнє надходження в організм тіаміну. Вітамін В₁ є коферментом карбоксилази. Зниження її активності веде до накопичення піровиноградної кислоти, появи її в крові та сечі. Піруват має виражену токсичну дію на нервові клітини. Сповільнюється передача нервового імпульсу по аксонах і дендрита, зменшується вироблення медіатора – ацетилхоліну. Тіамінова

недостатність у тварин проявляється поліневритом. Найбільш чутливі до захворювання птиця (кури, голуби) і хутрові звірі (норки).

Зміна вмісту глюкози в крові. Концентрація вуглеводів в крові підтримується нейрогуморальними механізмами. Стимулювання вентромедіальних ядер гіпоталамуса активізує симпатичну іннервацію, підвищує глікогеноліз в печінці, викликає гіперглікемію. Подразнення вентролатеральних ядер стимулює парасимпатичні нерви, гальмує глікогеноліз, знижує вміст цукру в крові. Гормональна регуляція визначається співвідношенням інсуліну і контрінсулярних гормонів – аденокортикотропного (АКТГ), соматотропного (СТГ), глюкокортикоїдів. Зміна концентрації глюкози в крові сприймається глюкорецепторами мембран β -клітин підшлункової залози.

Вміст глюкози в крові здорових дорослих тварин коливається в межах: велика рогата худоба – 2,5-3,5, коні – 3,1-5,3 свині – 2,5-4,2, собаки – 3,4-4,5, кролі – 4,2-4,8, кури – 4,5-7,8 ммоль / л.

У хворих тварин ці показники можуть істотно змінюватися за рахунок надходження вуглеводів, синтезу глікогену, інтенсивності споживання глюкози і співвідношення цих процесів.

Гіпоглікемія – зменшення вмісту глюкози в крові. До основних її причин відносять:

- недостатнє надходження вуглеводів з кормами;
- зниження гідролізу цукрів в кишківнику і уповільнення їх всмоктування;
- підвищення тонуусу парасимпатичних нервів;
- недостатнє вироблення глюкортикоїдів, соматотропного і аденокортикотропного гормонів передньою долею гіпофіза;

- підвищення секреції інсуліну, обумовлене гіперплазією острівкового апарату підшлункової залози, розвитком (у собак) ракової пухлини;
- розвиток гепатопатій (гепатит, гостра жирова дистрофія, цироз) з пригніченням глікогеноутворюючої функції;
- гіпофізарну кахексію;
- інтенсивну м'язову роботу, особливо у коней при тривалих переходах, перевезеннях вантажів;
- передозування інсуліну, що вводиться тваринам в лікувальних цілях.

Наслідки гіпоглікемії обумовлені перш за все змінами діяльності ЦНС. Глюкоза для її клітин - це основний енергетичний субстрат. При нестачі цукру виснажуються запаси макроергічних сполук, посилюються катаболічні процеси, відзначають гіпоксію структур мозку, внутрішньоклітинну гіпергідратацію. Підвищення проникності стінок судин супроводжується набряком мозку, ризиком розвитку крововиливів і тромбозу.

У жуйних тварин може розвинутиися гіпоглікемічний синдром, якій виявляється спочатку астеничним станом, утрудненістю пересування. В подальшому спостерігають занепокоєння, тремтіння, клонічні і тонічні судоми, рясну саливацію, мимовільну дефекацію і сечовипускання, задишку і тахікардію; зіниці розширені. Результатом може бути коматозний стан.

В організмі високопродуктивних корів значна кількісних глюкози використовується для синтезу молочного жиру, що створює передумови розвинення гіпоглікемії. У печінці знижується вміст глікогену, в неї в достатку надходить жир. Використання його в підвищеній кількості для енергетичних цілей приводить до кетонемії і кетонурії. В крові і сечі з'являються в надлишкових кількостях кетонів тіла (ацетооцтова, β -

оксимасляна кислота і ацетон), що характеризуються токсичними властивостями.

Гіпоглікемія має велике значення в генезі пологового парезу у корів. Нервові явища безслідно зникають після внутрішньовенної ін'єкції глюкози з хлоридом кальцію.

Компенсаторні реакції на зниження рівня цукру в крові зводяться до активації функцій симпатoadреналової системи, підвищення вмісту в крові контрінсулярних гормонів, що стимулюють процеси глікогенолізу, гліконеогенезу, ліполізу. Вільні жирні кислоти знижують утилізацію глюкози м'язовою і жировою тканинами, чим сприяють затримці глюкози в крові, вирівнюванню її рівня.

Гіперглікемія – збільшення вмісту глюкози в крові. Виділяють такі причини гіперглікемії:

- аліментарну (у моногастричних тварин) – надлишкове надходження легкозасвоюваних вуглеводів. У жуйних відбувається бродіння вуглеводів (клітковини), летючі жирні кислоти (оцтова, пропіонова) беруть участь в синтезі глікогену;
- нейрогенну: емоційний стрес, больові подразнення. Органічні ураження центральних відділів нервової системи (пухлини, крововиливи). Активується симпатoadреналова система, підвищується секреція катехоламінів, стимулюється глікогеноліз;
- підвищений синтез контрінсулярних гормонів передньою долею гіпофіза (АКТГ, СТГ) і корою наднирників. Надлишкова секреція СТГ супроводжується стимуляцією ліполізу, чим обмежується використання глюкози м'язами. АКТГ підтримує високий рівень глюкокортикоїдів, які індукують синтез ферментів гліконеогенеза з амінокислот;
- абсолютну недостатність інсуліну внаслідок зниження його синтезу або секреції. До етіологічних факторів відносять дефіцит вихідних амінокислот, інгібування переходу проінсуліну в інсулін,

утворення аутоантитіл до β -клітин острівкового апарату підшлункової залози;

- відносну недостатність інсуліну, обумовлену його підвищеною інактивацією інсуліназою печінки, нирок, м'язів, а також зниженням чутливості рецепторних утворень жирової і м'язової тканини.

Гіперглікемію виявляють у тварин, хворих на цукровий діабет, нефрит, цироз печінки; при хворобі Ауескі, міоглобінурії (у коней), атонії передшлунків (у жуйних).

Гіперглікемічний синдром проявляється різко підвищеним апетитом (булімія) і надлишковим прийомом корму (поліфагія), спрагою (полідипсія), загальною млявістю, виснаженням, рясним діурезом (поліурія) і виділенням глюкози з сечею (глюкозурія).

Цукровий діабет. Це хронічне захворювання, обумовлене абсолютною або відносною недостатністю гормону острівкового апарату підшлункової залози – інсуліну. Супроводжується порушенням обміну речовин, гіперглікемією і глюकोзурією. На цукровий діабет хворіють собаки, коні, свині, рідко – велика рогата худоба.

Основною причиною захворювання вважають порушення функцій панкреатичних острівців (острівців Лангерганса), які синтезують інсулін.

Інсулінозалежний діабет (I типу) пов'язаний зі зменшенням синтезу гормону.

При інсуліннезалежному діабеті (II типу) знижена чутливість рецепторів клітин до інсуліну. Сприяють захворюванню спадкова схильність, ожиріння, ендокринопатії, тривалий емоційний стрес, тривале споживання надлишкової кількості вуглеводних кормів, що

супроводжується виснаженням інсулярного апарату підшлункової залози, попередні інфекційні (вірусні) захворювання.

Ведучою ланкою в патогенезі вважають втрату здатності клітин тканин використовувати глюкозу, пригнічення фосфорилування глюкози у зв'язку з тим, що знижена активність глюкокінази; загальмування синтезу глікогену в печінці і м'язах в результаті інгібіції глікогенсинтетази; пригнічення окисного фосфорилування, переважання анаеробного гліколізу, що супроводжується лактоцидемією.

Переважання глюкокортикоїдів стимулює *глюконеогенез* – утворення глюкози з неуглеводних компонентів – глікогенних амінокислот, жирів, молочної, піровиноградної кислот. Інгібований перехід вуглеводів в жир. Якщо у здорових тварин 30 % глюкози, що надходить в організм, трансформується в ліпіди, то у діабетиків – тільки 3 %. Щоб задовольнити потребу в енергії, організм починає інтенсивно використовувати жир. Підвищується вміст останнього в печінці. Окиснення жирних речовин не завершується утворенням кінцевих продуктів (H_2O і CO_2), в печінці і крові накопичуються проміжні продукти обміну – кетонів тіла. Розвиваються метаболічний ацидоз, кетонемія.

Глюкоза шляхом неферментних процесів формує комплекси з білками плазми і тканин – глюколізовані протеїни. Зміна структури білків базальної мембрани і клітин ендотелію стимулює утворення аутоантитіл. Розвивається мікроангіопатія, в тому числі тромбоз судин мікроциркуляторного русла. Знижується активність регенераційних процесів.

У хворих тварин підвищений розпад білка, пригнічений його синтез. Амінокислоти трансформуються в вуглеводи, розвивається *диспротеїнемія* з переважанням глобулінів. Посилений розпад білка супроводжується *продукційною гіперазотемією*: в крові накопичуються аміак, сечовина, інші

продукти залишкового азоту. Розвивається вторинний імунодефіцит, резистентність ослаблена.

При гіперглікемії в сечі з'являється велика кількість цукру (глюкозурія). У сечі хворих коней концентрація глюкози коливається в межах 3-8, у собак – 4-10, у свиней зростає до 6 г/100 мл. З кожним грамом глюкози виділяється 20-40 мл рідини. Виникає поліурія, кількість сечі збільшується в 3 рази і більше, сечовипускання прискорене. Вміст глюкози в крові хворих тварин досягає 200-300 мг/100 мл.

Якщо концентрація глюкози в крові зростає до 19-22 ммоль/л і вище, а кетонемія досягає 8 ммоль/л і більше, це супроводжується важким станом, який може завершитися гіперглікемічною комою. У хворої тварини відзначають сонливість, швидку стомлюваність, пригнічений апетит, сильну спрагу, поліурію, дихання типу Куссмауля. У коматозному стані тварина приймає бічне положення, не реагує на оточення, температура його тіла знижується. Без відповідного лікування може наступити смерть.

Література

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях та відповідях. 6-те вид. оновлене та доповнене) / О. В. Атаман. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 568с.
2. Мазуркевич А. И. Патофізіологія тварин : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / Мазуркевич А. И., Тарасевич В. Л., Клугі Дж.– К: Вища школа, 2000. – 351с.
3. Мазуркевич А.Й. Патофізіологія тварин. Практикум. / А.Й. Мазуркевич, В.Б. Данілов, Н.В. Куц – К.: Мета, 2003. – 176 с., іл.
4. Патофізіологія: підручник (ВНЗ III-IV р. а.) / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, М.В. Кришталь та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталь. – 6-е вид., переробл. і допов. Київ: «Медицина», 2017.- 736 с.
5. Pathomorphology: textbook / I.V. Sorokina, V.D. Markovskiy, D.I. Halata et al. – 2nd edition. – Київ: «Медицина», 2020. – 328 с.
6. Pathophysiology: textbook / N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev, N.N. Zayko et al. – 2nd edition.- Київ: «Медицина», 2018.- 656 с.
7. Основи патології за Роббінсом / Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер: К. «Медицина», 2020. –532 с.
8. Рикало Н.А. Типові патологічні процеси. Навчальний посібник / Н.А. Рикало. – Вінниця, 2015. – 150 с.
9. Online textbook on Veterinary Clinical Pathology [<http://eclinpath.com/>]
10. Canine and Feline Respiratory Medicine, 2nd Edition <https://vetbooks.ir/canine-and-feline-respiratory-medicine-2nd-edition/>
11. Hypertension in the Dog and Cat [<https://vetbooks.ir/hypertension-in-the-dog-and-cat/>]
12. Diseases of Poultry: 14th Edition [<https://vetbooks.ir/diseases-of-poultry-14th-edition/>]
13. Huether Sue E. Understanding Pathophysiology 7th Edition / Sue E.Huether, McCance Kathryn L. Mosby, 2020. – 1116 с.
14. Онкологія / Г.В. Бондар, А.І. Шевченко, І.Й. Галайчук, Ю.В. Думанський та ін. : підручник. – 2-е видання: К. «Медицина», 2019, 520 с.
15. Онкологія : підручник / [А. І. Шевченко, О. П. Колеснік, Н. Ф. Шевченко та ін.] ; за ред. А. І. Шевченка. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 488 с.
16. Посібник до практичних занять з патологічної фізіології /За ред. Ю.В.Биць, Л.Я.Данилової. – К.: Здоров'я., 2001.
17. Невідкладні стани / Регеда М.С., Трутяк І.Р., Гайдучок І.Г. та ін.; за редакцією доктора медичних наук Регеди М.С. – Львів, 2001. – 847 с.

18. Кришталь М. В., Гоженко А. І., Сірман В. М. Патофізіологія нирок : навч. посіб. / М. В. Кришталь, А. І. Гоженко, В. М. Сірман. – Одеса : Фенікс, 2020. – 144 с.
19. Костенко В.О. Патофізіологія системи крові /В. О. Костенко, О. Є. Акімов, А. М. Єлінська, І. О. Ковальова : Навчальний посібник – Львів, 2022. – 164 с.
20. Атаман О.В. Патофізіологія: в 2 т. Т1. Загальна патологія / О.В. Атаман : підручник для студ. ВНЗ 3-тє видання. – Вінниця: «Нова книга», 2006. – 584с.
21. Атаман О.В. Патофізіологія: в 2 т. Т2. Т. 2. Патофізіологія органів і систем / О.В. Атаман : підручник для студ. ВНЗ 3-тє видання. – Вінниця: «Нова книга», 2019. – 448 с.
22. Петрух Л. Кінцеві греко-латинські терміноелементи в «Українсько-латинсько-англійському медичному енциклопедичному словнику» / Л. Петрух, І. Головка, М. Джура, Р. Перхач // Проблеми української термінології : зб. наук. праць XI міжн. конф. – Л., 2010. – С. 66–71.
23. Великий тлумачний словник сучасної української мови / Уклад. і гол. ред. В'ячеслав Бусел. – К. : Ірпінь : Перун, 2001. – 1440 с.
24. Boden E., Andrews A. Black's Student Veterinary Dictionary / E. Boden, A. Andrews. – Bloomsbury Publishing Plc. – London, 2017. – 984 с.
25. Литвиненко Н.П., Місник Н.В. Тлумачний словник медичних термінів / Н.П. Литвиненко, Н.В. Місник. – К.: Перун, 2018. – 848 с.
26. Encyclopedia, Science News & Research Reviews <https://academic-accelerator.com/encyclopedia/medical-dictionary> (дата звернення: 21.06.2023, 30.07.2023, 24.10.2023).