

## *Лекція 1*

### **ВСТУП ДО КУРСУ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ**

- 1. Предмет і завдання патологічної фізіології.**
- 2. Зв'язок патологічної фізіології з іншими медичними науками, її значення для клініки.**
- 3. Експеримент як основний метод патологічної фізіології.**
- 4. Нарис розвитку патологічної фізіології**

**1. Патологічна фізіологія** – це наука, що вивчає життєдіяльність хворого організму. Програма медичної освіти побудована так, що спочатку вивчаються предмети, які розглядають структуру і функції нормального організму (нормальна анатомія, гістологія, біохімія, нормальна фізіологія), потім – предмети, завдання яких – дати студенту відомості про структуру і функції хворого організму і тим самим підвести його безпосередньо до клініки. Таке завдання виконують **патологічна анатомія** і **патологічна фізіологія**.

Патологічна фізіологія вивчає основні **закономірності виникнення, розвитку і кінця хвороби**. Сьогодні налічується близько тисячі нозологічних форм хвороб. Практичний лікар прагне визначити хворобу, відрізнивши її від іншої, тобто поставити правильний діагноз і призначити раціональне лікування. Патофізіолог абстрагується від частковостей, намагаючись знайти те загальне, що характеризує великі групи хвороб або навіть хворобу взагалі. Кінцевою метою патологічної фізіології є розкриття законів, за якими розвивається хвороба.

Курс патологічної фізіології поділяється на три частини. Перша частина – **нозологія**, або **загальне вчення про хворобу**. Під час аналізу хвороби лікар має дати відповідь на два запитання: чому виникла хвороба? який механізм її розвитку? Обидва питання (етіологія і патогенез) є головними в патологічній фізіології. Вирішення їх передбачає аналіз складних взаємозв'язків між середовищем і організмом. Середовище розглядається як джерело різних, у тому числі й патогенних, впливів, а організм – як біологічна система з різними рівнями регуляції, з його спадковістю й реактивністю.

Друга частина – **типові патологічні процеси** – містить дані про процеси, що лежать в основі багатьох захворювань: про запалення, пухлини, гарячку, гіпоксію, типові порушення обміну речовин, голодування.

Третя частина – **спеціальна патологічна фізіологія**. Тут ідеться про порушення насамперед в окремих органах або системах: кровообігу, дихання, ендокринній, нервовій та ін. І хоч ця частина називається **спеціальною патологічною фізіологією**, тут знов-таки головними є загально-патологічні аспекти. Наприклад, розглядаючи патологію нирок, патофізіолог прагне

з'ясувати загальні закономірності порушень їхніх функцій, компенсаторні можливості організму.

2. Патологічна фізіологія опирається на ті науки, що передують їй, і на ті відомості, які дають нормальна фізіологія і біохімія. Особливо багато спільного у патологічній фізіології з нормальною фізіологією (патологічну фізіологію іноді називають фізіологією хворого організму). І та й друга прагнуть відкрити закони, за якими живе й функціонує організм. Ці закони мають величезне значення для розуміння хвороби. Однак було б помилковим думати, що хвороба є лише якоюсь іншою комбінацією нормальних процесів. Патологічний процес призводить до якісно нового стану організму. Звідси і відмінність патологічної фізіології від нормальної, і основне завдання патологічної фізіології – **вивчення всіх різноманітних проявів хвороби для того, щоб відкрити закони, за якими вона розвивається.**

Патологічна фізіологія якнайтісніше пов'язана з патологічною анатомією. Понад сто років тому вони становили одну науку. Поділ її був зумовлений тим, що самого морфологічного аналізу для розуміння динаміки патологічного процесу було недостатньо. Функціональні зміни тісно пов'язані з морфологічними, проте між ними не завжди спостерігається сувора відповідність. Це відбувається, зокрема, тому, що кожен орган має компенсаторні можливості і його функція при змінній структурі може бути не порушеною. Тому деякі питання клініки не могли бути розв'язані при розтині трупа з наступним мікроскопічним дослідженням секційного матеріалу. Таку можливість надавало лише спостереження за розвитком патологічного процесу в живому організмі, передусім в експерименті. Широке використання **експерименту** і є тим, що в основному **відрізняє** патологічну фізіологію від патологічної анатомії.

Патологічна фізіологія пов'язана з клінічними науками. Кінцева мета у них єдина. І клінічні науки, і патологічна фізіологія вивчають хворобу для того, щоб ефективно запобігти їй і лікувати хворих. Проте найближчі завдання, а також методи та об'єкти їх різні. Об'єктом вивчення клінічних наук є хвора людина з конкретними проявами хвороби. Наприклад, клініка внутрішніх хвороб вивчає причини виникнення, симптоми, особливості перебігу, методи лікування і прогноз таких захворювань, як хронічний гломерулонефрит або системний червоний вовчак. Неврологічна клініка в тих самих напрямках вивчає енцефаломієліт, що розвивається, наприклад, після антирабічного щеплення. Клініка хвороб очей здавна стикається з тим, що коли травмоване одне око, то з часом може захворіти друге, інтактне. Все це – різні захворювання з різними симптомами, локалізацією, прогнозом. Та водночас між ними є щось спільне. Виявляється, всі ці захворювання мають **спільний імунний механізм**. У розкритті цієї закономірності велика заслуга належить патологічній фізіології.

Клінічні дисципліни вивчають конкретні форми прояву доброякісних і злоякісних пухлин. Щоб поставити діагноз раку шлунка, саркоми стегна, міоми матки, треба знати, чим вони відрізняються одне від одного. Перебіг і прогноз їх різні. Однак поглиблене розуміння цих хвороб вимагає розкриття

того спільного, що їх об'єднує: як нормальна клітина перетворюється на пухлинну, як змінюється її спадковість, звідки бере вона енергію для свого розмноження, які ланки її метаболізму найчутливіші до впливу лікарських засобів тощо. Все це – сфера патологічної фізіології.

Отже, **патологічна фізіологія** відносно спеціальних клінічних дисциплін – це наука, що вивчає процеси, спільні для всіх хвороб або для великих груп їх.

Зрозуміло, що клінічні науки і самостійно можуть дістати важливі дані про суть хвороби, механізми її розвитку, особливо тепер, коли вони мають методики тонких біохімічних і фізіологічних досліджень. І все-таки клініка потребує фундаментальних відомостей про хвороби і закони розвитку їх. Ці відомості вона може дістати від патологічної фізіології, що має метод, якого немає і не може бути в клініці, – **метод патофізіологічного експерименту на тваринах**.

3. Об'єктом вивчення патологічної фізіології є **хвороба**, методом — **патофізіологічний експеримент**. Експериментом користуються багато які науки (нормальна фізіологія, фармакологія та ін.). Суть експерименту патологічної фізіології в тому, щоб викликати хворобу у тварини, вивчити її і добути дані перенести в клініку. Іноді, як заперечення цьому, посиляються на те, що дослідями на тваринах неможливо розкрити суть хвороб людини. Справді, на тваринах неможливо створити повну модель хвороб людини. Тоді треба ставити експеримент на людині. І такий експеримент, звичайно, не тільки можна, а й треба ставити, але за умови, що він не зашкодить людині. Зрозуміло, як це обмежує можливості дослідника. При цьому він стає швидше не дослідником, а спостерігачем.

Хвороба людини настільки складна, а механізми її іноді приховані так глибоко, що розкрити їх важко або навіть неможливо, незважаючи на застосування найсучасніших засобів експериментального дослідження. Експериментальна модель хвороби завжди простіша за хворобу людини. Це свідоме спрощення дає змогу експериментаторові розкласти хворобу на основні елементи для того, щоб надалі реконструювати її стосовно людини. Таке спрощення є не мінусом, а плюсом на певному етапі наукового аналізу. Доказів цього багато, та до найпереконливіших, мабуть, можна віднести досліди І. І. Мечникова при вивченні запалення, коли не на людині, не на кролі, а на прозорій особині морської зірки він відкрив явище фагоцитозу. В дослідях не на людині, а на мишах добуто фундаментальні дані про рак, а на собаках – важливі відомості про цукровий діабет. Тепер технічні засоби дають змогу проводити експерименти на окремих клітинах і навіть на частинах їх.

Експерименти поділяють на **гострі** й **хронічні**, залежно від мети, яку ставить перед собою дослідник. Для вивчення наслідків втрати крові потрібен гострий дослід. Прищеплюваність пухлини можна дослідити лише в хронічному експерименті.

Для вивчення патологічних процесів застосовують такі основні експериментальні методики.

**Методика вилучення** полягає у видаленні того чи іншого органа хірургічним шляхом або фармакологічними засобами, великими дозами специфічних антитіл та ін. Ця методика застосовується давно і є особливо інформативною при вивченні ендокринних порушень. Саме видалення підшлункової залози дало змогу встановити, що цукровий діабет пов'язаний з гіпофункцією її острівцевого апарату. Видаленням одного з парних органів (наприклад, нирки) були визначені компенсаторні і пластичні можливості органа, що залишився. Методика вилучення широко застосовується при вивченні патології нервової системи. Так, Ф. Мажанді розробив спосіб відтворення рухових і чутливих порушень перерізуванням передніх або задніх корінців спинного мозку.

**Методику подразнення** застосовують тоді, коли треба змінити функції того чи іншого органа. Так, О. П. Вальтер, подразнюючи симпатичні нерви в експерименті, виявив звуження артерій, що стало підставою для подальшого вивчення патогенезу спонтанної гангрені в людини.

**Введення в організм різних речовин** (гормонів, ферментів та їх інгібіторів, антигенів тощо) також широко застосовують у патологічній фізіології. Експерименти в галузі пересадки органів і тканин мають велике значення для хірургії.

**Методика ізольованих органів і тканинних культур.** Патолофізіологи давно використовують цю методику, оскільки вона дає важливу інформацію про суть патологічних процесів. Наприклад, клітинна теорія анафілаксії опирається на дослідження, в яких було показано, що анафілактичну реакцію можна спричинити і на ізольованій кишці, коли подіяти на неї антигеном, яким була сенсibilізована тварина.

Немає потреби далі перелічувати спеціальні методики, які застосовує патолофізіолог у своїй роботі, однак слід сказати про ті положення, які мають загальне методологічне значення. Відносно цього важливу роль відіграє **порівняльний, або еволюційний метод**. Патологічний процес, яким його спостерігаємо у людини і тварин, є результатом формування відповідних реакцій в еволюції тваринного світу. Такі патологічні процеси, як запалення, гарячка, виникали й ускладнювались в еволюції у зв'язку з ускладненням і вдосконаленням захисних і пристосувальних реакцій організмів на мінливі умови життя. Тому правильний науковий аналіз реакцій людини на патогенний вплив вимагає якомога повнішого знання шляхів і форм їх становлення. А це можливо лише при використанні історичного методу – **методу порівняльної патології**. Виняткове значення цього методу показав І. І. Мечников на прикладі вивчення запалення і несприйнятливості до інфекційних хвороб.

Як і будь-який експеримент, патолофізіологічний дослід складається з **чотирьох етапів**.

**1. Підготовка питання,** на яке експериментатор хоче одержати відповідь. Кожному експерименту має передувати **гіпотеза**. Не можна проводити дослідження, сподіваючись на те, що може вийти щось цікаве.

**2. Вибір спеціальної методики,** яка найбільше відповідає поставленому завданню, і забезпечення належного контролю. Контролем може бути **“пустий” дослід**, який ставиться паралельно з основним. Наприклад, одній тварині вводять гістамін, а другій – ізотонічний розчин натрію хлориду. Якщо йдеться про експеримент на людях, то для вилучення психотерапевтичного ефекту одному вводять лікарський засіб, а другому — індіферентну речовину, причому про це не знає не тільки досліджувана людина, а й обслуговуючий персонал. Така індіферентна речовина, яку вводять як контроль при клінічному дослідженні лікарських засобів, називається **плацебо**. Важливо, щоб під час проведення дослідів не було ніяких суб'єктивних факторів, які незалежно від волі експериментатора можуть позначитись на результатах.

**3. Планування експерименту.** Дослід лише тоді дасть відповідь на поставлене запитання, коли він правильно запланований. Насамперед слід мати на увазі, що живий об'єкт відрізняється від об'єктів, з якими мають справу точні науки. Організм складається з органів, органи – з клітин, клітини – із субклітинних структур (ядер, мітохондрій, рибосом), які є ансамблями молекулярних систем. Кожна така система – це окрема функціонуюча одиниця, яка складається із систем нижчого порядку і водночас входить до складу систем вищого порядку. Так в організмі формуються складні динамічні взаємовідношення регуляції і підпорядкування.

Така складна система може неадекватно реагувати на вплив стандартного подразника. Крім того, така біологічна система є **відкритою** і ніяк не може бути захищена від випадкових впливів середовища, які можуть внести викривлення в результати експерименту. Слід також мати на увазі, що однакові на перший погляд тварини різняться між собою спадковими ознаками й індивідуальним розвитком. Тому експериментатор часто дістає відповідь, перекручену внаслідок впливу додаткових, випадкових факторів. Закономірність має пробитись крізь безліч випадковостей. Розуміючи це, вчені стали не тільки враховувати випадковості, а й наперед планувати їх. При цьому використовується математичний апарат теорії випадковостей. Щоб внести в експеримент випадковість як необхідний елемент, застосовують спеціальний прийом – **рандомізацію** (англ. випадок). Є також інші методи планування, які дають змогу проводити дослід у мінливих умовах або досліджувати одночасну дію багатьох факторів.

**4. Обробка добутих даних.** Після закінчення експерименту на тварині дослідження триває: оцінюються результати реєстрації життєвих функцій організму, проводяться морфологічні, біохімічні та інші дослідження тканин, взятих за життя і після загибелі тварини. Весь цифровий матеріал піддається статистичній обробці, щоб визначити середні величини, відхилення від середніх, відмінності між середніми величинами і їх вірогідність.

**4.** Патологічна фізіологія як самостійна наука виникла 125 років тому. Потребу відокремлення науки, яка б вивчала загальні закономірності виникнення, розвитку й наслідків хвороби за допомогою

експериментального методу, прогресивні вчені розуміли вже давно, однак лише в 1869 р. відповідно до університетського статуту 1863 р. було створено нову кафедру загальної патології (згодом – патологічної фізіології). Минуло кілька років, перш ніж нові кафедри в університетах повною мірою розгорнули свою роботу і стали відігравати важливу роль у медичній науці і в підготовці лікарів.

В Україні найстаріша кафедра – кафедра медичного факультету Київського університету. З часу організації (1869) до 1887 р. її очолював проф. Н. А. Хржонцевський – вихованець Казанського університету, широко відомий своїми експериментальними науковими дослідженнями з використанням методу фізіологічних ін'єкцій вітальних барвників, який отримав високу оцінку Р. Вірхова.

За допомогою цього методу було вирішено спірне питання про наявність епітелію в легневих альвеолах, проведено, фундаментальні дослідження мікроскопічної будови нирок, печінки, селезінки, лімфатичних судин як у нормі, так і при патології. До числа пріоритетних слід віднести роботу Н. А. Хржонцевського “Про вазомоторні нерви”.

В 1888-1900 рр. керівництво кафедрою здійснював проф. В. В. Підвисоцький – випускник Київського університету. Його по праву вважають основоположником української школи патофізіології. Безпосередніми учнями В.В. Підвисоцького були два майбутніх президенти АН України Д. К. Заболотний і О.О. Богомолець, такі відомі згодом патологи, як О. В. Леонтович, Л. О. Тарасевич, І. Г. Савченко, Є. М. Щастний, А. Ф. Маньковський, В. І. Таранухін та інші вчені. В. В. Підвисоцький був ученим широких наукових інтересів. На кафедрі вивчались питання етіології пухлин, інфекційної патології та епідеміології, механізмів регенерації тканин, реактивності організму, імунітету, ендокринології та ін. Класичними залишаються роботи В. В. Підвисоцького з питань регенерації печінки, нирок, слинних залоз.

В лабораторії В. В. Підвисоцького панувала особлива атмосфера самовідданого служіння науці. Зокрема Д. К. Заболотний, І. Г. Савченко і студент П. І. Статкевич провели героїчний дослід самозараження живою культурою холерного вібріона після попередньої імунізації вакциною з убитих мікробів. Цим дослідом уперше у світі було доведено, що пероральне введення холерної вакцини запобігає захворюванню людини на холеру.

Різнобічність наукових інтересів і талант В. В. Підвисоцького як лектора позначились на його підручнику «Основы общей и экспериментальной патологии» (1891), який був перевиданий кількома іноземними мовами. Це був один з кращих підручників з загальної патології кінця XIX – початку XX ст.

У 1900 р. В. В. Підвисоцький був обраний деканом медичного факультету Новоросійського університету (м. Одеса). За його участю були споруджені чудові корпуси й розпочаті заняття на новому факультеті, в тому числі і на кафедрі загальної патології, яку він очолив. В 1905 р. В. В. Підвисоцький був

призначений директором Інституту експериментальної медицини і переїхав до Петербурга, де працював до кінця життя.

Після В. В. Підвисоцького на посаду завідуючого кафедрою був обраний і працював до 1922 р. проф. В. К. Ліндеман, учень відомого вченого О. Б. Фохта (основоположника московської школи патофізіологів), який займався, зокрема, проблемами спеціальної патофізіології.

Широко відомі його експериментальні праці з проблем емболії малого кола кровообігу і особливо експериментальна модель нефроцитотоксичного гломерулонефриту (1901), розроблена під безпосереднім керівництвом І. І. Мечникова.

З 1931 по 1986 р. кафедрою керували безпосередні учні О. О. Богомольця – чл.-кор. АН України Є. О. Татарinov (1931-1950 рр.), академік АН України В. П. Комісаренко (1950-1954 рр.), академік АМН СРСР М. М. Сиротинін (1955-1961 рр.), чл.-кор. АМН СРСР М. Н. Зайко (1961-1986 рр.). Усі вони розробляли окремі напрями наукової спадщини О. О. Богомольця: Є. О. Татарinov – роль сполучної тканини в реактивності організму, проф. В. П. Комісаренко – патофізіологічні проблеми ендокринології, проф. М. М. Сиротинін – проблеми алергії, імунітету, гіпоксії, гіпотермії, медико-біологічні аспекти космічного польоту тощо. Основний напрямок наукової діяльності проф. М. Н. Зайка – проблема нервової трофіки, нейрогенних дистрофій та проникності судинної стінки. За редакцією проф. М. Н. Зайка в 1977 р. був виданий третій в історії кафедри підручник з патологічної фізіології.

Таким чином, якщо на початковому етапі існування київської кафедри загальної патології (патологічної фізіології) біля її витоків як засновники стояли такі видатні патологи, як Н. А. Хржонцевський і В. В. Підвисоцький, то пізніше стан її значною мірою визначався особистим внеском О. О. Богомольця і роботами його учнів.

О. О. Богомолець – один із найбільш видатних патологів першої половини ХХ ст., а його наукова школа – могутня гілка української школи патофізіологів.

О. О. Богомолець (1881-1946) народився в Києві, в Лук'янівській тюрмі, де перебувала його мати С. М. Богомолець, засуджена у справі Південно-російського робітничого союзу. За вироком суду С. М. Богомолець була заслана до Сибіру, де й померла, а хлопчик виховувався в сім'ї діда. Медичну освіту О. О. Богомолець здобув у Новоросійському університеті. Ще будучи студентом, він під керівництвом В. В. Підвисоцького виконав дві наукові роботи, а в 1909 р. захистив докторську дисертацію з патології надниркових залоз. Захист відбувся у Військово-медичній академії (С.-Петербург). Одним з його опонентів був І. П. Павлов.

О. О. Богомолець пройшов блискучий шлях самостійної роботи. У 29 років він став професором Саратовського університету, а в 1924-1930 рр. керував кафедрою патологічної фізіології 2-го Московського медичного інституту. Його таланти як ученого й організатора особливо яскраво виявилися

після повернення до Києва, коли він був обраний президентом Академії наук України.

О. О. Богомолець зі своїми учнями зробив дуже багато в різних галузях патологічної фізіології (ендокринна патологія, ріст пухлин, переливання крові, старіння), однак найбільших зусиль він доклав у вивчення фізіологічної системи сполучної тканини. Він довів, що ця система не тільки “з'єднує” клітини, тканини, органи, а й відіграє величезну роль у їх функції. Від стану сполучної тканини значною мірою залежить стійкість організму проти інфекційних захворювань, злоякісних пухлин. Звідси прагнення О. О. Богомольця знайти спосіб активації системи сполучної тканини. Цього він досяг за допомогою антисполучнотканинної сироватки, яка в малих дозах стимулює цю систему, підвищуючи резистентність організму.

О. О. Богомолець залишив після себе чудову спадщину – Інститут фізіології АН України в Києві, який носить його ім'я. Учні О. О. Богомольця стали організаторами та керівниками самостійних науково-дослідних інститутів геронтології (акад. М. М. Горєв), ендокринології та обміну речовин (акад. В. П. Комісаренко), проблем онкології (акад. Р. Є. Кавецький), Ельбруської біологічної станції (акад. М. М. Сиротинін). Сьогодні вже їх учні та послідовники продовжують розробляти на сучасному рівні основні напрями наукової спадщини О. О. Богомольця.

Після 1918 р. в Україні створюються нові медичні інститути, відкриваються нові кафедри патологічної фізіології. Зокрема, в 1920 р. – у Кримському медичному інституті (організатор кафедри проф. О. В. Репрьов); в 1936 р. – у Вінницькому медичному інституті (організатор кафедри – проф. М. М. Смик); в 1946 р. – в Чернівецькому медичному інституті (кафедру очолив проф. І. Г. Федоров); в 1948 р. – в Івано-Франківському медичному інституті (перший завідуючий проф. М. М. Смик); у 1957 р. – в Тернопільському медичному інституті (кафедру організував і протягом 20 років очолював проф. Е. Н. Бергер, учень Д. О. Альперна).

Цей короткий нарис історії української патологічної фізіології, особливо на початковому етапі виникнення і становлення її як навчальної дисципліни і науки, був би неповним без розкриття її природних зв'язків з іншими визнаними патофізіологічними школами – в першу чергу петербурзькою і московською. Що ці зв'язки трьох наукових шкіл, які виникли майже одночасно, були плідними, свідчить постійний взаємообмін найбільш видатними їх представниками. Природно, що таким чином відбувалось і взаємозбагачення наукових напрямів.

На сучасному етапі дуже важливим є створення у 1991 р. на установчому міжнародному конгресі патофізіологів Міжнародного товариства патофізіологів із штаб-квартирою у Москві (президентом обрано акад. Г. М. Крижанівського) та видання в Японії (Кіото) окремого наукового журналу з проблем патологічної фізіології.

Це дозволить об'єднати і зосередити зусилля патофізіологів різних країн світу на сучасних наукових проблемах в галузі патологічної фізіології.



## Лекція 2

### РОЛЬ СПАДКОВOSTІ І КОНСТИТУЦІЇ В ПАТОЛОГІЇ

1. *Причини спадкових захворювань та їх види (мутації, мутагенні фактори, хромосомні аберації тощо).*
2. *Спадкова схильність до різних захворювань.*
3. *Роль конституції людини в патології.*
4. *Спадкові захворювання по домінантному та рецесивному типах.*
5. *Діагностика спадкових захворювань.*

1. У міру того як удосконалюються методи лікування і профілактики інфекційних хвороб, структура захворюваності населення змінюється і на перший план виступають хвороби, в яких провідну роль відіграють генетичні фактори. Центальною ланкою патогенезу таких хвороб є **мутація**.

Стійка стрибкоподібна зміна у спадковому апараті клітини, не пов'язана із звичайною рекомбінацією генетичного матеріалу, називається **мутацією**.

Залежно від розмірів ушкодження генетичного апарату розрізняють **генну** й **хромосомну мутацію**.

**Генна мутація** зумовлена зміною хімічної будови гена, а саме специфічної послідовності пуринових і піримідинових основ у молекулі ДНК. Структурні зміни молекули ДНК полягають у розриві ланцюгів, утворенні димерів, появі поперечних зшивок. Мутація може стосуватися як структурних, так і регуляторних генів.

**Хромосомна мутація** – це зміна кількості хромосом або порушення їхньої структури. Хромосомна нитка може розриватися в одному або кількох місцях, її сегменти можуть втрачатися чи з'єднуватися у неправильному порядку. Випадіння ділянки хромосоми називають **делецією**, поворот на  $180^\circ$  – **інверсією**, обмін сегментами між хромосомами – **транслокацією**. Частіше спостерігається зміна кількості хромосом. Це результат неправильного розподілу – нерозходження гомологічних хромосом у мейозі або сестринських хроматид у мітозі.

Мутація відбувається як у **соматичних**, так і в **статевих** клітинах. Якщо мутація сталася в соматичній клітині, то наслідки пов'язані лише з даним організмом. З його загибеллю зникають сліди мутації. Коли мутація відбулася у статевій клітині і ця клітина була запліднена, то наслідки мутації позначаються на долі потомства.

Мутантні гени можуть бути домінантними і рецесивними. **Домінантний** мутантний ген виявляє себе в будь-якому випадку, а **рецесивний** – лише в гомозиготному стані.

Мутація може бути **корисною** і **шкідливою**, а остання – **смертельною** і **несмертельною** для свого носія. Крім того, розрізняють мутацію **спонтанну** й **індуковану**. Частота спонтанних мутацій невелика. Індукована мутація

виникає частіше, особливо під впливом патогенних факторів зовнішнього середовища.

Фактори, які спричиняють мутацію, – **мутагени** – поділяють на **фізичні**, **хімічні** та **біологічні**. Серед **фізичних мутагенів** найважливішим є іонізуюче випромінювання. Іноді мутацію зумовлює опромінення в такій мінімальній дозі, яка не спричинює променевого ураження організму, але потомству опроміненого загрожує розвиток хвороби.

До **хімічних мутагенів** належать цитостатичні засоби, особливо інгібітори синтезу ДНК, алкілюючі сполуки, аналоги пуринових і піримідинових основ, деякі антибіотики, вільні радикали.

До **біологічних мутагенів** належать віруси. Вони можуть уражувати як соматичні, так і статеві клітини. Наприклад, у жінок, що переохворіли на краснуху або вірусний гепатит, можливі спонтанні аборти, а в клітинах плода виявляються хромосомні аберації. У потомства цих жінок частіше спостерігаються хромосомні хвороби.

**Наслідки.** Мутація не завжди призводить до змін в організмі. Не кожна заміна азотистої основи в молекулі ДНК зумовлює помилку при редуплікації ДНК. В клітинах існує **ферментна система репарації ушкодженої ДНК**. Не всяке заміщення амінокислот у молекулі білків призводить до порушення її конформації. Більшість мутацій не мають наслідків для організму, оскільки лише 5 % усіх генів функціонує, а решта зарепресована.

Шкідлива мутація спричинює розвиток хвороби, може призвести до дефіциту важливого білка або синтезу його аномальної форми з наступними біохімічними, структурними і функціональними порушеннями.

На відміну від генних, хромосомні мутації торкаються значно більшого обсягу спадкового матеріалу. Делеція або транслокація різко змінює генний баланс хромосоми. «Передозування» спадкового матеріалу є не менш небезпечним, ніж його втрата.

Якщо мутація не летальна, то важливо встановити, чи збережена здатність носія відтворювати потомство. Коли ця здатність збережена, то дефект успадковуватиметься. Наслідки мутації залежатимуть також від того, домінантним чи рецесивним є мутантний ген. **Домінантні гени** більше контролюються відбором (шкідливі видаляються). **Рецесивні патологічні гени** виявляються лише тоді, коли перебувають у гомозиготному стані. В гетерозиготному стані в популяції нагромаджується велика кількість патологічних генів (гетерозиготне носійство). Встановлено, що більшість людей, а можливо і всі, несуть кілька патологічних рецесивних генів у гетерозиготному стані.

Прояв патологічного гена визначається такими його властивостями, як **пенетрантність** та **експресивність**. **Пенетрантність** – це вірогідність фенотипового прояву гена, яка виражається в процентах ("відношення кількості хворих до кількості носіїв відповідного гена). **Експресивність** – ступінь клінічного прояву гена. Пенетрантність та експресивність генів залежать від ендогенних і екзогенних факторів. Наприклад, якщо для прояву гемофілії вирішальне значення має порушення в геномі, то виникнення

цукрового діабету залежить від взаємодії генетичних факторів і зовнішнього середовища. В останньому випадку говорять про спадкову схильність.

Прояв спадкових хвороб іноді визначається віком хворого. Гемофілія, іхтіоз, спадкова глухонімота виявляються вже під час народження, хорея Гентінгтона – у 30-35 років, а подагра – у похилому віці.

**2. Генотип певною мірою *пластичний*.** Завдяки цій властивості організм змінюється залежно від мінливих умов зовнішнього середовища. В одних випадках розвиток хвороби визначається тільки спадковими факторами, а в інших – ***факторами зовнішнього середовища***. Між цими крайніми станами містяться хвороби, розвиток яких детермінується як генетичними, так і екзогенними факторами. В таких випадках говорять не про спадкові хвороби, а про ***спадкову схильність***.

Основою спадкової схильності є ***полігенне успадкування***. Змінюючи зовнішні умови, можна значно змінити прояви таких хвороб, як цукровий діабет, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, хоча дослідження однойцевих близнюків і родоводу свідчить про роль генетичних факторів. Такі хвороби дістали назву ***багатофакторних (мультифакторіальних)***. Характерними для них є велика різноманітність клінічних форм та індивідуальних проявів, значна поширеність у популяції незалежно від географічних та соціальних факторів, різний вік хворих.

Один і той самий зовнішній фактор може зумовити різні хвороби залежно від спадкової схильності. Наприклад, психічне перенапруження і негативні емоції в одних людей сприяють розвитку гіпертонічної хвороби, у других – нервових і психічних захворювань, у третіх – цукрового діабету. Залежно від генотипу перенапруження очей в одних випадках спричинює далекозорість, в інших – косоокість.

Прикладом патологічної спадкової схильності є процеси, які вивчає ***імуногенетика***. Може успадковуватись дефект вироблення імуноглобулінів, недостатність фагоцитарної активності лейкоцитів, дефіцит В- або Т-лімфоцитів, а клінічно ці дефекти виявляються схильністю до інфекційних захворювань, зниженням імунологічної реактивності.

Основу спадкової схильності часто становить гетерозиготне носійство. Відомо, що рецесивний патологічний ген виявляє себе хворобою в гомозиготному стані, а в гетерозиготному стані носій не хворіє. Однак навантаженням на відповідну ланку метаболізму можна виявити його неспроможність. Останнім часом діагностується близько 200 патологічних гетерозиготних станів. За несприятливих умов життя дефект може виявити себе хворобою. Наприклад, цукровий діабет юнаків зумовлений рецесивним патологічним геном у гомозиготному стані. Гетерозиготи здорові. Однак при навантаженні на панкреатичні острівці цей ген може виявитися розвитком цукрового діабету в гетерозигот у похилому віці.

**3. Конституція** – це комплекс морфологічних, функціональних, у тому числі й психічних, особливостей організму, досить стійких, що визначають його реактивність і склалися на спадковій основі під впливом факторів зовнішнього середовища.

Конституція визначає індивідуальну реактивність організму, його адаптаційні особливості, своєрідність перебігу фізіологічних і патологічних процесів, патологічну схильність. Перебіг будь-якого захворювання, його прогноз і лікування залежать не тільки від характеру і сили патогенного впливу, а й від індивідуальних особливостей організму.

Надзвичайно важливим є питання про співвідношення спадкового і набутого в конституції. Зовнішнє середовище є умовою прояву й реалізації спадкових ознак, які можна назвати потенційними можливостями організму. Разом з тим воно може сприяти формуванню нових ознак, що мають конституціональне значення. Добре відомо, наприклад, що інфекція й інтоксикація, авітаміноз і опромінення можуть змінити реактивність і резистентність організму і навіть зовнішній вигляд. Особливо шкідливі патологічні впливи в період внутрішньоутробного розвитку і в дитячому віці. Для людини безперечно значення мають соціально-гігієнічні фактори – умови побуту, праці, харчування тощо.

**Класифікація конституціональних типів.** При великій різноманітності індивідуальних особливостей організму практична медицина виділяє кілька конституціональних типів. За основу класифікації беруть різні ознаки, наприклад морфологічні, біохімічні, збудливість окремих частин вегетативної нервової системи, темперамент, типи психічної (вищої нервової) діяльності тощо.

Першу класифікацію запропонував Гіппократ. Він звернув увагу на відмінність між людьми, що полягала в особливостях темпераменту і поведінки в суспільстві. Саме ці спостереження Гіппократ поклав в основу своєї класифікації. Холерик, сангвінік, флегматик і меланхолік – це термінологія Гіппократа, яка існує і досі.

**Холерик** – поривчастий, запальний, іноді нестримний, дратівливий. Його працездатність висока, але непостійна. **Сангвінік** – жвавий, рухливий, емоційний. **Флегматик** – спокійний і повільний, але стійкий. **Меланхолік** – замкнений, іноді пригнічений, нерішучий.

В основу класифікації більш пізнього часу було покладено морфологічний принцип. Відмітними ознаками були пропорції скелета, співвідношення між вертикальними й горизонтальними розмірами тіла, переважний розвиток тієї чи іншої фізіологічної системи.

Одна з найпопулярніших морфологічних класифікацій належить Сіго. За переважним розвитком тієї чи іншої фізіологічної системи він розрізняв такі чотири конституціональних типи: **дыхальний**, або **респіраторний**; **травний**, або **дигестивний**; **м'язовий**; **мозковий**, або **церебральний**. Сіго належав до тих дослідників, які вважали, що конституція людини формується протягом життя, переважно в дитинстві, під впливом тренування.

Дуже поширена класифікація Е. Кречмера. Він розрізняв три конституціональних типи: **астенічний**, **атлетичний** і **пікнічний**. Е. Кречмер, психіатр за спеціальністю, намагався зв'язати морфологічні особливості людини не тільки з особливостями характеру, психіки й темпераменту, а й із схильністю до певних психічних захворювань. Серед

хворих на шизофренію особи астенічного типу зустрічаються частіше, ніж інші типи, хворі на епілепсію – переважно атлетичного, а на маніакально-депресивний психоз – пікнічного типу.

Цінність будь-якої морфологічної класифікації визначається ступенем корелятивних зв'язків між морфологічними і функціональними ознаками. Цікавим є такий підхід до конституції, в основу якого покладена характеристика систем, що об'єднують сукупність органів у єдиний фізіологічний тип.

Для людини І. П. Павлов запропонував ще одну класифікацію, що ґрунтується на переважанні першої або другої сигнальної системи. Залежно від цього він розрізняв *розумовий* і *художній типи*.

Корисним для практики виявився поділ людей на конституціональні типи залежно від різної чутливості до лікарських засобів, запропонований німецьким гомеопатом Ганеманом. Це стало основою використання лікарських засобів малими дозами.

При вивченні конституціональних типів стає очевидним, що до чистих типів належить меншість людей, а більшість є проміжними типами.

При вивченні конституції людини треба враховувати біологічні ритми, які, так само як і інші конституціональні ознаки, визначають реактивність організму і мають бути враховані при вивченні патогенезу захворювань.

З ученням про конституцію тісно пов'язане уявлення про діатез. *Діатез* – це своєрідна аномалія конституції, що характеризується неадекватною реакцією організму на фізіологічні й патологічні подразники. Діатез найчастіше виявляється у дитячому віці, коли ще недосконалі механізми гомеостазу.

Важливо зазначити, що *діатез* – це не фатальна схильність до патологічного процесу. Умови зовнішнього середовища можуть сприяти або запобігати його прояву. *Діатез* – це *не захворювання*, а *схильність* до нього. На жаль, у практиці діатез часто вважають захворюванням, хоч насправді він передуює хворобливому стану.

4. Залежно від розмірів ушкодження спадкового апарату статевих клітин (генна або хромосомна мутація) розрізняють *молекулярно-генні* й *хромосомні* хвороби. За типом успадкування спадкові хвороби поділяють на *моногенні* й *полігенні* (зумовлені відповідно одним або кількома генами). В свою чергу серед моногенних хвороб виділяють *домінантні*, *рецесивні* та *зчеплені із статтю*.

*Молекулярно-генні хвороби.* Оскільки генна мутація порівняно з хромосомною зачіпає відносно невелику ділянку генетичного матеріалу, то звичайно супроводжується менш грубими порушеннями. Репродуктивна функція носія при цьому може зберігатися, тому такі захворювання частіше передаються в поколіннях, тобто є спадковими в повному розумінні цього слова.

За *домінантним типом* успадковуються аномалії скелета та інші аномалії, які не перешкоджають розмноженню, не скорочують тривалості життя і тому мало піддаються відбору. Такими аномаліями можуть бути

**брахідактилія** (короткопалість), **полідактилія** (багатопалість), **зрослі** або **викривлені пальці**, **відсутність бокових різців**, **короткозорість**, **далекозорість**, **астигматизм**. З тяжких хвороб за домінантним типом передаються **уроджена катаракта**, **отосклероз**, деякі форми м'язової атрофії, **прогресуюча хорея Гентінгтона**, **ахондроплазія** (характеризується карликовим ростом і непропорційною будовою тіла). До найнебезпечніших хвороб цієї групи відносяться **множинний поліпоз товстої кишки**, який має тенденцію до злякисного переродження, і **нейрофіброматоз** (хвороба Реклінгхаузена).

Деякі хвороби передаються за типом **неповного домінування**. Прикладом є **серпоподібноклітинна анемія**. Ген, відповідальний за серпоподібність еритроцитів, є домінантним, тобто аномалія еритроцитів виявляється в гетерозиготі, та оскільки поряд з HbS синтезується і нормальний HbA, такі хворі можуть і не знати про наявність у них патологічного гемоглобіну. Лише при гіпоксії (наприклад, висотній, під наркозом) захворювання виявляється гемолізом еритроцитів. У гомозиготному стані ген HbS виявляє себе різкою анемією вже при народженні дитини, що призводить до смерті.

Більшість спадкових хвороб передається за **рецесивним типом**. Хвороба виявляється тоді, коли діти дістають патологічний ген від обох батьків. Самі батьки, будучи гетерозиготними носіями ознаки, залишаються здоровими. Великого значення для прояву цих хвороб у потомства надають кровному спорідненню батьків, які мають вірогідність наявності однакових рецесивних патологічних генів. До цієї групи хвороб належать **дефекти обміну амінокислот** (фенілкетонурія, альбінізм, алкаптонурія), **уроджена глухонімота**, **мікроцефалія**, **пігментний ретиніт** тощо. За таким самим типом успадковуються **ферментопатії**.

На прикладі спадкових аномалій обміну речовин можна простежити надзвичайно важливу в клінічному відношенні обставину. Як правило, в гетерозиготних носіїв рецесивна ознака захворювання клінічно не виявляється. Однак якщо в них посилити навантаження на відповідну ланку ферментативних процесів, то можна виявити її підвищену вразливість.

**Успадкування, зчеплене із статевую хромосомою.** У людини близько 60 патологічних спадкових ознак пов'язані з X-хромосомою. Більшість із них рецесивні. Це означає, що у більш сприятливому становищі перебувають жінки: наявність X-хромосоми з патологічним геном компенсується наявністю іншої, нормальної X-хромосоми. Отже, хвороба виявляється лише в чоловіків, тоді як здорові жінки, які є носіями цієї ознаки, можуть передавати її своєму чоловічому потомству. За таким типом передається гемофілія (не синтезується антигемофільний глобулін), дальтонізм (червоно-зелена сліпота), атрофія зорових нервів, юнацька глаукома, гемералопія (відсутність сутінкового зору).

**Полігенне успадкування.** Більшість ознак в організмі визначається не одним, а багатьма генами, причому їх додаткова дія не залежить від того, алельні гени чи ні, зчеплені чи ні, домінантні чи рецесивні. Гомеостаз у таких випадках залежить від зовнішніх умов. Якщо говорити про роль

спадковості в патогенезі таких захворювань, як гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, цукровий діабет, атеросклероз, то треба мати на увазі, що вони успадковуються полігенно. При таких захворюваннях показники гомеостазу визначаються як генетичними факторами, так і факторами середовища, причому існує поріг, за межами якого гомеостаз легко порушується.

**Хромосомні хвороби.** Хромосомні мутації у статевій клітині різко порушують її життєздатність, і часто така клітина гине. У випадку, якщо життєздатність статевої клітини збереглась і клітина бере участь у заплідненні, плід може загинути на різних етапах свого розвитку. Якщо, однак, хромосомний дисбаланс сумісний з постнатальним існуванням, то в такої дитини соматичний і психічний розвиток порушений, а здатності відтворювати потомство немає. У тих рідких випадках, коли репродуктивна функція все ж зберігається (3-5 %), потомство успадковує ту саму хромосомну аномалію.

Описано близько 300 хромосомних аномалій. Деякі з них вивчені детально.

**Хвороба Дауна.** Вивчення каріотипу показало наявність трисомії за 21-ю парою хромосом. Загальна кількість хромосом 47, хоч може бути й 46 (це означає, що зайва 21-ша хромосома злилася з однією з великих, наприклад з 15-ю). При цьому спостерігається розумова відсталість; характерна зовнішність – низький зріст, короткопалі руки й ноги, монголоїдний розріз очей; аномалії внутрішніх органів, особливо серця. Хвороба Дауна зустрічається відносно часто – один випадок на 500-600 родів. Жінки з хворобою Дауна інколи мають дітей. Оскільки це **домінантна ознака**, 50 % дітей, що народилися від таких матерів, здорові, а 50 % хворіють на ту саму хворобу.

**Синдром Клайнфелтера.** Захворювання спостерігається у чоловіків, його частота 1 : 1000. Загальна кількість хромосом 47 (каріотип XXУ), але трапляються і 48 (XXXV), 49 (XXXXУ). Зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом. Характерним є високий зріст, астенічна будова тіла, довгі ноги, зниження сперматогенезу. Як і для інших хромосомних хвороб, властива розумова відсталість. У соматичних клітинах виявляється статевий хроматин, кількість якого дорівнює числу Х-хромосом мінус 1.

**Синдром Тернера (Шерешевського-Тернера).** Синдром розвивається тоді, коли в жіночому організмі замість двох статевих хромосом (XX) є тільки одна Х-хромосома. Загальна кількість хромосом 45 (каріотип 45, X0). Зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом. Характерним є низький зріст, широка щитоподібна грудна клітка, недостатній фізичний і статевий розвиток. Внутрішні статеві органи недорозвинені, замість яєчників, наприклад, тільки фіброзні тяжі. У клітинах слизової оболонки рота немає статевого хроматину, що допомагає встановити діагноз.

Частина хромосомних хвороб зумовлена структурними аномаліями хромосом. Вони трапляються рідше і мають більш тяжкі наслідки порівняно з кількісними змінами хромосом. Через наявність різних дефектів розвитку

хворі рано гинуть. Понад 40 % спонтанних абортів і близько 6 % мертвонародженості зумовлені хромосомними аномаліями.

**5.** Виявлення ролі спадковості у виникненні захворювання має велике значення для вибору методу лікування конкретного хворого, для прогнозування потомства у нього та його батьків. Наприклад, у жінки – носія гена гемофілії у шлюбі із здоровим чоловіком половина синів хворітиме на гемофілію, а всі дочки будуть здоровими (половина з них будуть носіями патологічного гена). При з'ясуванні таких обставин жінці можна порадити зберігати лише ту вагітність, за якої встановлено жіночу стать плода. У людини з брахідактилією (домінантна ознака) вірогідність появи цього дефекту у дітей становить 50 %. У гомозиготного носія цього гена всі діти народжуватимуться з такою самою аномалією. Якщо мутація виникає під час вагітності, то повторення такої самої мутації за чергової вагітності малоймовірне. Коли встановлено, що причина народження хворої дитини полягає в акушерській патології, то можна запобігти повторенню цього під час наступної вагітності.

Усі ці питання вирішує медико-генетична консультація за допомогою методів генетичного обстеження.

**Методи.** Спадкову природу захворювання встановлюють **популяційно-статистичним методом**, який полягає у порівнянні частоти виникнення захворювання в сім'ї хворого з частотою цього захворювання в популяції за даними медичної статистики. При малій кількості членів сім'ї застосування цього методу утруднюється. Під час підрахунків, однак, можна умовно вважати хворими тих членів сім'ї, які клінічно здорові, але лабораторні дослідження або функціональні проби виявляють несприятливі показники.

Після встановлення спадкової природи захворювання треба вивчити тип успадковування, щоб визначити вірогідність повторення його в потомстві. Це вирішується генеалогічним методом, тобто складанням родоводу.

**Близнюковий метод** дає змогу розрізняти роль спадкових факторів і факторів зовнішнього середовища. **Однояйцеві близнюки**, генетично абсолютно однакові, і відмінність між ними визначається тільки факторами зовнішнього середовища. **Двоаяйцеві близнюки** генетично схожі не більше, ніж взагалі брати і сестри, тому їх захворюваність відображує вплив схожих умов на різні генотипи. З табл. 1 видно, наприклад, що в розвитку недоумства і деяких психічних захворювань генетичні фактори відіграють важливішу роль, ніж при таких захворюваннях, як ендемічний зоб або туберкульоз.

**Цитологічні методи. Дослідження каріотипу.** Під час поділу клітини у стадії профазі хромосоми можна бачити під мікроскопом, а в стадії метафази чітко виявляються їх кількість і морфологічні особливості. Каріотип можна досліджувати у клітинах кісткового мозку, але більш придатні для цього культури лейкоцитів.

Таблиця 1. Частота захворювання другого близнюка з пари близнят



| Захворювання                        | Частота захворювання<br>другого близнюка з пари<br>близнят % |             | Захворюван<br>ня         | Частота захворювання<br>другого близнюка з пари<br>близнят, % |             |
|-------------------------------------|--|-------------|--------------------------|---|-------------|
|                                     | однотайцевих   | двотайцевих |                          | однотайцевих  | двотайцевих |
| Туберкульоз                         | 66,7   | 23          | Цукровий діабет          | 65  | 18          |
| Ідіотія, імбецильність, дебільність | 97   | 37          | Уроджений пілоростеноз   | 67  | 3           |
| Маніакально-депресивний психоз      |  |             | Клишоногість             | 32  | 3           |
|                                     | 96   | 19          | Щілина губи (заяча губа) | 33  | 5           |
| Шизофренія                          | 69   | 10          |                          |   |             |
| Епілепсія                           | 56   | 10          | Ендемічний зоб           | 71  | 70          |

**Дослідження статевого хроматину.** Статевий хроматин в інтерфазних ядрах являє собою спіралізовану Х-хромосому тоді, коли в хромосомному наборі їх дві. Природно, що в нормі статевий хроматин можна виявити лише в осіб жіночої статі. При наявності в клітині кількох Х-хромосом кількість статевого хроматину дорівнює їх кількості мінус 1.

Не кожна соматична клітина жінки містить статевий хроматин. Процент хроматин-позитивних ядер відображує функціональний стан організму і зменшується у разі хвороби.

**Біохімічні методи.** Ферментопатії встановлюють визначенням активності ферменту або продуктів реакції, що каталізується цим ферментом. У міру вивчення спадкових хвороб з'являються нові методи біохімічної ідентифікації їх.

**Експериментальне моделювання спадкових хвороб у тварин.** Для цього виводять мутантні лінії тварин, які мають спадкові дефекти, аналогічні дефектам у людини (гемофілія у собак, дефекти губи і піднебіння у мишей, атеросклероз у голубів, м'язова дистрофія у хом'яків і курей). Можливість виведення чистих експериментальних високо- і низькоракетних (або лейкозних) тварин підтверджує роль генетичних факторів в патогенезі цих захворювань.

### Лекція 3

## РЕАКТИВНІСТЬ І ЇЇ РОЛЬ У ПАТОЛОГІЇ

1. *Характеристика реактивності.*
2. *Види реактивності.*
3. *Резистентність, взаємозв'язок з реактивністю.*
4. *Еволюція реактивності.*
5. *Механізми реактивності.*
6. *Біологічні бар'єри та імунітет.*

1. **Реактивність** – це здатність організму реагувати зміною життєдіяльності на різні впливи навколишнього середовища. Реактивність є такою самою властивістю організму, як ріст, розмноження, харчування, обмін речовин. Вона формується в процесі філо- та онтогенезу й відображує видові, групові та індивідуальні особливості реагування. **Реактивність** – одна з основних форм зв'язку і взаємодії організму як єдиної системи із середовищем переважно захисного, пристосувального характеру.

Перші уявлення про реактивність знаходимо ще у лікарів давності, які зазначали, що різні люди хворіють неоднаково. Проте поняття реактивності виникло лише на початку ХХ ст., коли патологи стали виділяти різні типи реагування організму. Вчення про реактивність з позицій загальної патології першими почали розробляти вітчизняні патологи, які мають великі досягнення в цій галузі. Значну роль у вирішенні цієї проблеми відіграли порівняльно-патологічні дослідження І. І. Мечников про фагоцитоз та його участь у запаленні та імунитеті; праці М. М. Сиротиніна, що встановив загальні закономірності еволюції реактивності у філо- та онтогенезі; уявлення О. О. Богомольця, який пов'язав конституцію і реактивність з властивостями сполучної тканини.

Поняття реактивності міцно увійшло в практичну медицину, допомагаючи об'єктивно оцінювати стан хворого. Реактивність організму є одним з важливих факторів патогенезу хвороб, оскільки патологічна реактивність характеризується зниженням пристосувальних можливостей організму.

Будь-який патологічний процес тією чи іншою мірою змінює реактивність організму. Водночас зміна реактивності, що перевищила фізіологічні межі, може стати основою розвитку захворювання. Тому вивчення реактивності та її механізмів має важливе значення для розуміння патогенезу захворювань і цілеспрямованого лікування.

У клініці внутрішніх та інфекційних хвороб розрізняють **гіперергічний** та **гіпергічний** перебіг пневмонії, туберкульозу, дизентерії та інших захворювань. **Гіперергічними** називаються хвороби із швидким та інтенсивним перебігом, вираженими змінами функцій органів і систем. Під **гіпергічними** розуміють захворювання з млявим перебігом, стертими симптомами, низьким рівнем антитілоутворення та фагоцитозу.

2. Найбільш загальною формою реактивності є **біологічна**, або **видова**, реактивність, яка визначається насамперед спадковими факторами і виражає здатність організму реагувати на різноманітні впливи навколишнього середовища (токсини, гіпоксію, радіальне прискорення та ін.) зміною життєдіяльності захисно-пристосувального характеру. Її називають ще **первинною**.

Видові особливості реактивності визначають видовий імунітет проти інфекційних захворювань. Так, видовим імунітетом пояснюється несприйнятливість людини до чуми рогатої худоби. Прикладом видових змін реактивності є зимова сплячка тварин, сезонна міграція риб і птахів. Під час зимової сплячки, що характеризується глибоким пригніченням активності нервової, ендокринної систем, обміну речовин і зниженням у зв'язку з цим температури тіла (до 3-4°C у прямій кишці), значно знижується реактивність до багатьох факторів. Суслики, заражені в період сплячки на чуму, туберкульоз, не хворіють, а з пробудженням – захворюють і гинуть. Сплячка підвищує стійкість проти стрихніну та інших отрут. Водночас запалення, фагоцитоз, утворення антитіл, загоювання ран пригнічуються. Видова реактивність спрямована на збереження виду в цілому і кожної особини зокрема.

На основі видової реактивності формується **групова** та **індивідуальна**. Індивідуальна реактивність зумовлена **спадковими** і **набутими факторами**. Вона залежить від тих умов зовнішнього середовища, в яких організм розвивається, - характеру харчування, кліматичного поясу, вмісту кисню в атмосферному повітрі тощо.

Реактивність залежить від статі. Так, реактивність жіночого організму змінюється у зв'язку з менструальним циклом, вагітністю. Жіночий організм більш стійкий проти гіпоксії, крововтрати, радіального прискорення, голодування.

Відома роль віку в реактивності. Ранній дитячий вік характеризується низькою реактивністю. Це визначається незавершеним розвитком нервової, ендокринної та імунної систем, недосконалістю зовнішніх і внутрішніх бар'єрів. Найвища реактивність спостерігається у зрілому віці, поступово знижуючись під старість. Особи похилого і старечого віку дуже сприйнятливі до інфекції, в них часто розвиваються запальні процеси в легенях, піодермія, ураження слизової оболонки. Причина цього полягає в ослабленні імунних реакцій та зниженні бар'єрних функцій у міру старіння організму.

Індивідуальна реактивність може бути **специфічною** і **неспецифічною**. **Специфічна реактивність** виражається у здатності утворювати антитіла на антигенні подразнення. Такі вимоги задовольняє **імунологічна реактивність**. Вона забезпечує несприйнятливість до інфекційних хвороб, або імунітет в особливому розумінні слова, реакції біологічної несумісності тканин, підвищеної чутливості.

**Неспецифічна реактивність** виявляється під час дії на організм факторів зовнішнього середовища. Вона реалізується за допомогою таких механізмів, як стрес, зміна функціонального стану нервової системи, парабіоз, фагоцитоз, біологічні бар'єри.

Специфічна й неспецифічна реактивність може бути *фізіологічною* і *патологічною*.

**Фізіологічна реактивність** охоплює реакції здорового організму у сприятливих умовах існування. Прикладом може бути імунітет (специфічна реактивність), реакція організму на дію різних факторів зовнішнього середовища у межах, які не порушують гомеостазу (неспецифічна реактивність).

**Патологічна реактивність** виявляється у разі дії на організм хвороботворних факторів. Вона якісно відрізняється від фізіологічної і характеризується незвичайною формою реагування. Загалом патологічна реактивність виражається в обмеженні пристосувальних можливостей організму.

Прикладом специфічної патологічної реактивності є алергія, імунодефіцитні та імунодепресивні стани. Прояви неспецифічної патологічної реактивності спостерігаються під час травматичного шоку, наркозу. Під час шоку пригнічується реактивність щодо інфекційних та інших хвороботворних впливів. Пригнічується фагоцитоз, змінюється чутливість до лікарських засобів.

За формами прояву розрізняють реактивність підвищену – *гіперергію*, понижену – *гіпергію*, та спотворену – *дизергію*.

Показниками неспецифічної реактивності є: дратівливість, збудливість і чутливість – поняття, аналогічне збудливості, але застосовуване відносно більш складних процесів в організмі. Можливі зміни чутливості до больового, температурного подразників, порушення чутливості органів чуттів – зору, слуху, нюху та ін. Показниками неспецифічної реактивності можуть бути швидкість та інтенсивність розвитку загального адаптаційного синдрому, здатність відповідати на подразник посиленням секреції адреналіну.

Для оцінки специфічної реактивності визначають рівень імунної відповіді (інтенсивність утворення антитіл, активність фагоцитозу тощо).

**3. Резистентність** – це стійкість організму проти дії патогенних факторів. У процесі еволюції організм виробив певні пристосувальні механізми для забезпечення свого існування в умовах постійної взаємодії з навколишнім середовищем, різноманітні фактори якого могли б спричинити не тільки порушення життєдіяльності, а й загибель при відсутності або недосконалості цих механізмів.

Резистентність *тісно пов'язана* з реактивністю. Здатність організму протистояти ушкоджувальним впливам визначається його реакцією як єдиного цілого, і тому резистентність є одним з основних наслідків і виражень реактивності організму.

Розрізняють резистентність *пасивну* й *активну*. **Пасивна резистентність** не пов'язана з активними реакціями на вплив, а зумовлена анатомо-фізіологічними особливостями організму – будовою шкіри, слизової оболонки, кісткової тканини, щільних покривів комах, черепах.

**Активна резистентність** зумовлена захисно-пристосувальними механізмами. Так, стійкість проти гіпоксії пов'язана із збільшенням

вентиляції легень, прискоренням течії крові, збільшенням вмісту еритроцитів і гемоглобіну в крові тощо; стійкість проти інфекцій (імунітет) – з утворенням антитіл та активізацією фагоцитозу.

Виділяють резистентність *первинну*, пов'язану із спадковими факторами, і вторинну – *набуту*. Набута резистентність може бути активною і пасивною. Прикладом першої є підвищення стійкості проти гіпоксії внаслідок акліматизації, ослаблення сприйнятливості до інфекції після вакцинації. Набута пасивна резистентність виникає після серотерапії.

**Неспецифічна резистентність** – це стійкість проти багатьох факторів, а специфічна – проти одного якогось агента.

Звичайно реактивність і резистентність змінюються *односпрямовано*. Однак можливе й інше, коли реактивність знижується, а резистентність підвищується, як це буває в умовах зимової сплячки, під час глибокої гіпотермії, наркозу.

Стан реактивності слід розглядати не взагалі, а конкретно, стосовно одного або кількох однорідних факторів. Іноді підвищена реактивність до одного подразника поєднується з пониженням реактивності до іншого. У разі дії двох або більшої кількості надзвичайних (екстремальних) подразників організм нерідко реагує лише на один, залишаючись «глухим» до дії інших. Така форма реагування не може бути названа резистентністю, оскільки в цих умовах організм не може активно протистояти впливу зовнішнього середовища, зберігаючи гомеостаз, а лише терпить цей вплив у стані глибокого пригнічення життєдіяльності. І. А. Аршавський запропонував назвати таку форму реактивності *витривалістю*.

Витривалість звичайно спостерігається у менш удосконалених організмів, наприклад у холонокровних, або в ранні періоди постнатального розвитку, особливо у незрілонароджених тварин (щурів, мишей). Як пристосувальний механізм у цих умовах реалізується перехід на більш давній і стійкий, хоч і менш економічний, шлях вивільнення енергії – гліколіз.

Резистентність, на противагу витривалості, забезпечує активну протидію організму патогенним впливам, внаслідок чого зберігаються сталість внутрішнього середовища і достатній рівень життєдіяльності організму.

**4. Філогенез.** Реактивність різного ступеня мають усі організми. Чим вище стоїть тварина у філогенетичному відношенні, тим складніші, досконаліші її реакції на різні дії. У найпростіших і багатьох безхребетних первинна реактивність розвинена слабо, а імунологічної немає. Досконаліші й різноманітніші механізми реактивності у хребетних.

Становлення реактивності поєднується з виникненням механізмів активного пристосування до дії таких шкідливих факторів, як нестача кисню, зміна температури тощо.

Теплокровні мають більш виражену реактивність, що пов'язано з посиленням метаболічних процесів і підвищенням рівня розвитку ендокринної та нервової систем. У них більш висока реактивність проти дії різних факторів і водночас краще розвинені пристосувальні реакції на нестачу кисню, підвищення і зниження температури середовища через зміну теплопродукції і

тепловіддачі. У всіх теплокровних чітко виявляється імунологічна реактивність. Лише теплокровним, і особливо ссавцям, властива аутоалергія. Інтенсивно виражені всі елементи запальної реакції.

Отже, в процесі еволюції удосконалюються механізми, за допомогою яких організм реагує на різні впливи зовнішнього середовища. Водночас з'являються механізми, за допомогою яких організм активно пристосовується до мінливих умов середовища, що забезпечує можливість збереження його гомеостазу й активної життєдіяльності.

Механізми пасивної резистентності у холонокровних і безхребетних мають інше значення. Вони не завжди спрямовані на підтримання гомеостазу. Гомеостаз може змінюватись (знижується обмін речовин, температура тіла, потреба в кисні), але виживаність при цьому навіть підвищується. (Типовим прикладом цього є зимова сплячка. Холонокровні при зниженні температури навколишнього середовища переходять у стан анабіозу і навіть витримують заморожування, а після зігрівання повертаються до нормального життя.

**Онтогенез.** Особливий інтерес викликає становлення реактивності в процесі онтогенезу. У міру зрілості до моменту народження тварин поділяють на незрілонароджених (щури, кролі) і зріло-народжених (гвінейські свинки). Перші народжуються сліпими і не покритими шерстю. Їх здатність підтримувати гомойотермію занадто мала, і вони практично пойкилотермні. До моменту прозрівання, тобто до 13-14-го дня, у незрілонароджених закінчується морфологічний розвиток кори головного мозку і встановлюється нормальна енцефалограма. Температура тіла стабілізується на 2-4-й тиждень життя. Це забезпечується розвитком хімічної, а потім фізичної терморегуляції.

Період прозрівання є важливим етапом формування реактивності у незрілонароджених. До прозрівання новонароджені тварини можуть витримувати глибоку гіпотермію, гіпоксію, вони легше переносять радіальне прискорення. У міру вдосконалення механізмів реактивності, розвитку нервової та ендокринної систем, встановлення гомойотермії і можливості активного пристосування до мінливих умов зовнішнього середовища у них знижується життєздатність під час дії екстремальних факторів (повторення закономірностей філогенезу). Реактивність у зрілонароджених тварин наближається до реактивності дорослих особин.

У період внутрішньоутробного розвитку людини первинна реактивність знижена, імунологічна – забезпечується природними антитілами, алергічної немає. Порушення реактивності звичайно пов'язані із спадковими факторами і виявляються на молекулярному та клітинному рівнях. Прикладом може бути аномальний гемоглобін.

Стан реактивності новонароджених визначається як спадковими факторами, так і особливостями внутрішньоутробного розвитку, а також впливом навколишнього середовища. У новонароджених не закінчений морфологічний і фізіологічний розвиток нервової системи – кора великого мозку тонша, ніж у старших дітей, нервові клітини не повністю диференційовані, не закінчене формування коркових центрів та мієлінізація нервових волокон. Збудливість кори великого мозку низька, переважають підкоркові впливи. Больові подразнення не

локалізуються. У зв'язку з незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система в перші 2-4 дні після народження не реагує на стресори. У новонародженого недостатньо розвинені біологічні бар'єри. Епідерміс складається з двох-трьох рядів клітин замість семи, спостерігаються високі значення рН на поверхні шкіри, що сприяє проникненню інфекції. У перші дні після народження немає лізоциму, фагоцитоз звичайно незавершений. До двох років синтезується незначна кількість інтерферону.

Становлення імунологічної реактивності починається у внутрішньо-утробний період і пов'язане з функцією виличкової залози та лімфоїдної тканини. Дитина народжується з імуноглобулінами (антитілами), одержаними від матері. Це імуноглобулін G (IgG), який зберігається протягом трьох місяців. Першим імуноглобуліном, що синтезується в організмі новонародженого, є IgM. Його вміст підвищується протягом першого тижня і до року досягає рівня дорослих. IgA синтезується з другого-третього тижня. Підвищення синтезу IgG визначається лише з другого-третього місяця. Антитілоутворення збільшується з розвитком лімфоїдної тканини, який відбувається протягом першого року життя і закінчується лише до періоду статевої зрілості.

У розвитку алергічної реактивності спостерігаються два підвищення. *Перше* – у віці до чотирьох-п'яти років. Воно визначається спадковими факторами і виявляється до харчових, побутових і бактеріальних алергенів. *Друге* – в період статевого дозрівання, коли завершується формування алергічної реактивності під впливом не лише спадкових факторів, а й навколишнього середовища.

**5.** Серед механізмів реактивності важливу роль відіграють *нервова й ендокринна системи*. Дані онто- й філогенезу показують, що становлення реактивності пов'язане з удосконаленням цих систем. Дослідженнями встановлено значення різних відділів центральної і вегетативної нервової системи в реактивності. Наприклад, відомо, що під час глибокого сну і в стані наркозу уражуваність організму електричним струмом менша, ніж у стані неспання. На прикладі зимової сплячки тварин добре демонструється роль нервової системи в імунологічній реактивності та резистентності проти інфекцій.

Кеннон і Сельє важливу роль у реактивності й резистентності відводять *ендокринній системі*. В умовах, що вимагають від організму напруження і мобілізації пристосувальних механізмів, Кеннон відводить провідну роль адреналіну (“аварійному гормону”), Сельє – гормонам передньої частки гіпофіза і коркової речовини надниркових залоз. Особливо показовим щодо цього є участь кортикостероїдів у реалізації запалення, коли *глікокортикоїди* виступають як протизапальні, а *мінералокортикоїди* – як прозапальні агенти.

Відомо також, що при гіперфункції щитовидної залози перебіг запалення більш бурхливий, а при гіпофункції – млявий. Значно знижується реактивність при захворюванні на цукровий діабет (тривале загоювання ран, піодермія, часто приєднується туберкульоз).

Важливу роль у реактивності відіграє сполучна тканина, елементи якої беруть участь в імунних реакціях, фагоцитозі, забезпечують загоювання ран, мають бар'єрну функцію.

Велике значення в реактивності мають умови зовнішнього середовища. Так, при підвищенні температури тіла реактивність підвищується навіть у холонокровних. У теплокровних під час гарячки підвищується титр антитіл, посилюється фагоцитоз. Тяжко перебігають інфекційні захворювання без гарячки (“холодна дифтерія”). Зниження температури тіла підвищує стійкість проти гіпоксії, дії механічних факторів. Реактивність знижується під час повного і особливо часткового голодування. Цікаво, що окремі види реактивності пригнічуються в послідовності, оберненій їх розвитку в еволюції. Наприклад, при голодуванні першими зникають алергічні реакції, а потім пригнічується імунітет.

Різка зміна погоди, пора року і клімат також визначають стан реактивності й резистентності.

До факторів зовнішнього середовища, які впливають на людину, відносяться також **соціальні**. Прикладом соціального опосередкування реактивності у людини є виникнення нових видів зв'язку типу людина — машина, коли людина вводиться у виробничий процес. Порушення роботи цієї системи, наприклад відставання людини від темпів виробничого процесу, може стати причиною психічних розладів. Порушення мікросоціальних відносин на роботі, в сім'ї може призвести до розвитку невротичних станів, людина починає неадекватно реагувати на соціальне та біологічне середовище, що її оточує.

**6.** Важливим механізмом реактивності, що склався еволюційно, є **біологічні бар'єри**. Це спеціалізовані тканинні структури, які захищають організм або окремі його частини від патогенних впливів навколишнього середовища і забезпечують збереження гомеостазу.

Розрізняють **зовнішні** і **внутрішні бар'єри**. До зовнішніх бар'єрів належать: шкіра, слизова оболонка, які захищають організм від фізичних, хімічних та біологічних впливів зовнішнього середовища; органи дихання, які затримують шкідливі речовини атмосфери; травний канал (бактерицидна дія шлункового соку, позбавлення поживних речовин антигенних властивостей) печінка, яка знезаражує токсичні речовини, що надходять з їжею або утворюються в кишках; селезінка, лімфатичні вузли та інші органи, в яких містяться клітини системи мононуклеарних фагоцитів.

Внутрішні бар'єри регулюють надходження з крові в органи і тканини потрібних енергетичних речовин і перешкоджають проникненню сторонніх і токсичних речовин.

Між кров'ю і тканинною рідиною є диференційовані захисно-регуляторні пристосування, названі нею гістогематичними бар'єрами. Кожний орган має своє середовище, тому що кров не стикається з клітинами органів.

Функціональна характеристика бар'єрів залежить від фізіологічних і морфологічних особливостей окремих органів і тканин. Особливістю кожного внутрішнього бар'єра є його **вибіркова (селективна) проникність**. В окрему групу виділені спеціалізовані бар'єри: **гематоенцефалічний, гематоофтальмічний, гематолабірінтний**.

Основним структурним елементом внутрішніх бар'єрів є кровоносні капіляри, стінка яких складається з ендотелію і базальної мембрани.



Ендотелій капілярів у різних органах має характерні для кожного органа особливості і є морфологічною основою вибіркової проникності бар'єрів. Базальна мембрана утворена з волокон колагену й глікозаміногліканів.

У різних органах бар'єрна функція щодо різних речовин може здійснюватись неоднаково. При дослідженні проникнення білків сироватки крові в органи було доведено існування кількох типів бар'єрів. Гематоенцефалічний бар'єр представлений переважно капілярною стінкою. У щитовидній залозі бар'єр функціонує на тканинному рівні, його основу становлять паренхіматозні клітини, які за допомогою міжклітинних контактів утворюють тканинну мембрану, що обмежує в органі зони, куди білок не проникає. У скелетному м'язі бар'єрну функцію виконує сарколема.

**Гематоенцефалічний бар'єр** має найскладнішу організацію. Крім ендотелію і базальної мембрани, в нього входить основна аргірофільна речовина, оболонки мозку (м'яка й павутинна), а також глія.

Перші дані про гематоенцефалічний бар'єр були добуті П. Ерліхом (1885), який показав, що барвник трипановий синій при введенні в кров щура забарвлює всі органи, крім мозку. Тепер відомо, що в мозок не проникають мікроорганізми, токсини, лікарські речовини, антигени, антитіла. Відносно метаболітів, гормонів, біологічно активних речовин бар'єр діє вибірково, регулюючи проникнення цих речовин безпосередньо в клітини мозку. Ця властивість пов'язана з локалізованими в бар'єрі ферментними системами, які руйнують одні речовини і сприяють проникненню інших. Отже, бар'єр може активно відбирати з крові речовини, потрібні для функції органа.

В основі функції біологічних бар'єрів лежать механізми **діалізу**, **ультрафільтрації**, **осмосу**, а також **метаболічна активність клітин**, які входять у структуру бар'єра. Інтенсивність транспорту через бар'єр залежить від потреб органа, гемодинаміки, нервових і гуморальних впливів, наявності морфологічних та функціональних порушень.

Виконуючи захисну і регулюючу функції, біологічні бар'єри підтримують оптимальний склад поживного середовища для органа і сприяють збереженню клітинного гомеостазу.

Бар'єрна функція змінюється залежно від статі, віку, нервових і гуморальних впливів, стану зовнішнього і внутрішнього середовища. На функції бар'єрів можуть впливати зміна сну і неспання, голодування, стомлення, травма, дія інфрачервоного, ультрафіолетового і рентгенівського випромінювання, ультракоротких і височастотних хвиль, ультразвуку. Введення алкоголю, ацетилхоліну, гістаміну, кінінів, гіалуронідази, засобів, що збуджують ЦНС, підвищує проникність бар'єрів, а катехоламіни, солі кальцію, флавоноїди (вітамін Р), снотворні засоби справляють протилежний ефект.

Проникність біологічних бар'єрів змінюється при патологічних процесах. Підвищення проникності робить органи чутливішими до інтоксикації, посилює пухлинний ріст. З порушенням бар'єрних функцій пов'язують можливість аутоімунного ушкодження органів.

## Лекція 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМ АЛЕРГІЇ

1. Суть, етіологія та патогенез алергії.
2. Алергічні реакції, їх суть.
3. Механізми формування алергічних реакцій.
4. Алергічні реакції негайного типу.
5. Алергічні реакції сповільненого типу.
6. Аутоалергічні захворювання.
7. Поняття про параалергію та гетероалергію.
8. Запобігання алергії. Десенсибілізація.

1. Алергія є якісно зміненою реакцією організму на дію речовин антигенної природи, яка призводить до різних порушень в організмі - запалення, спазму бронхів, некрозу, шоку та ін. Отже, **алергія** – це комплекс порушень, які виникають в організмі під час гуморальних і клітинних імунних реакцій.

Причиною алергії можуть бути найрізноманітніші речовини з антигенними властивостями – **алергени**, які спричинюють в організмі імунну відповідь гуморального або клітинного типу.

Алергени поділяють на **екзо-** й **ендогенні** (рис. 1).



Рис. 1. Класифікація алергенів (за А. Д. Адо).

Алергенами можуть бути **повні антигени** й **неповні – гаптени**. Неповні антигени зумовлюють алергію кількома шляхами: 1) з'єднуючись з макромолекулами організму, індукують вироблення антитіл, специфічність яких спрямована проти гаптена, а не проти його носія; 2) формуючи антигенні комплекси з молекулами організму,

антитіла, що утворюються при цьому, реагують лише з комплексом, а не з його компонентами.

Алергія може розвиватись у разі впливу на організм фізичних факторів і речовин, які є не антигенами, а лише факторами, що зумовлюють появу антигенів. У такому випадку фізичні фактори (теплота, холод, іонізуюче випромінювання) і хімічні речовини індукують в організмі утворення алергенів з молекул організму демаскуванням прихованих антигенних детермінант або утворенням нових антигенних детермінант внаслідок денатурації молекул. З утвореними антитілами демаскуючий або денатуруючий агент не реагує.

Різноманітні за клінічними проявами алергічні реакції мають спільні патогенетичні механізми. Розрізняють три стадії алергічних реакцій: імунологічну, біохімічну (патохімічну) й патофізіологічну, або стадію функціональних і структурних порушень.

**Імунологічна стадія** починається при першому зіткненні організму з алергеном і закінчується взаємодією антитіла з антигеном. У цей період відбувається **сенсibilізація** організму, тобто підвищення чутливості і набуття здатності бурхливо реагувати на повторне введення антигену. Перше введення алергену називається **сенсibilізуєчим**, а повторне, яке безпосередньо спричинює прояв алергії,— **завершальним**.

Сенсibilізація буває **активною** і **пасивною**. **Активна сенсibilізація** відбувається після імунізації антигеном, коли у відповідь вмикається власна імунна система. Механізми активної сенсibilізації такі:

Розпізнавання антигену, утворення гуморальних антитіл (В-лімфоцити) і розмноження Т-лімфоцитів усіх субпопуляцій.

Розподіл гуморальних антитіл в організмі, їх проникнення у тканини і фіксація на клітинах, які самі антитіл не утворюють: на тканинних базофілах, базофільних гранулоцитах, клітинах непосмугованої м'язової тканини, епітелію. При повторному введенні антигену реагує з усіма антитілами, у тому числі і на зазначених клітинах. У гвінейської свинки алергічну реакцію можна спричинити на 6-7-й день після введення сенсibilізуєчої дози алергену.

**Пасивна сенсibilізація** відбувається в неімунізованому організмі після введення гуморальних антитіл або імуніцитів, одержаних, з організму, імунізованого даним антигеном. Здатність відповідати алергічною реакцією виявляється звичайно через кілька годин. Цей час потрібен для розподілу антитіл в організмі та фіксації їх на клітинах.

В імунологічній стадії виділяють **негайний** і **сповільнений типи алергічної реакції**. При алергічній реакції негайного типу імуноглобуліни – гуморальні антитіла поширюються в організмі, виходять у тканини й секрети і, при повторному введенні антигену відразу зустрічаючись з ним, негайно залучаються в реакцію антиген-антитіло.

Алергічна реакція сповільненого, або клітинного, типу розвивається при повторному надходженні антигену в тканини, коли утворюються переважно Т-лімфоцити. Її ознаки виявляються протягом кількох годин і посилюються протягом перших двох діб.

Алергічна реакція обох типів може відбуватись одночасно проти багатьох антигенів. Така алергічна реакція має **змішаний характер**.

Суть **біохімічної стадії** полягає в утворенні або активації біологічно активних речовин (БАР), які починаються вже з моменту сполучення антигену з антитілом. При цьому відбуваються такі процеси:

**1. Активація системи комплементу.** Активний комплемент має ферментну активність, здатність руйнувати мембрани бактеріальних і тканинних клітин, зумовлюючи при цьому звільнення нових БАР, здатність активувати фагоцитоз, протеолітичні ферменти крові, фактор Хагемана, дегрануляцію тканинних базофілів.

**2. Активація фактора Хагемана** – дванадцятого фактора зсідання крові. Активований фактор Хагемана, в свою чергу, активує систему зсідання крові, систему комплементу і протеолітичні ферменти крові.

**3. Активація протеолітичних ферментів крові** – трипсиногену, плазміногену (профібринолізину). Біологічна активність цих ферментів виявляється в розщепленні білків на поліпептиди, у взаємоактивації один одного, в активації фактора Хагемана, системи комплементу, тканинних базофілів, у здатності ушкоджувати клітини тканин, руйнувати фібрин за допомогою плазміну (фібринолізину).

**4. Збудження нервових рецепторів болю.** Із рецепторів болю під час їх збудження в тканину виділяється **поліпептид Р** – один з найактивніших медіаторів запалення. Поліпептид Р різко збільшує проникність стінки судин, активує інші БАР, зумовлює дегрануляцію тканинних базофілів, активує кінінову систему.

**5. Активація і звільнення протеолітичних ферментів тканин** – катепсинів і тканинної гіалуронідази.

**6. Дегрануляція тканинних базофілів.**

**7. Перекисне окислення ліпідів.** Відомі дві групи ліпідних БАР, які беруть участь в алергії: 1) похідні фосфоліпідів, зокрема фактор активації тромбоцитів; 2) продукти перекисного окислення похідних арахідонової кислоти (**ейкозаноїди**).

Фактор активації тромбоцитів спричинює бронхоспазм і водночас розширює судини із зниженням артеріального тиску, зменшує в'язкість крові.

Ейкозаноїди виявляють різну біологічну дію: зумовлюють зниження тону судин, спазм непосмугованої м'язової тканини матки, бронхів, лізис тканинних базофілів та ін.; сприяють нагромадженню цАМФ у клітинах, зумовлюючи розслаблення бронхів, зменшення виділень з тканинних базофілів біологічно активних речовин.

**8. Нагромадження продуктів руйнування клітин крові і тканин.**

**9. Розпад лейкоцитів і звільнення лізосомних факторів.** Зміна активності холінестерази і збільшення звільнення ацетилхоліну. Зміна вмісту електролітів. Підвищення концентрації іонів калію і кальцію призводить до зміни збудливості тканин.

**Біохімічна стадія алергічних реакцій сповільненого типу.** Реакція гіперчутливості сповільненого типу відбувається при безпосередньому контакті лімфоцита з антигеном. Якщо антиген є компонентом якоїсь клітини, то до цієї клітини прикріпляються Т- або В-кілери і призводять до загибелі клітини-мішені. Кілер виділяє **перфорин**, який, подібно до компонентів комплементу, занурюється в мембрану клітини або бактерії і полімеризується, утворюючи в мембрані наскрізні канали, що призводить до швидкої загибелі клітини-мішені.

При контакті з антигеном Т-лімфоцити виробляють **лімфокіни**, які є біологічно активними речовинами. За допомогою лімфокінів Т-лімфоцити керують функцією інших лейкоцитів. Лімфокіни бувають **стимулюючими** й **гальмівними**.

В організмі існують механізми дезактивації біологічно активних речовин і захисту органів-мішеней від їх впливу.

Існування механізмів дезактивації БАР показує, що алергічна реакція розвивається тоді, коли секреція БАР під впливом комплексу антиген-антитіло перевищує можливості систем дезактивації БАР і захисту клітин або коли антитіла і Т-кілери безпосередньо ушкоджують клітину.

Якщо БАР утворюється більше, ніж може бути дезактивовано власними системами організму, спостерігається лавиноподібне наростання алергічного процесу з розвитком шоку. Це пов'язано із здатністю одних БАР активувати утворення інших без участі комплексу антиген-антитіло. Цим, очевидно, можна пояснити розвиток тяжких алергічних реакцій на порівняно малі завершальні дози антигену.

Інтенсивність утворення БАР залежить від кількості комплексів антиген-антитіло. Можливість розвитку алергічної реакції після введення надзвичайно малих сенсibiliзуючих доз антигену пояснюється тим, що на одну молекулу антигену виробляється близько 100 000 молекул антитіл. Отже, в сенсibiliзованому організмі є достатня кількість антитіл для реакції з порівняно великою завершальною дозою антигену. Інтенсивність утворення БАР залежить також від стану і спадково зумовлених можливостей систем, які утворюють БАР. Ці системи за функціональними можливостями, а іноді і якісно відрізняються в різних організмах. Отже, у двох індивідумів з однаковими характеристиками імунологічної стадії алергічна реакція в біохімічній стадії може бути неоднаковою.

**Патофізіологічна стадія алергічних реакцій, або стадія функціональних і структурних розладів.** Функціональні і структурні розлади в органах під час алергії можуть розвиватися внаслідок прямого ушкодження клітин лімфоцитами-кілерами й гуморальними антитілами, дії біологічно активних речовин, індукованих комплексом антиген-антитіло, а також повторно, як реакція на первинні алергічні зміни в будь-якому органі.

Розлади, різні за формою і ступенем тяжкості, зумовлені комплексом антиген-антитіло, в системах організму виявляються по-різному.

**Система кровообігу.** Під час алергії змінюється робота серця, знижується артеріальний тиск, різко, порушується проникність стінки судин.

При цьому може спостерігатись раптова асистолія. Поряд з розширенням судин спостерігається спазм їх у деяких органах. Так, у кролів алергічна реакція виявляється у вигляді спазму судин легень.

**Органи дихання.** Серотонін, гістамін спричинюють скорочення непосмугованої м'язової тканин бронхів. Спазм бронхів призводить до порушення вентиляції легень, кисневого голодування.

**Система крові.** При алергії активується система зсідання, крові через активацію фактора Хагемана, протизсідальна – завдяки звільненню гепарину, фібринолітична – перетворенням плазміногену на плазмін. Сумарний ефект порушення здатності крові зсідатись неоднаковий на різних рівнях кровоносного русла. Під час анафілактичного шоку кров у аорті й великих судинах, має пониженою здатність зсідатись, тоді як у капілярах спостерігається тромбоз.

**Нервова система.** Біологічно активні аміни й кініни за нормальних умов є медіаторами больової чутливості. Навіть у дуже малих кількостях вони викликають біль, печію, свербіння, можуть впливати на інші нервові рецептори в кровоносному руслі і тканинах

**3.** Крім алергенів, у виникненні алергічних реакцій, має значення стан організму. У зв'язку з цим розрізняють два основних види алергії: *алергію у первісно здорових людей і у хворих.*

Алергія у здорових при нормальному утворенні антитіл і БАР спричинюється надмірною кількістю антигену. Її механізм полягає у перенапруженні імунної системи і систем утворення БАР.

Можливість розвитку алергії у здорових зумовлена, очевидної переважанням сумарної потужності систем утворення БАР під впливом великої кількості комплексів антиген-антитіло над системами дезактивації. Еволюція зумовила формування таких систем, які можуть реагувати викидом БАР на потрапляння в організм навіть одиничного антигену (збудника). Вони поширені в усьому організмі (наприклад, тканинні базофіли). Сумарна здатність усіх тканинних базофілів організму до викиду біогенних амінів при одномоментній дегрануляції велика. Водночас природний відбір зумовив реакцію систем дезактивації на невеликі дози БАР, які утворюються при потраплянні невеликої кількості інфекційного антигену в організм у природних умовах. Цим і пояснюється переважання потенціальної потужності систем утворення БАР над системами їх дезактивації.

Алергія у хворих або в осіб з прихованими порушеннями може розвиватись під впливом звичайних доз антигену, від яких здорові не захворюють. В основі цього лежать спадкові або набуті порушення механізмів кожної з трьох стадій алергічних реакцій.

В *імунологічній стадії* можуть мати значення такі обставини: 1) полегшене проникнення антигену в організм, наприклад при підвищеній проникності стінки судин, слизової оболонки бронхів; 2) сповільнене руйнування алергену; 3) порушення регуляції імунних реакцій з боку Т-супресорів, яке зумовлює посилене утворення імуноглобулінів; 4) зрив імунологічної толерантності й утворення аутоантитіл; 5) недостатність імун-

них реакцій проти інфекційних антигенів, виникнення повторних інфекцій або хронічного інфекційного процесу, який супроводжується алергією через надмірне утворення інфекційних антигенів. Стимуляція імунокомпетентних клітин у цьому випадку призводить до ліквідації інфекційного процесу і одночасно – до припинення алергічної реакції.

У **біохімічній стадії** алергічних реакцій може посилюватись утворення і активація БАР, звільнення БАР, наприклад при зростаючій дегрануляції тканинних базофілів.

Порушення систем дезактивації та пригнічення БАР спостерігаються при недостатньому утворенні інгібіторів БАР; при нестачі ферментів, які руйнують БАР; порушенні функцій органів, що дезактивують БАР.

У **патофізіологічній стадії** алергічні реакції розвиваються легше в осіб з дефіцитом гормонів і речовин, які є контррегуляторними відносно флогогенних (що зумовлюють запальну реакцію) БАР – катехоламінів, глікокортикоїдів, кортикотропіну, а також в осіб з підвищеною чутливістю клітин-мішеней до дії БАР.

**4. Анафілаксія.** Портє і Ріше в 1902 р. відкрили явище анафілаксії – стан пониженої стійкості проти антигену після імунізації. Анафілаксія є ефектом, протилежним **профілаксії**, тобто захисному ефекту імунізації. Анафілактична реакція може бути генералізованою (**анафілактичний шок**) і місцевою (**феномен Овері**).

Анафілактичний шок у класичному варіанті відтворюється у гвінейських свинок, сенсibilізованих кінською сироваткою. Мінімальна сенсibilізуюча доза сироватки  $10^{-6}$  мл (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 розвивається **анафілактичний шок**. Максимальна реакція спостерігається через два тижні після сенсibilізуючої ін'єкції.

Перебіг анафілактичного шоку в різних видів тварин неоднаковий, що пов'язано насамперед з тим, який життєво важливий орган уражується в даного виду більше, ніж 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 легневих артерій** і пов'язане з ним різке розширення правої половини серця.

Картина анафілактичного шоку в людини дуже схожа з проявами анафілаксії у гвінейської свинки – відбувається **спазм бронхіол**, порушення вентиляції легень, знижується артеріальний тиск, температура тіла, порушується здатність крові зсідатись.

**Бронхіальна астма.** При цьому захворюванні у відповідь на дію алергену розвивається **спазм і набряк слизової оболонки бронхіол**, гіперсекреція слизу, який накопичується у бронхах. Порушується вентиляція легень і газообмін, виникає тяжка задишка. Приблизно у 50 % випадків бронхіальну астму зумовлює компонент кімнатного пилу, що являє собою вуглевод, який є продуктом природного, або бактеріального розпаду

целюлози з бавовнику. Цього алергену немає у вуличному пилу і пилу порожніх будівель, у житлових приміщеннях він є. Виявилось також, що для 85 % дітей, хворих на бронхіальну астму, алергеном є кліщ *Dermatophagoides*, який міститься в домашньому пилу. У решті випадків бронхіальну астму спричинюють інші алергени, що містяться в повітрі (пилок рослин, злущений епідерміс, шерсть тварин), речовини, які потрапляють в організм парентерально, а також ентерально, в тому числі й деякі лікарські засоби – ацетилсаліцилова кислота, антипірін, морфін та ін.

**Поліноз** (лат. pollen – пилок) – це сінна гарячка і сінна астма, які за видом алергенів є **пилковою алергією**. Алергенами є пилок та ефірні олії рослин.

**Сироваткова хвороба**. Під цією назвою Пірке й Шик описали в 1905 р. патологічні явища, що виникають інколи у хворих після парентерального введення з лікувальною метою чужорідної сироватки. Захворювання може виникнути не лише після повторного, а й після разового введення великої кількості сироватки, коли її білки зберігаються в тканинах до появи антитіл проти них.

**Ідіосинкразія** (грец. idios + synkrasis – своєрідна суміш соків). Під ідіосинкразією розуміють особливу чутливість деяких людей до окремих харчових речовин або лікарських засобів. Вважали, що, на відміну від анафілаксії, ідіосинкразія може бути зумовлена речовинами неантигенної природи, однак тепер такі випадки відносять до параалергії.

**5.** Алергічні реакції сповільненого типу зумовлюються не гуморальними антитілами, а **клітинними**, насамперед Т-лімфоцитами – субпопуляціями кілерів, і медіаторами гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). Ці реакції не вдається відтворити при пасивній імунізації сироваткою, однак вони розвиваються при пересаджуванні життєздатних лімфоцитів або тканини лімфовузлів, селезінки, а також за допомогою фактора переносу.

Клітинні реакції сповільненого типу існують для імунологічного нагляду за антигенним складом організму. Такі реакції спостерігаються при аутоалергічних захворюваннях, відторгненні гомотрансплантатів

Велике значення мають алергічні реакції сповільненого типу при інфекційній алергії. Класичним прикладом гіперчутливості сповільненого типу є **туберкулінова реакція**. У місці введення туберкуліну ознаки реакції з'являються лише через кілька годин. Максимуму реакція досягає через 48-72 год. Розвивається запалення, яке супроводжується інфільтрацією тканини лейкоцитами, набряком і гіперемією. Можливий некроз тканин.

Алергічні реакції сповільненого типу спостерігаються також при сифілісі, мікотичних, паразитарних захворюваннях, вірусних інфекціях. Реакції сповільненого типу можуть бути зумовлені хімічними речовинами. Внаслідок контакту їх із шкірою розвивається контактний дерматит. Речовини, які спричинюють контактний дерматит, містяться у фарбах, милах, смолах дерев, лаках, гумі, металах, а також у злаках, бур'янах, насінні бавовнику та інших рослин.



**Імунні реакції проти трансплантата.** Відторгнення трансплантата відбувається через відмінність антигенів пересадженої тканини від антигенів, до яких в організмі реципієнта сформувалась толерантність.

Антигенні відмінності у двох неінбредних індивідуумів одного виду можуть існувати щодо тисяч антигенів одночасно. Проте не всі вони мають однакову силу (імуногенність). Найсильніші трансплантаційні антигени кодуються в локусі 6-ї хромосоми у людини і є антигенами головної системи гістосумісності. Патогенез відторгнення трансплантата відповідає загальним закономірностям патогенезу алергічних реакцій змішаного типу. Переважне значення має клітинна реакція сповільненого типу.

Після пересадження опроміненій тварині алогенного кісткового мозку Т- і В-лімфоцити донора в організмі опроміненого реципієнта починають імунну реакцію проти його тканин. Цю реакцію називають **реакцією трансплантата проти живителя**.

6. Аутоалергічні (аутоімунні) захворювання розвиваються внаслідок утворення антитіл, які можуть взаємодіяти з антигенами власного організму. Це може відбуватись у разі демаскування антигенів, зняття толерантності і при соматичних мутаціях.

Демаскування антигенів спостерігається у високодиференційованих органах (головний мозок, кришталік, яєчко, щитовидна залоза та ін.) при порушенні гістогематичних бар'єрів. У цих органах містяться речовини, які є аутоантигенами, оскільки в період формування імунологічної толерантності і надалі вони були ізольовані від імунної тканини гістогематичними бар'єрами. Порушення бар'єрів зумовлює демаскування цих аутоантигенів і вироблення проти них аутоантитіл.

Демаскування аутоантигенів, прихованих усередині біологічних макромолекул, виявляється в органах, де спеціалізованих бар'єрів немає. Під впливом фізичних, хімічних і біологічних факторів можливе виявлення потенційно аутоантигенних детермінант і виникнення аутоалергічної реакції.

**Зняття імунологічної толерантності до нормальних компонентів тканин.** Можливе, наприклад, зняття толерантності до гаптенів свого організму після заміни носія гаптенів. Відомо, що до великої кількості антигенів свого організму В-лімфоцити не толерантні. Це пояснюється відмінностями в умовах формування імунологічної толерантності у Т- і В-лімфоцитів. Однак у нормі В-лімфоцити не виробляють аутоантитіл проти компонентів власного організму, оскільки до них толерантні Т-лімфоцити. При зустрічі з цими антигенами Т-лімфоцити не вступають у кооперацію з В-лімфоцитами, без чого нетолерантні В-лімфоцити не залучаються в імунну відповідь.

Якщо в організм потрапляють макромолекулярні антигени, до яких приєднуються власні, то Т-лімфоцити починають реагувати на носіїв антигенів і кооперуватися з В-лімфоцитами, а В-лімфоцити, в свою чергу, починають реагувати на гаптени свого організму, що увійшли в антигенний комплекс з чужорідним носієм. Очевидно, за таким механізмом

мікроорганізми і макромолекулярні речовини, які виконують в організмі функції носіїв гаптенів, здатні індукувати аутоімунні захворювання.

Відносно багатьох речовин в організмі підтримується імунологічна толерантність, в основі якої лежить активація антигенами Т-супресорів. Несприятливі впливи на організм, а також спадкові порушення можуть спричинити зниження функції Т-супресорів і імунну відповідь проти нормального компонента організму.

Зняття імунологічної толерантності можливе при імунізації близькоспорідненими антигенами. Цей феномен може розвинути за рахунок мікрогетерогенності клону імуноцитів і відміни активності супресорів.

**Соматичні мутації** у різних органах можуть призвести до появи клітин, які мають антигенні властивості відносно свого організму. У більшості випадків це завершується швидкою елімінацією мутованого клону соматичних клітин.

Мутація імуноцитів може стати причиною аутоімунних захворювань у зв'язку з тим, що призводить до появи заборонених клонів, які сприймають нормальні компоненти організму як антигени.

Поява заборонених клонів може відбуватись також іншим шляхом. Оскільки в нормальному організмі у В-лімфоцитів не формується імунологічна толерантність до антигенів свого організму, то мутації первинно можуть призводити до відміни функції супресорів або появи забороненого клону хелперів. В результаті нетолерантні В-лімфоцити починають реагувати на нормальні компоненти тканин свого організму. До аутоімунних захворювань, які виникають за цим типом, відносять ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію і лейкопенію. У хворих на ревматоїдний артрит спостерігається вироблення антитіл проти власного гамма-глобуліну крові. У патогенезі системного червоного вовчака основне значення мають протиядерні аутоантитіла, які реагують з компонентами ядер клітин крові і тканин.

Установлено існування ще двох механізмів аутоімунних захворювань: 1) недостатність антиідіотипових антитіл; 2) зрив розпізнавання «свого» через рецептори, в ролі яких Т-лімфоцитами використовуються антигени головного комплексу гістосумісності.

Аутоімунна патологія частіше спостерігається у жінок. Це пов'язано з розміщенням генів, які контролюють формування імунокомпетентної тканини, в Х-хромосомі. Оскільки в жінок дві Х-хромосоми, то й мутації цих генів можуть спостерігатися частіше, ніж у чоловіків.

7. Раніше під **параалергією** розуміли алергічний стан, зумовлений одним алергеном відносно іншого. Практично такий самий зміст мало і поняття **гетероалергії** – як реакції алергічного типу в організмі, сенсibilізованому одними речовинами, на завершальне введення інших речовин, частіше бактерій або їхніх токсинів.

Установлення того факту, що алергічні реакції обов'язково починаються імунологічною стадією, дало змогу А. Д. Адо виділити алергічні реакції **справжні** й **несправжні**. Справжні алергічні реакції починаються імунними

механізмами і взаємодією антигенів з антитілами. В механізмі несправжніх алергічних реакцій не відбувається реакція алергену з антитілом. Отже, за сучасними уявленнями, параалергія і гетероалергія – це група реакцій, за проявами і способами відтворення схожих на алергію, але які відрізняються від неї відсутністю імунологічної стадії і реакції антиген-антитіло.

Подібність параалергічних реакцій з алергією пояснюється тим, що речовини, які спричинюють параалергію, справляють безпосередній токсичний вплив на клітини тканин і здатні активувати, минаючи взаємодію з антитілами, вироблення біологічно активних речовин, які активуються і при алергії, зумовлюючи її клінічні прояви. Тому параалергію здатні спричинювати лібератори гістаміну (речовини, які звільняють гістамін з клітин), під прямим впливом яких відбувається дегрануляція тканинних базофілів, мікроорганізми та їх токсини, великомолекулярні колоїди та ін.

**Параалергією** слід називати несправжні алергічні реакції, зумовлені однією і тією самою речовиною, а **гетероалергією** – реакції організму, підготовленого однією речовиною, на провокуюче введення іншої речовини.

Від параалергії та гетероалергії слід відрізнити перехресні алергічні реакції, які розвиваються в організмі, імунізованому одними мікроорганізмами, на введення інших мікроорганізмів що мають антигени, спільні з першими.

Параалергічні реакції бувають **місцеві** і **загальні**. До місцевих належить **феномен Шварцмана**, до загальних – **феномен Санареллі**.

**Феномен Шварцмана** викликають введенням тварині фільтрату культури збудників черевного тифу у шкіру, а через добу – внутрішньовенно. На місці першого введення виникає геморагічно-некротичне запалення. В основі цього ефекту лежить сумарна токсична дія ендотоксину збудника черевного тифу.

**Феномен Санареллі** відтворюється при внутрішньовенному введенні нелетальної дози ендотоксину холерних вібріонів, а через добу – фільтрату культури кишкової палички. Розвивається тяжка загальна реакція за типом шоку. Аналогічний феномен відтворюється і за допомогою ендотоксинів інших мікроорганізмів. Феномен Санареллі близький за механізмом до феномена Шварцмана. Обидва феномени мають важливе значення в механізмі розвитку інфекційних захворювань.

**8.** Запобігти розвитку алергічних захворювань можна ізоляцією організму від потенціального антигену, відтворенням специфічної імунологічної толерантності або імунодепресивних станів.

Імунологічну толерантність викликають введенням новонародженому або ембріону даного антигену. Її відтворення становить інтерес для трансплантації органів, а також для запобігання реалізації спадкової здатності до алергічних реакцій на якийсь антиген. У дорослих специфічну імунологічну толерантність можна забезпечити введенням дуже великих доз розчинного антигену (параліч Фелтона).

Імунодепресивний ефект можна зумовити, пригнічуючи вироблення антитіл проти багатьох антигенів. Цього можна досягти трьома способами:

опромінюванням, імунодепресантами, які гальмують поділ клітин і білковий синтез, і специфічними антилімфоцитарними сироватками (АЛС).

У випадку коли сенсibilізація вже відбулася і почалось алергічне захворювання, можливі такі засоби.

1. Пригнічення синтезу антитіл зазначеними вище способами.

2. Специфічна десенсибілізація за Безредкою, що дає змогу звільнити організм на деякий час від антитіл проти даного антигену, хоч і не повністю. Десенсибілізацію проводять невеликими дозами антигену, які не спричиняють тяжких реакцій. Дози вводять повторно через певні інтервали часу, протягом яких в організмі інактивуються біологічно активні сполуки. Після зв'язування антитіл, достатнього для того, щоб чергове введення антигену не супроводжувалось реакцією, можна ввести основну дозу антигену.

3. Інактивація біологічно активних сполук. Для цього вводять інгібітори протеолітичних ферментів, речовини, які зв'язують гістамін, серотонін та ін.

4. Захист клітин від впливу БАР, а також корекція функціональних порушень в органах і системах.

## Лекція 5

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ

1. *Суть і поширення артеріальної гіперемії.*
2. *Види артеріальної гіперемії за механізмом розвитку.*
3. *Характеристика венозної гіперемії.*
4. *Ішемія.*
5. *Місце в патології кровообігу стазу.*
6. *Місце в патології кровообігу тромбозу.*
7. *Емболія.*
8. *Емболія малого кола кровообігу.*
9. *Емболія великого кола кровообігу.*
10. *Емболія ворітної вени.*

1. Кровообігом на ділянці периферичного судинного русла, крім руху крові, забезпечується обмін води, електролітів, газів, поживних речовин і метаболітів за системою **кров–тканина–кров**.

Механізми регуляції регіонарного кровообігу охоплюють, з одного боку, вплив судинозвужувальної і судинорозширювальної іннервації, а з другого – вплив на судинну стінку неспецифічних метаболітів, неорганічних іонів, місцевих БАР і гормонів, які надходять з кров'ю. Вважають, що із **зменшенням** діаметра судин значення **нервової регуляції зменшується**, а **метаболічної**, навпаки, **зростає**.

В органах і тканинах у відповідь на функціональні і структурні зміни можуть виникати місцеві порушення кровообігу. Найчастіше трапляються такі форми місцевого порушення кровообігу: **артеріальна й венозна гіперемія, ішемія, стаз, тромбоз, емболія**.

**Артеріальна гіперемія** – це збільшення кровонаповнення органа за рахунок надмірного надходження крові артеріальними судинами, її характеризують певні функціональні зміни й клінічні ознаки: поширене почервоніння, розширення дрібних артерій, артеріол, вен і капілярів, пульсація дрібних артерій і капілярів, збільшення кількості функціонуючих судин, підвищення місцевої температури, збільшення розміру гіперемованої ділянки, підвищення тургору тканини, збільшення тиску в артеріолах, капілярах і венах, прискорення течії крові, посилення обміну і функції органа.

Причиною артеріальної гіперемії є вплив різних факторів зовнішнього середовища, в тому числі біологічних, фізичних, хімічних; збільшене навантаження на орган або ділянку тканини, а також психогенні впливи. Оскільки частина цих факторів є звичайними фізіологічними подразниками (збільшення навантаження на орган, психогенні впливи), то зумовлені ними

зміни кровонаповнення слід вважати **фізіологічною артеріальною гіперемією**. Основним різновидом фізіологічної артеріальної гіперемії є **робоча**, або **функціональна**, а також **реактивна гіперемія**.

**Робоча гіперемія** – це збільшення течії крові в органі, що супроводжує посилення його функції (гіперемія підшлункової залози під час травлення, скелетного м'яза під час скорочення, збільшення в'язкої течії крові у разі посилення роботи серця, приплив крові до головного мозку при психічному навантаженні).

**Реактивна гіперемія** – це збільшення течії крові після її короточасного обмеження. Розвивається звичайно в нирках, головному мозку, шкірі, кишках, м'язах.

**Патологічна артеріальна гіперемія** виникає під впливом незвичайних (патологічних) подразників (хімічних речовин, токсинів, продуктів порушеного обміну, що утворюються при запаленні, опіку, гарячці, механічних факторів). В окремих випадках умовою виникнення патологічної артеріальної гіперемії є підвищення чутливості судин до подразників, що спостерігається, наприклад, у разі алергії.

Інфекційні висипи, почервоніння обличчя при багатьох інфекційних захворюваннях (кір, висипний тиф, скарлатина), вазомоторні розлади при системному червоному вовчаку, почервоніння шкіри кінцівки у разі пошкодження певних нервових сплетень, почервоніння половини обличчя при невралгії трійчастого нерва тощо є клінічними прикладами патологічної артеріальної гіперемії.

Залежно від фактора, який зумовлює патологічну артеріальну гіперемію, можна говорити про **запальну, теплову гіперемію, ультрафіолетову еритему** та ін.

**2.** За механізмом розвитку розрізняють два види артеріальної гіперемії – **нейрогенну** та зумовлену дією **місцевих метаболічних (хімічних) факторів**.

**Нейрогенна артеріальна гіперемія нейротонічного типу** може виникати рефлекторно у зв'язку з подразненням екстеро- та інтерорецепторів, а також при подразненні судинорозширювальних нервів і центрів. Подразниками можуть бути психічні, механічні, температурні (теплота), хімічні (скипидар, гірчична олія тощо) та біологічні агенти.

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

**Нейрогенну артеріальну гіперемію нейропаралітичного типу** можна спостерігати в клініці й експерименті на тваринах після перерізування симпатичних волокон і нервів, які мають судинозвужувальну дію. О. П. Вальтер уперше виявив розширення судин лапки жаби після перерізування симпатичних волокон сідничного нерва. Пізніше К. Бернар спостерігав почервоніння і підвищення температури шкіри голови кроля на боці видалення шийного вузла симпатичного стовбура. Особливо це було помітно на вусі.

Важливу роль у збільшенні течії крові при місцевих судинних реакціях відводять зміні рН тканинного середовища – зрушення реакції середовища в бік **ацидозу** сприяє **розширенню** судин, а також зменшенню ступеня насичення гемоглобіну киснем.

Кінець артеріальної гіперемії може бути різним. У більшості випадків артеріальна гіперемія супроводжується посиленням обміну речовин і функції органа, що є **приспосувальною реакцією**. Однак можливі і несприятливі наслідки. У разі атеросклерозу, наприклад, різке розширення судини може супроводжуватись розривом її стінки і крововиливом у тканину. Особливо небезпечні такі явища в головному мозку.

**3. Венозна гіперемія** розвивається внаслідок збільшеного наповнення кров'ю органа або ділянки тканини в результаті утрудненого відтоку крові венами. Причинами її є закупорка вен тромбом або емболом, стиснення (здавлювання) пухлиною, рубцем, збільшеною маткою. Тонкостінні вени можуть здавлюватись також у ділянках різкого підвищення тканинного та гідростатичного тиску.

В окремих випадках венозну гіперемію зумовлює конституціональна слабкість еластичного апарату вен, недостатній розвиток і понижений тонус непосмугованої м'язової тканини їхньої стінки. Нерідко така схильність має сімейний характер.

Професії, пов'язані із щоденним тривалим (протягом багатьох годин) перебуванням у вертикальному положенні, збільшують схильність до розвитку венозної гіперемії в дистальних відділах нижніх кінцівок в осіб з конституціонально зумовленою неповноцінністю елементів стінки венозних судин.

Вени, як і артерії, хоч і меншою мірою, є багатими рефлексогенними зонами, що дає змогу припускати можливість нервово-рефлекторної природи венозної гіперемії. Морфологічною основою вазомоторної функції вен є нервово-м'язовий апарат, до якого входять елементи непосмугованої м'язової тканини та ефекторні нервові закінчення.

Венозна гіперемія розвивається також при ослабленні функції **правого шлуночка серця**, зменшенні присмоктуючої дії грудної клітки (ексудативний плеврит, гемоторакс), утрудненні течії крові в малому колі кровообігу (пневмосклероз, емфізема легень, ослаблення функції лівого шлуночка серця).

Клінічно венозна гіперемія виявляється збільшенням органа або ділянки тканини, ціанозом, місцевим зниженням температури, набряком, підвищенням тиску у венах і капілярах застійної ділянки, сповільненням течії крові, діapedезом еритроцитів. На завершальному етапі гіперемії можливі маятникоподібний рух крові і стаз.

Тривале розширення вен призводить до розтягнення їхньої стінки, що може супроводжуватись гіпертрофією її м'язової оболонки і ознаками флебосклерозу та варикозного розширення вен.

Тривалий венозний застій супроводжується атрофією і загибеллю функціональних елементів стінки вени. Поряд з цим на ділянці венозної

гіперемії відбувається **заміщувальне розростання сполучної тканини**. Класичним прикладом є цироз печінки при недостатності функції серця, спричинений венозним застоєм.

Особливо тяжкі наслідки спостерігаються в разі **одночасного** венозного і лімфатичного застою.

Основним фактором, який зумовлює місцеві зміни при венозній гіперемії, є **киснєве голодування (гіпоксія)** тканини.

Поряд з місцевими змінами при венозній гіперемії, особливо коли вона викликана загальними причинами і має генералізований характер, можливі також деякі загальні гемодинамічні порушення з дуже тяжкими наслідками. Найчастіше вони виникають при закупорці великих венозних колекторів – **ворітної, нижньої порожнистої вен**. Скупчення крові в цих судинних резервуарах (близько 90 % усієї крові) супроводжується різким зниженням артеріального тиску, порушенням живлення важливих органів (серця, мозку). Внаслідок недостатності серця або паралічу дихання можливий смертельний кінець.

4. Порушення периферичного кровообігу, основою якого є обмеження або повне припинення припливу артеріальної крові, називається **ішемією**, або **місцевою анемією, недокрів'ям**. Ознаками ішемії є: збліднення ішемізованої ділянки органа, зниження місцевої температури, порушення чутливості у вигляді **парестезії** (відчуття заніміння, поколювання, “повзання мурашок”), больовий синдром, сповільнення течії крові, зменшення органа в об'ємі, зниження артеріального тиску на ділянці артерії нижче від перешкоди, зниження напруженості кисню в ішемізованій ділянці органа або тканини, зменшення утворення міжтканинної рідини і зниження тургору тканини, розлад функції органа або тканини, дистрофічні зміни.

Причиною ішемії можуть бути різні фактори: здавлювання артерії, обтурація просвіту, вплив на нервово-м'язовий апарат артеріальної стінки. Відповідно до цього розрізняють **компресійний, обтураційний та ангіоспастичний типи ішемії**.

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

**Обтураційна ішемія** є наслідком часткового звуження або повного закриття просвіту артерії тромбом чи емболом.

**Ангіоспастична ішемія** виникає внаслідок подразнення судинозвужувального апарату судин та рефлексорного спазму їх, зумовленого **емоційним впливом** (страх, біль, гнів), **фізичними факторами** (холод, травма, механічне подразнення), **хімічними агентами, біологічними подразниками** (токсини бактерій) та ін. В умовах патології ангіоспазм характеризується відносною тривалістю і значною вираженістю, що може бути причиною різкого сповільнення течії крові, аж до її припинення.

Найчастіше ангіоспазм охоплює артерії відносно великого діаметра всередині органа.

Характер обмінних, функціональних і структурних змін в ішемізованій ділянці тканини або органа визначається ступенем кисневого голодування,



тяжкість якого залежить від швидкості розвитку і типу ішемії, її тривалості, локалізації, характеру колатерального кровообігу, функціонального стану органа або тканини.

Ішемія, яка виникла на ділянці повної обтурації або здавлення артерій, за інших однакових умов спричинює більш тяжкі зміни, ніж спазм. Ішемія, що швидко розвивається, як і тривала, перебігає тяжче порівняно з ішемією, яка розвивається повільно і менш тривала. Особливо велике значення в розвитку ішемії має **раптова обтурація артерій**, оскільки при цьому може додатись рефлексорний спазм її системи розгалужень.

Ішемія життєво важливих органів (мозку, серця) має більш тяжкі наслідки, ніж ішемія нирок, селезінки, легень, а ішемія останніх – більш тяжкі наслідки порівняно з ішемією скелетної м'язової, кісткової або хрящової тканини. Зазначені органи характеризуються високим рівнем енергетичного обміну, водночас їхні колатеральні судини функціонально абсолютно або відносно не здатні компенсувати порушення кровообігу. Навпаки, скелетні м'язи і, особливо, сполучна тканина, завдяки низькому рівню енергетичного обміну в них, більш стійкі в умовах ішемії.

**5. Стаз** – це сповільнення і припинення течії крові в капілярах, дрібних артеріях і венах. Розрізняють **справжній (капілярний) стаз**, який виникає внаслідок патологічних змін у капілярах або порушення реологічних властивостей крові, **ішемічний** – внаслідок повного припинення припливу крові з відповідних артерій у капілярну сітку і венозний.

При справжньому стазі кров у дрібних венах стає нерухомою, еритроцити набухають і втрачають значну частину свого пігменту. Плазма разом з вивільненим гемоглобіном виходить за межі судинної стінки. В тканинах осередку капілярного стазу виникають ознаки різкого порушення живлення, смертіння.

Причиною справжнього стазу можуть бути **фізичні** (холод, теплота), **хімічні** (отрути, концентрований розчин натрію хлориду та інших солей, скипидар, гірчична й кротонова олія) та **біологічні** (токсини мікроорганізмів) фактори.

Механізм розвитку справжнього стазу пояснюється внутрішньокапілярною агрегацією еритроцитів, тобто склеюванням їх і утворенням конгломератів, які утруднюють течію крові. При цьому підвищується периферичний опір.

Агрегація виникає внаслідок зміни фізичних властивостей плазмолеми еритроцитів під безпосереднім впливом факторів, що проникають усередину капілярної судини. При електронно-мікроскопічному вивченні феномена агрегації еритроцитів виявилось, що поверхня їх, гладенька за нормальних умов, стає при посиленій агрегації нерівною, «пухнастою». При цьому змінюються сорбційні властивості еритроцитів відносно деяких барвників, що свідчить про порушення їхнього фізико-хімічного стану.

У патогенезі справжнього стазу важливе значення має сповільнення течії крові в капілярах внаслідок її згущення. Провідну роль при цьому відіграє підвищена проникність стінки капілярів, розміщених у зоні стазу.

Цьому сприяють етіологічні фактори, що викликають стаз, і метаболіти, які утворюються в тканинах. Особливе значення в механізмі стазу мають БАР (серотонін, брадікінін, гістамін), а також ацидотичне зрушення реакції тканинного середовища та його колоїдного стану. В результаті спостерігаються підвищення проникності судинної стінки і розширення судин, що призводять до згущення крові, сповільнення течії крові, агрегації еритроцитів і до стазу.

Особливо важливим є вихід у тканини альбумінів плазми крові, які сприяють зниженню негативного заряду еритроцитів) що може супроводжуватись випаданням їх із завислого стану.

**Ішемічний і венозний стаз** є наслідком простого сповільнення і припинення течії крові. Цей стан виникає з тих самих причин, що й венозна гіперемія та ішемія. **Венозний стаз** може бути результатом здавлювання вен, закупорки їх тромбом або емболом, а **ішемічний** – наслідком спазму, здавлювання або закупорки артерій. Усунення причини стазу забезпечує відновлення нормальної течії крові.

**6. Тромбоз** – це процес прижиттєвого утворення на внутрішній поверхні стінки судин згустків крові, які складаються з її елементів. Згустки крові можуть бути **пристінковими** (частково зменшують просвіт судин) і **закупорювальними**. Перші виникають переважно в серці і стовбурах магістральних судин, другі – у дрібних артеріях і венах.

Залежно від того, які компоненти переважають у структурі тромбу, розрізняють **білі, червоні і змішані тромби**. Перші утворюються тромбоцитами, лейкоцитами, а також невеликою кількістю білків плазми; другі – еритроцитами, скріпленими нитками фібрину; змішані тромби являють собою білі і червоні шари, які чергуються між собою.

Ще в минулому столітті сформувалось чітке уявлення про основні фактори тромбоутворення у вигляді **тріади Вірхова**.

1. Ушкодження судинної стінки, що виникає під впливом **фізичних** (механічна травма, електричний струм), **хімічних** (NaCl, FeCl<sub>3</sub>, HgCl<sub>2</sub>, AgNO<sub>3</sub>) і **біологічних** (ендотоксини мікроорганізмів) факторів внаслідок порушення її живлення і метаболізму.

Пристінковий тромб утворюється насамперед на ділянці ушкодження стінки судини. Це пояснюється, з одного боку, тим, що з ушкодженої внутрішньої оболонки судини виділяються фактори зсідання крові, які активують процес тромбоутворення, а з другого – локальним пригніченням фібринолізу.

2. Порушення активності систем зсідання і протизсідання крові і судинної стінки. Підвищення активності системи зсідання крові за рахунок збільшення у ній концентрації тромбіну, тромбопластину, як і зниження активності системи протизсідання крові (зменшення вмісту в крові антикоагулянтів або збільшення активності їхніх інгібіторів), у тому числі й фібринолітичної, як правило, призводить до **внутрішньосудинного зсідання крові і тромбозу**.

3. **Сповільнення і порушення** течії крові. Цей фактор, очевидно, має менше значення, однак він дає змогу пояснити, чому у венах тромби утворюються у п'ять разів частіше, ніж в артеріях, в венах нижніх кінцівок – у три рази частіше, ніж у венах верхніх кінцівок, а також високу частоту тромбоутворення при декомпенсації кровообігу, у разі тривалого постільного режиму.

Процес тромбоутворення умовно можна поділити на дві фази: **клітинну – фазу адгезії, агрегації та аглютинації тромбоцитів** і **плазматичну – фазу коагуляції крові**.

Фізико-хімічна суть **клітинної фази** (первинний, або судинно-тромбоцитарний, гемостаз) полягає у **зміні електричного потенціалу судинної стінки**, заряду тромбоцитів та інших клітин крові, підвищенні адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів, що викликає осідання їх на ушкодженій (“чужорідній”) поверхні внутрішньої оболонки судин (**адгезія**) і прилипання один, до одного (**агрегація**).

З моменту розпаду тромбоцитів і вивільнення тромбоцитарних факторів зсідання крові починається наступний етап тромбоутворення – **плазматична фаза** (фаза коагуляції крові). Фізико-хімічна та біохімічна суть цієї фази полягає в кількох послідовних перетвореннях за типом профермент-фермент. Деякі з цих перетворень мають справжню ферментативну природу.

На **першому етапі** плазматичної фази відбувається активація протромбопластину тканин і крові з переведенням його в активний відповідно **зовнішній і внутрішній тромбопластин**. Зовнішній тромбопластин утворюється при взаємодії тканинних і плазматичних компонентів системи зсідання крові. Внутрішній тромбопластин (фактор 3 тромбоцитів) утворюється з протромбопластину тромбоцитів при взаємодії факторів зсідання крові. Час, протягом якого утворюється зовнішній тромбопластин, становить кілька секунд, тоді як для утворення внутрішнього тромбопластину потрібні хвилини.

**Другий етап** – утворення активного **тромбіну**. Під впливом протеолітичного ферменту **тромбопластину** відбувається відщеплення пептидів з обох кінців білкової молекули протромбіну з утворенням тромбіну — високоспецифічного протеолітичного ферменту.

На третьому етапі під впливом тромбіну здійснюється перетворення фібриногену на **фібрин** з утворенням згустку.

Фібрин у вигляді ниток, які лежать пухко або компактно, становить основну масу тромбу. В комірках сітки, що утворилася, розміщуються клітини крові (агреговані тромбоцити, скупчення лейкоцитів та еритроцитів).

На завершальному етапі зсідання крові під дією тромбастеніну (ретрактозиму), який виділяється з інтактних тромбоцитів, настає скорочення (за типом скорочення актоміозину) фібринових волокон і волоконець; виявлених у тромбоцитах за допомогою електронного мікроскопа. Відбувається **ретракція** (стиснення) і ущільнення згустку. Для нормальної ретракції потрібні іони кальцію, глюкоза, АТФ, фізіологічний перебіг гліколізу, певні

співвідношення між концентрацією тромбіну й фібриногену, а також фібриногену і тромбоцитів.

Можливі **різні наслідки тромбозу**. Враховуючи його значення як кровоспинного механізму при гострій травмі, що супроводжується кровотечею, тромбоз слід розглядати як **приспосувальне явище**.

Водночас тромбоз при різних захворюваннях (атеросклероз, облітеруючий ендартеріт, цукровий діабет та ін.) може супроводжуватись тяжкими наслідками, що зумовлені гострим порушенням кровообігу в зоні тромбованої судини (ішемія при тромбозі артерій, застій крові при тромбозі вен).

Розвиток некрозу (інфаркту, гангрени) в басейні тромбованої позбавленої колатералей судини – **кінцевий етап тромбозу**. Особливо велика роль тромбозу вінцевих артерій у розвитку інфаркту міокарда.

**7. Емболія** – це закупорка судин тілами (**емболами**), які приносяться течією крові або лімфи.

Залежно від характеру емболів розрізняють емболію **екзогенну** (повітряну, газову, щільними сторонніми тілами, бактеріальну, паразитарну) та **ендогенну**, спричинену тромбом, краплями жиру, різними тканинами, навколоплідними водами.

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

В усіх цих випадках рух емболів звичайно може відбуватись відповідно до природного руху крові. Звідси зрозуміло, що джерелом емболії великого кола кровообігу є патологічні процеси в легеневих венах, порожнинах лівої половини серця, артеріях великого кола кровообігу; малого – 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 відбувається не за гемодинамічними законами, а відповідно до сили тяжіння самого ембола. Така емболія розвивається у великих венозних стовбурах при сповільненні течії крові і зменшенні присмоктуючої дії грудної, клітки. Спостерігається також **парадоксальна емболія** у разі незарощення міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки, внаслідок чого емболи з вен великого кола кровообігу і правої половини серця переходять у ліву, обминаючи мале коло.

**Емболія екзогенного походження. Повітряна емболія** виникає при пораненні великих вен, які слабо спадаються і тиск у яких близький до нуля або негативний. Внаслідок цього у вени засмоктується повітря, особливо на висоті вдиху, і виникає **емболія судин малого кола кровообігу**.

Чутливість різних тварин і людини до повітряної емболії неоднакова. Кріль гине після внутрішньовенного введення 2-3 мл повітря, тоді як собака переносить об'єм введенного повітря 50-70 мл/кг. Людина щодо цього займає **проміжне місце**.

**Газова емболія** є основною патогенетичною ланкою стану декомпресії, зокрема **кесонної хвороби**. Перепад атмосферного тиску від підвищеного до нормального або від нормального до різко пониженого (під час швидкого

підняття на висоту або дегерметизації кабіни висотного літального апарата) призводить до зниження розчинності газів (азоту, вуглекислого газу, кисню) у тканинах і в крові та до закупорки пухирцями цих газів (насамперед азоту) капілярів, розміщених переважно в басейні судин великого кола кровообігу.

Газова емболія можлива також при анаеробній (газовій) гангрені.

**Емболія ендогенного походження.** Причиною *тромбоемболій* є частинка тромбу, що відірвалася. Відрив частинок тромбу вважається ознакою його неповноцінності («хворий» тромб). У більшості випадків «хворі» тромби утворюються у венах великого кола кровообігу (вени нижніх кінцівок, таза, печінки), чим і пояснюється більша частота тромбоемболії малого кола.

Причиною неповноцінності тромбу, відриву його частинок і тромбоемболії є його *асептичне* або *гнійне розплавлення*, порушення фази ретракції тромбоутворення, а також зсідання крові.

**Жирова емболія** виникає при потраплянні в течію крові крапель жиру, переважно ендогенного походження.

Причиною потрапляння жирових крапель у течію крові є ушкодження (роздроблення, сильний струс) кісткового мозку, підшкірної або тазової клітковини та жирових скупчень, печінки в стані жирового переродження.

З віком у зв'язку із заміщенням червоного кісткового мозку трубчастих кісток жовтим і внаслідок збільшення в ньому вмісту жирів з низькою температурою плавлення небезпека виникнення жирової емболії зростає.

Кількість жиру, яка може спричинити смертельну жирову емболію, коливається у різних тварин від 0,9 до 3 см<sup>3</sup>/кг.

**Тканинна (клітинна) емболія.** У разі травми можливе занесення частинок різних тканин організму, особливо багатих на воду (кісткового мозку, м'язів, головного мозку, печінки, трофобласту), в систему циркуляції крові, передусім малого кола кровообігу.

Особливе значення має емболія судин клітинами злоякісних пухлин, оскільки є основним механізмом утворення метастазів.

**Емболія навколоплідними водами** – потрапляння навколоплідних вод під час родів у пошкоджені судини матки на ділянці плаценти, що відокремилася. В артеріолах і капілярах легень затримуються щільні частинки амніотичної рідини (меконію), що клінічно виявляється в картині емболії малого кола кровообігу.

Клінічні прояви емболії визначаються її локалізацією (мале або велике коло кровообігу), особливостями ангіоархітекτονіки, зокрема станом колатерального кровообігу та його нейрогуморальної регуляції, розміром і складом емболів, їхньою загальною масою, швидкістю потрапляння в течію крові, реактивністю організму.

**8. Емболія малого кола кровообігу.** Найважливішим функціональним порушенням при емболії судин малого кола кровообігу є *різке зниження артеріального тиску*.

Існує кілька гіпотез, які пояснюють механізм гіпотензивного ефекту при емболії легеневої артерії. Деякі дослідники пов'язують різке зниження артеріального тиску із *зменшенням хвилинного об'єму серця*, зумовленим

механічною закупоркою легеневої артерії і правошлуночковою недостатністю серця. Однак наступні дослідження показали, що механічне закриття навіть більшої частини легеневих судин не спричинює таких порушень, як при емболії.

Певного значення у зниженні артеріального тиску при емболії легеневої артерії надають ослабленню функції серця внаслідок гіпоксії міокарда, що є результатом збільшення навантаження на праву половину серця і різкого зниження артеріального тиску.

Обов'язковим гемодинамічним ефектом емболії судин малого кола кровообігу є підвищення тиску крові в легеневій артерії і різке збільшення градієнта тиску на ділянці легенева артерія-капіляри, що розглядається як наслідок рефлекторного спазму легеневих судин. Значення рефлекторного звуження легеневих артеріол полягає в тому, щоб підтримати тиск у легеневих капілярах нижче рівня, за якого може розвинути набряк легень.

До такого самого ефекту – подразнення рецепторів легеневих судин і наступного спазму – можуть призвести підвищення тиску в артеріолах легень, механічне подразнення судин емболами, зменшення течії крові в судині нижче ембола, виділення у місці закупорки речовин (серотоніну, гістаміну), які мають властивість зумовлювати скорочення непосмугованих м'язових волокон судин.

Внаслідок зазначених гемодинамічних порушень різко підвищується центральний венозний тиск, розвивається синдром гострого легеневого серця (синдром гострої правошлуночкової недостатності), який часто є причиною смерті.

**9. Емболія великого кола кровообігу.** Основу емболії судин великого кола кровообігу, як зазначалося, становлять патологічні процеси, що супроводжуються утворенням тромбів на внутрішній поверхні порожнин лівої половини серця; тромбоутворення в артеріях великого кола кровообігу з наступною тромбоемболією; газова або жирова емболія. Частою локалізацією емболів є вінцеві, середня мозкова, внутрішня сонна, ниркова, селезінкова, брижова артерії.

При газовій емболії, якою супроводжується кесонна хвороба або «вибухова декомпресія», важливим моментом для локалізації емболів у судинах мозку і підшкірній клітковині є добра розчинність азоту в багатих на ліпіди тканинах.

Тяжкість клінічної картини визначається переважно двома факторами – рефлекторним спазмом судин і ступенем розвитку колатералей. Рефлекторний спазм може охоплювати не лише найближчі судини, а й віддалені, ускладнюючи перебіг патологічного процесу. В цьому разі до місцевих патофізіологічних змін часто приєднуються загальні, від яких нерідко і гинуть хворі.

З іншого боку, умови колатерального кровообігу в басейні судини, закупореної емболом, і в прилеглих тканинах є фактором, який запобігає такому грізному й часто необоротному наслідку емболії, як змертвіння відповідної ділянки тканини.

**10. Емболія ворітної вени.** Емболія ворітної вени, хоч і трапляється значно рідше, ніж емболія малого і великого кола кровообігу, привертає увагу насамперед характерним клінічним симптомокомплексом і надзвичайно тяжкими гемодинамічними порушеннями.

Через велику місткість портального русла закупорка емболом головного стовбура ворітної вени або основних його розгалужень призводить до збільшеного наповнення кров'ю органів черевної порожнини (шлунка, кишок, селезінки) і розвитку синдрому портальної гіпертензії – підвищення тиску крові в системі ворітної вени з 0,78-0,98 до 3,92-5,88 кПа (з 8-10 до 40-60 см вод. ст.). При цьому розвивається характерна **клінічна триада** (асцит, розширення поверхневих вен передньої стінки живота, збільшення селезінки) та інші зміни, зумовлені порушенням кровообігу (зменшення припливу крові до серця, ударного і хвилинного об'єму серця, зниження артеріального тиску), дихання (задишка, потім різке сповільнення дихання, апное) і функції нервової системи (втрата свідомості, параліч дихання). В основі цих загальних порушень лежить переважно зменшення маси циркулюючої крові, зумовлене скупченням її (близько 90 %) в портальному руслі. Такі порушення гемодинаміки часто є безпосередньою причиною смерті хворих.

Водночас між асцитом, розширенням поверхневих вен передньої стінки живота і спленомегалією, з одного боку, і ступенем портальної гіпертензії – з другого, немає прямого зв'язку. Іноді при високому рівні портального тиску цих симптомів немає, і, навпаки, в деяких випадках вони виникають навіть при незначному підвищенні тиску в системі ворітної вени. Це наводить на думку, що в розвитку зазначених клінічних проявів портальної гіпертензії, зокрема асциту, крім підвищення тиску, велику роль відіграють ще й інші фактори: порушення обмінних функцій печінки; затримання натрію і води в організмі, спричинене гіперпродукцією альдостерону і вазопресину; зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми крові; підвищення проникності стінки капілярів портального русла.

## Лекція 6

### ЗАПАЛЕННЯ

1. *Характеристика запалення.*
2. *Етіологія та стадії запалення. Стадія I.*
3. *Стадія II.*
4. *Стадія III.*
5. *Класифікація запалення.*
6. *Вплив на запалення нервових та гормональних факторів.*
7. *Формування загальної теорії запалення.*
8. *Значення запалення для організму.*

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

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

**Основні ознаки запалення.** Запалення є важливою проблемою і предметом вивчення всіх галузей медицини. Відмінність полягає лише в методах дослідження. Наприклад, лікар-терапевт спостерігає перебіг запалення легень (пневмонія) біля ліжка хворого, патологоанатом – при розтині трупа, а патофізіолог – в експерименті на тваринах.

У вивченні запалення особливу роль відіграли експерименти І. І. Мечникова. Він розглядав запалення з еволюційних позицій. І. І. Мечников був першим, хто вивчав запалення у філогенезі, тобто у тварин, які стоять на різних ступенях еволюційного розвитку. На прозорій личинці морської зірки, представникові безхребетних, він відкрив явище фагоцитозу і відвів йому основну роль у динаміці запалення. На основі цих спостережень була побудована теорія запалення, яка увійшла в науку під назвою **порівняльно-патологічної, або еволюційної**.

Найважливішим етапом у вивченні запалення було застосування **біохімічних методик**. Сьогодні виділено багато біологічно активних речовин – **медіаторів запалення** і детально вивчено їх механізм дії.

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



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

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

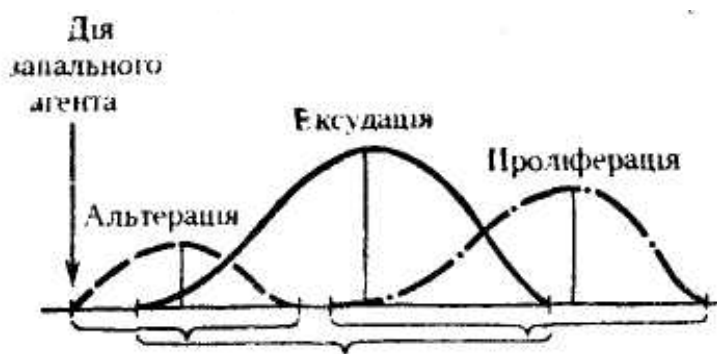
2. Будь-який ушкоджувальний агент, який за силою і тривалістю дії переважає адаптаційні можливості тканини, може спричинити запалення. Всі флогогенні фактори прийнято поділяти на **зовнішні (екзогенні)** і **внутрішні (ендогенні)**. До зовнішніх належать **мікроорганізми** (бактерії, віруси, гриби);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

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

У класичній патології прийнято поділяти запалення на три стадії:

- 1) **альтерації**;
- 2) **ексудації**;
- 3) **проліферації**.

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



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

Стадія ексудації з еміграцією.

ІІІ. Стадія проліферації і репарації: А. **Проліферація**. Б. **Завершення запалення** (рис. 1).

**Рис. 1. Основні стадії запалення.**

Серед багатьох факторів запалення можна виділити кілька основних, які визначають початок процесу, його розвиток і кінець: 1) ушкодження внаслідок дії запального агента (**первинна альтерація**); 2) викид з клітин і утворення біологічно активних речовин – медіаторів запалення, звільнення і активація лізосомних ферментів, вплив їх на біологічні макромолекули (**вторинна альтерація**); 3) порушення мікроциркуляції, підвищення проникності стінки судин, **ексудація**; 4) розмноження клітин (**проліферація**); 5) відновлення в осередку запалення.

**Стадія І. Первинна альтерація.** Запалення завжди починається з ушкодження тканини. Після впливу ушкоджувального фактора в клітинах виникають структурні, а також метаболічні зміни, характер яких залежить від

сили ушкодження, виду клітин (ступеня зрілості) тощо. Одні клітини гинуть, другі залишаються життєздатними, треті навіть активуються. Останні відіграють особливу роль на наступних етапах запалення.

**Вторинна альтерація.** Якщо первинна альтерація є результатом безпосередньої дії запального агента, то вторинна не залежить від нього і може тривати навіть тоді, коли цього агента вже немає (наприклад, при іонізуючому випромінюванні). Причинний фактор є ініціатором процесу, а далі запалення перебігає за законами, які властиві для тканин, органа, організму в цілому.

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

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

**3. Стадія II.** Запалення характеризується порушенням місцевого крово- і лімфообігу, передусім мікроциркуляції. Мікроциркуляцією прийнято називати рух крові в термінальному судинному руслі (в артеріолах, метартеріолах, капілярах і венулах), а також транспорт різних речовин крізь стінку цих судин.

Мікроциркуляцію зручно вивчати за допомогою досліду Конгейма. При цьому під мікроскопом можна бачити, як відразу після дії подразника (травма при витяганні кишки) виникає спазм артеріол, який має рефлекторний характер і швидко минає. Слідом за цим виникає **артеріальна гіперемія**. Вона є результатом утворення в осередку запалення великої кількості вазоактивних (впливають на тонус і діаметр просвіту судин, зокрема артерій) речовин – **медіаторів запалення**, які розслаблюють м'язові елементи стінки артеріол і прекапілярів. Це зумовлює збільшене притікання артеріальної крові, прискорює її рух, відкриває капіляри, які раніше не функціонували, підвищує тиск у них. Крім того, розширення привідних судин виникає внаслідок зміщення рН середовища у бік ацидозу, нагромадження іонів калію, зниження еластичності сполучної тканини, яка оточує судини.

Через 30-60 хв після початку експерименту перебіг запалення поступово змінюється: артеріальна гіперемія замінюється **венозною**. При цьому швидкість руху крові зменшується, змінюється характер течії крові. Зокрема, якщо при артеріальній гіперемії клітини крові розміщувалися переважно в центрі судини (**осьова течія**), а біля стінок була плазма і невелика кількість лейкоцитів (**плазматична течія**), то тепер такий розподіл порушується. Змінюються реологічні властивості крові. Вона стає густішою і більш в'язкою, еритроцити набухають, утворюючи **агрегати** – безладно з'єднані між собою

скупчення еритроцитів, які повільно рухаються або зовсім зупиняються в судинах з малим діаметром.

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

Однією з характерних ознак запалення є **ексудація** та **міграція лейкоцитів**.

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

Рідина (ексудат), яка виходить із судин, просочує запалену тканину або зосереджується в порожнині, наприклад у перикардіальній, у передній камері ока та ін. Основною причиною ексудації є підвищення проникності **гістогематичного бар'єра**, тобто стінки судин, насамперед **капілярів і венул**.

Транспорт рідини в тканини залежить від фізико-хімічних змін, що відбуваються по обидва боки судинної стінки. Внаслідок виходу білка його стає дедалі більше поза судинами, що спричинює підвищення онкотичного тиску. При цьому відбувається розщеплення білкових та інших великих молекул на дрібніші.

Ексудат містить багато білків (понад 2 %). Якщо проникність стінки судин порушена незначно, то в ексудат, як правило, проникають альбуміни і глобуліни. При значному порушенні проникності з плазми в тканину виходить білок з великою молекулярною масою (фібриноген). Під час первинної, а потім і вторинної альтерації проникність судинної стінки збільшується настільки, що крізь неї починають проникати не лише білки, а й клітини.

**Еміграція** – це вихід лейкоцитів з просвіту судин крізь судинну стінку в оточуючу тканину. Цей процес відбувається і в нормі, однак у разі запалення набуває значно більших масштабів. Суть еміграції полягає в тому, що в осередку запалення накопичилась достатня кількість клітин, які відіграють роль у розвитку запалення.

Механізм еміграції вивчено досить добре. За допомогою мікроскопа на живому об'єкті встановлено, що лейкоцит пропускає між двома ендотеліальними клітинами свої псевдоподії, а потім і все тіло.

Після проникнення крізь шари ендотелію лейкоцит має подолати ще одну і, очевидно, більш значну перепону, а саме – **базальну мембрану**. Вона має товщину 40-60 нм і складається з колагенових волокон та гомогенної

речовини, багаті на глікозаміноглікани. Проходячи крізь базальну мембрану поліморфноядерний лейкоцит атакує її своїми ферментами (еластаза, колагеназа, гіалуронідаза). Вони впливають на молекулярну структуру базальної мембрани, збільшуючи її проникність. Крім ферментів, певну роль відіграють і катіонні білки, що містяться в нейтрофільних гранулоцитах. Ці білки впливають на колоїдну речовину мембрани, тимчасово переводячи її з гелю в золь і тим самим збільшуючи її проникність для клітини.

В еміграції лейкоцитів в осередок запалення спостерігається певна послідовність: спочатку емігрують **нейтрофільні гранулоцити**, потім **моноцити** і, нарешті, **лімфоцити**. Цю послідовність описав І. І. Мечников. Більш пізнє проникнення моноцитів пояснюється їх меншою **хемотаксичною чутливістю**. Після завершення запального процесу в осередку запалення спостерігається поступове зникнення клітин крові, починаючи з тих лейкоцитів, які з'явилися раніше (нейтрофільні гранулоцити). Пізніше елімінуються лімфоцити й моноцити.

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

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

**Фагоцитоз.** В осередку запалення головна функція лейкоцитів – поглинати і перетравлювати сторонні частинки (фагоцитоз). В одноклітинних організмів фагоцитоз потрібний для травлення, а у високоорганізованих ця функція збереглася тільки в деяких клітин і набула захисного характеру. Всі фагоцитуючі клітини І. І. Мечников поділив на **макро-** й **мікрофаги**. Перші (**поліморфноядерні лейкоцити**) фагоцитують мікроорганізми другі (**моноцити, гістіоцити**) поглинають і більші частинки, в тому числі й клітини та їхні фрагменти.

Розрізняють чотири стадії фагоцитозу: **наближення (хемотаксис), прилипання, поглинання, перетравлювання**. **Перша стадія – хемотаксис** була розглянута вище. **Друга стадія – прилипання** пояснюється здатністю фагоцитів утворювати цитоплазматичні випинання в напрямку об'єкта фагоцитозу, за допомогою яких і здійснюється прилипання. Певне значення при цьому має поверхневий заряд лейкоцитів. Негативно заряджені лейкоцити краще прилипають до об'єкта з позитивним зарядом.

Цьому сприяє модифікація поверхні мікроорганізмів, яка досягається за допомогою обробки їх сироваткою.

**Поглинання** об'єкта лейкоцитами може відбуватися двома способами. Ділянка цитоплазми, яка контактує з об'єктом, втягується всередину клітини, а разом з нею втягується і об'єкт. Другий спосіб – фагоцит торкається об'єкта своїми довгими тонкими псевдоподіями, а потім усім тілом підтягується у бік об'єкта й обволікає його. І в тому, і в другому випадку стороння частинка оточена цитоплазматичною мембраною і зтягнута всередину клітини. В результаті утворюється своєрідний мішечок із стороннім тілом (**фагосома**).

**Четверта стадія фагоцитозу – перетравлювання.** Лізосома наближається до фагосоми, їхні мембрани зливаються, утворюючи єдину вакуолю, в якій містяться поглинута частинка й лізосомні ферменти (**фаголізосома**). У фаголізосомах встановлюється оптимальна для дії ферментів реакція (рН близько 5), і починається перетравлювання об'єкта фагоцитозу.

Фагоцити й самі містять бактерицидні речовини. Це **лізоцим**, який руйнує мембрани бактерій, **лактоферин**, що конкурує за іони заліза, і, нарешті, **катіонні білки**, які порушують структуру мембран мікроорганізмів. Спільна дія тих і інших призводить до руйнування об'єкта фагоцитозу. Фагоцити можуть виділяти в навколишнє середовище властиві для них ферментні й неферментні БАР.

**Порушення обміну речовин в осередку запалення.** Інтенсивність обміну речовин при запаленні, особливо у центрі осередку, **підвищується**. Ферменти, що звільнилися з ушкоджених лізосом, гідролізують вуглеводи, білки, нуклеїнові кислоти, жири, які містяться в осередку. Продукти гідролізу піддаються дії ферментів гліколізу, активність яких також підвищується. Це стосується і ферментів аеробного окислення.

Для характеристики метаболізму в осередку запалення здавна застосовується термін “пожежа обміну”: обмін речовин **різко підвищений**, “горіння” відбувається не до кінця, а з утворенням недоокислених продуктів (поліпептидів, жирових кислот, кетонових тіл).

Отже, запалення завжди починається з підвищення обміну речовин. Цим значною мірою пояснюється одна з кардинальних ознак процесу – **підвищення температури тіла**. Надалі інтенсивність метаболізму знижується, а разом з цим змінюється і його спрямованість. Якщо спочатку, тобто в гострий період запалення, переважають процеси **розпаду**, то надалі – **процеси синтезу**. Розмежувати їх за часом практично неможливо.

**Фізико-хімічні зміни у вогнищі запалення.** Внаслідок порушення тканинного окислення і нагромадження в тканинах недоокислених продуктів розвивається **ацидоз**. Спочатку він компенсується буферними механізмами, а потім стає декомпенсованим, в результаті рН ексудату знижується. Концентрація іонів водню тим **вища**, чим **інтенсивніше запалення**. При гострому абсцесі рН гною може знизитись до 5,3. Поряд з підвищеною кислотністю у запаленій тканині підвищується осмотичний тиск. Це є

результатом посилення катаболічних процесів: великі молекули розщеплюються на дрібніші, концентрація їх зростає. Збільшується також вміст електролітів (іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ).

Ацидоз зумовлює набухання елементів сполучної тканини. Підвищення осмотичного тиску збільшує ексудацію і місцевий набряк. Цим пояснюються основні ознаки запалення – **припухлість і біль**, який також значною мірою пояснюється натягом тканини, що виникає при цьому.

**4. Стадія III.** Руйнівні процеси поступово припиняються і настають **відновні процеси**. Передусім це розмноження клітин і компенсування дефекту. Одночасно з розмноженням клітин, і навіть дещо випереджаючи його, відбувається припинення запального процесу: інгібіція ферментів, дезактивація запалення, розщеплення і виведення токсичних продуктів.

У припиненні руйнівних явищ при запаленні важливу роль відіграє усунення вільних радикалів. Всередині клітин вільні радикали нейтралізує **супероксиддисмутаза**.

Активність клітин запалення також пригнічується. Клітини перестають виробляти одні медіатори і починають синтезувати інші.

Для завершення запалення, особливо імунного, велике значення має **зниження активності лімфоцитів**.

В інактивації клітин запалення, крім місцевих, велику роль відіграють загальні фактори, в тому числі ендокринні. Гормон кори надниркових залоз **гідрокортизон** гальмує синтез вазоактивних речовин у клітинах, спричинюючи лімфопенію, зменшує кількість базофільних та еозинофільних гранулоцитів.

**Фагоцитарна активність** до кінця запалення **зростає**. Завдяки цьому зона запалення звільняється від некротизованих клітин, чужорідних і токсичних речовин.

Коли запальний фактор знешкоджений або локалізований, подальші процеси направляються на те, щоб цю зону відмежувати від решти тканин, а потім замінити її новою, здоровою тканиною. Це досягається розмноженням життєздатних клітин, що залишилися (**клітини-резиденти**), а також клітин, які мігрували із сусідніх зон (**клітини-емігранти**). Як міграція, так і проліферація відбуваються за рахунок мезенхімних клітин стромы.

Все це відбувається під контролем **загальних і місцевих факторів**, які можуть як стимулювати, так і гальмувати проліферацію.

Розмноження клітин у потрібних масштабах визначається не тільки стимуляторами, а й **інгібіторами проліферації**. Із гормональних інгібіторів росту слід назвати **кортизон**.

Дія стимуляторів розмноження спрямована на те, щоб збільшити кількість клітин і одночасно посилити їх здатність до синтезу.

У стадії завершення запалення вирішальну роль відіграють два види клітин – **фібробласти** й **ендотеліоцити**. В цей період відбуваються два процеси: **заселення зони запалення фібробластами** й **неоангіогенез**, тобто **утворення нових кровоносних і лімфатичних судин**.

При незначних ушкодженнях тканин, ранах, запальний процес закінчується повним відновленням. У разі загибелі великих масивів клітин зона ушкодження заміщується сполучною тканиною з наступним утворенням рубця. Цим запалення звичайно і закінчується. Однак у деяких випадках спостерігається надмірне утворення рубцевої тканини, яка може деформувати орган і порушувати його функцію. Це особливо небезпечно при запаленні клапанів серця, мозкових оболонок тощо.

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

При **альтеративному запаленні** переважають ушкодження, дистрофія, некроз. Воно спостерігається переважно в паренхіматозних органах у разі інфекційних захворювань, які перебігають з вираженою інтоксикацією (розпад надниркових залоз або легень у хворих на туберкульоз).

**Ексудативне запалення** характеризується значним порушенням кровообігу з явищами ексудації та еміграції лейкоцитів. За характером ексудату розрізняють **серозне, гнійне, геморагічне, фібринозне, змішане запалення**. Якщо запалення охоплює слизову оболонку, наприклад, дихальних шляхів або травного каналу і ексудат містить багато слизу, це свідчить про **катаральне запалення**.

**Проліферативне, або продуктивне, запалення** характеризується переважним розмноженням клітин гематогенного й гістіогенного походження. У запальній зоні виникають клітинні інфільтрати, які залежно від характеру накопичених клітин поділяють на кругло-клітинні (лімфоцити, гістіоцити), плазмоклітинні, еозинофільно-клітинні, епітеліоїдно-клітинні, макрофагальні. Під час запалення клітини із закінченим циклом розвитку (зрілі) гинуть, а мезенхімні клітини зазнають трансформації і диференціації, внаслідок чого утворюється нова сполучна тканина. Орган або частина його пронизується сполучнотканинними тяжами. На пізніх стадіях запалення це може призвести до цирозу.

6. На запальний процес впливає **нервова система**. Так, після перерізування трійчастого нерва у кроля розвивається **кератит**. У разі ушкодження верхніх вузлів симпатичного стовбура може виникнути пневмонія. Ушкодження ділянки сірого горба призводить до поширених запальних уражень шкіри і слизової оболонки, що пояснюється зміною трофіки тканин і зниженням їх стійкості проти дії ушкоджувальних агентів. Нарешті, відомі випадки, коли явні ознаки запалення виникали в людей, яким під гіпнозом навіювали, що до шкіри прикладається розпечений предмет.

Про вплив **ендокринної системи** на запальний процес свідчать численні клінічні спостереження. Наприклад, у разі гіпертиреозу запалення перебігає більш інтенсивно, гіпотиреозу (мікседема) – в'яло. У хворих на цукровий діабет часто спостерігається фурункульоз. Особливо впливають на перебіг запалення гормони гіпофіза і надниркових залоз. При цьому одні гормони коркової речовини надниркових залоз виявляють дію, протилежну запаленню, тому їх було названо **протизапальними (глікокортикоїди)**, інші – **про-запальними (мінералокортикоїди)**. Гідрокортизон та аналогічні гормони

**знижують запальну реакцію** і тому набули великого поширення в клініці. Така дія глікокортикоїдів пояснюється тим, що вони зменшують кількість тканинних базофілів, знижують активність гістидиндекарбоксилази й одночасно підвищують активність ферменту, яким руйнується гістамін (гістаміназа). Зменшується також утворення серотоніну. Отже, під впливом гідрокортизону зменшується утворення двох важливих медіаторів запалення. Протизапальна дія глікокортикоїдів пояснюється також тим, що вони стабілізують мембрани лізосом й інактивують кислу фосфатазу, рибонуклеазу та інші ферменти, які містяться в них.

Прозапальна дія мінералокортикоїдів (альдостерон, дезоксикортикостерон) пов'язана з тим, що вони **збільшують ексудацію**. Крім того, під їх впливом прискорюється розмноження клітин, утворення нових капілярів, синтез основної речовини сполучної тканини.

7. Перша теорія запалення була сформульована Конгеймом (1887). Він вважав, що всі клінічні ознаки запалення пояснюються **порушенням мікроциркуляції**. Розширення привідних судин і притікання артеріальної крові в осередок запалення зумовлюють жар і почервоніння, збільшення проникності капілярів – **припухлість**, утворення інфільтрату – **стиснення нервів і біль**, а все разом – **порушення функцій**. **Судинна теорія** Конгейма, завдяки своїй зрозумілості і простоті, набула значного поширення. Сучасні електронно- та біомікроскопічні дослідження дають нові підтвердження деяких положень цієї теорії.

Друга теорія запалення, **біологічна**, належить І. І. Мечникову (1892). Трактуювання ним запалення характеризується широким біологічним підходом: запалення розглядається як реакція пристосування і захисту проти шкідливих факторів. Великого значення в механізмі боротьби з «агресором» він надавав **фагоцитозу**. Всі попередники І. І. Мечникова розглядали запалення як процес місцевий. І. І. Мечников уявляв запалення як процес, що розвивається в організмі на всіх його рівнях: **клітинному** (фагоцитоз), **системному** (імунна система), **цілісному** (еволюція запалення з еволюцією організмів).

Наступна узагальнююча теорія запалення виникла у зв'язку з глибокими фізико-хімічними й патохімічними дослідженнями запалення. Встановивши, що при запаленні спостерігаються тканинний ацидоз, осмотична гіпертензія і підвищення онкотичного тиску, Шаде (1923) саме з ними пов'язав відому пентаду давніх лікарів.

Менкін (1948), використавши передові для свого часу методи біологічної хімії і техніки препарування, виділив специфічні для розвитку запалення речовини: лейкотаксин, ексудин, пірексин, некрозин, фактор лейкоцитозу та ін. Менкін і Шаде заклали основи сучасної теорії запалення, відомої під назвою **фізико-хімічної**, або **біохімічної**.

8. Процес запалення, як і будь-який патологічний процес, за своєю суттю **суперечливий**. У ньому поєднуються і мобілізація захисних сил організму, і ушкодження (полом). Виникнувши у філогенезі як явище пристосувальне, запалення зберегло цю властивість і у вищих тварин. Організм захищається від впливу чужорідних і шкідливих для нього факторів відмежуванням



запального осередку від усього організму. Це запобігає поширенню і генералізації запального процесу, зосереджуючи боротьбу із шкідливим агентом в одному місці. Запальний осередок не тільки фіксує все, що міститься в ньому, а й поглинає токсичні речовини, які циркулюють у крові. Це пояснюється тим, що навколо осередку формується **своєрідний бар'єр з одnobічною проникністю**. Спочатку він створюється внаслідок закупорки відвідних лімфатичних і кровоносних судин. Надалі цей бар'єр формується за рахунок розмноження сполучнотканинних клітин на межі між нормальною і ураженою тканинами. Захисна роль запального бар'єра наочно демонструється в експерименті зі стрихніном, смертельна доза якого, введена в запальний осередок, не спричинює загибелі тварини.

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

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

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

## Лекція 7

### ПУХЛИНА

1. Загальна характеристика порушень тканинного росту.
2. Експериментальні відтворення пухлин.
3. Етіологія пухлин.
4. Патогенез пухлин.
5. Біохімічні особливості пухлинної тканини.
6. Фізико-хімічні особливості пухлинної тканини.
7. Антигенні особливості пухлини.
8. Механізми імунного захисту організму від пухлин.
9. Вплив пухлини на організм.
10. Роль організму як цілого в пухлинному процесі.

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

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

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

Пухлина росте **“сама із себе”**, тобто збільшується за рахунок розмноження однієї-єдиної малігнізованої клітини.

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

Ріст пухлини може бути **експансивним** та **інфільтративним**. За експансивного росту оточуюча здорова тканина у міру росту пухлини розсувається, при інфільтративному – пухлинні клітини проростають між нормальними клітинами і крізь судинну стінку. Потрапляючи в лімфу або кров, вони переносяться в інші органи і можуть утворювати нові осередки пухлинного росту (**метастази**). **Експансивний ріст** характерний для

*доброякісних, а інфільтративний з утворенням метастазів – для злоякісних пухлин.*

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

Методами експериментального моделювання є *індукція, експлантація і трансплантація пухлини.*

**Індукція пухлини хімічними речовинами.** В 1775 р. хірург лондонського госпіталю Персиваль Потт описав професійне злоякісне захворювання – рак шкіри мошонки у сажотрусів. Однак, незважаючи на очевидний зв'язок раку сажотрусів із забрудненням шкіри сажею і смолою, спроби відтворити таку пухлину в експерименті тривалий час були невдалими. В 1915 р. японські вчені Ішікава та Ямагіва вперше змогли викликати пухлину у тварин. Протягом шести місяців вони змащували шкіру кролів кам'яновугільною смолою, і лише після цього у тварин розвинувся рак шкіри. Пізніше було виділено канцерогенні речовини у чистому вигляді, встановлено канцерогенність речовин, що належали до різних класів хімічних сполук.

**Індукція пухлини вірусами.** В 1908 р. Еллерман і Банг уперше змоделювали лейкоз курей за допомогою безклітинного фільтрату з лейкозних лейкоцитів. Його дістають, фільтруючи екстракт подрібненої пухлинної тканини крізь фарфорові фільтри. В 1910 р. Раус за допомогою безклітинного фільтрату, добутого із саркоми курки, викликав розвиток саркоми у здорових курей. Так уперше були добуті докази вірусної етіології лейкозу та пухлин.

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

**Експлантація пухлини** – вирощування пухлини в культурі тканини поза організмом. Культура тканини, взята безпосередньо з пухлини тварини або людини, називається *первинною*. Культура тканин дає змогу індукувати пухлину поза організмом хімічними канцерогенами та онкогенними вірусами. Цей метод особливо цінний тим, що можна вивчати індукцію пухлин і пухлинотворних вірусів на тканинах організму людини.

**Трансплантація пухлини.** Вперше М. О. Новинський у 1876 р. успішно трансплантував пухлину дорослого собаки щенятам. Фактично цим дослідом було покладено початок *експериментальної онкології*. Метод трансплантації широко використовується і сьогодні. Введення невеликої кількості пухлинних клітин (400 000) зумовлює пригнічення імунної системи і ріст пухлини. Тільки ін'єкція ще меншої кількості пухлинних клітин може призвести до імунізації і наступного відторгнення трансплантованої пухлини.

3. Причинами розвитку пухлини є різні фактори, здатні спричинювати перетворення нормальної клітини в пухлинну. Вони називаються

**канцерогенними**, або **бластомогенними**. Хімічні, фізичні та біологічні фактори, різні за своєю природою і способом впливу на організм, але однакові за здатністю порушувати регуляцію клітинного поділу, становлять одну етіологічну групу.

Канцерогенні фактори мають такі властивості.

**1. Мутагенна дія** – здатність прямо чи опосередковано впливати на геном клітини, що призводить до мутацій. Таку властивість мають **хімічні речовини** (вуглеводні, нітрозаміни та ін.), **фізичні** (іонізуюче випромінювання) та **біологічні** (віруси) фактори.

**2. Здатність проникати крізь зовнішні і внутрішні бар'єри.** Так, при потраплянні на шкіру розвиток пухлини викликають лише ті потенційні хімічні канцерогени, які проникають крізь ороговілий епідерміс. Оскільки біологічні мембрани складаються з ліпопротеїдів, крізь них проникають насамперед ліпідорозчинні речовини, до яких належать і канцерогенні вуглеводні.

**3. Дозована дія канцерогенних факторів**, яка забезпечує незначне ушкодження клітини, що дає їй змогу вижити. У зв'язку з цим для досягнення канцерогенного ефекту мають значення **доза і токсичність** канцерогенного фактора. Невелике збільшення дози призводить до збільшення кількості пухлин, кількості захворювань тварин і скорочення строків розвитку пухлин. Подальше збільшення дози супроводжується переважанням токсичного ефекту і загибеллю тварин, перш ніж утвориться пухлина.

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

**5.** Канцерогени пригнічують тканинне дихання та імунні реакції.

**6.** Посилене утворення пухлини під впливом кількох канцерогенних факторів (синканцерогенез). Іноді фактори, які самі не є канцерогенними, здатні посилювати дію канцерогенів. Таке явище називається **кокканцерогенезом**, а фактори, які його викликають, - **кокканцерогенами**.

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

**Трансформація** полягає в набутті вихідною нормальною клітиною здатності необмежено розмножуватись і передавати цю здатність дочірнім клітинам у спадок. Трансформація може відбуватись, мабуть, двома шляхами – **мутаційним** та **епігеномним**.

Припускають, що трансформація (ініціація) – процес багатостадійний, однак першою ланкою є **іморталізація**, тобто набуття здатності безмежно розмножуватись.

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

репресора, який пригнічує активність вірусного геному (у разі вірусного канцерогенезу); переважанням на початку росту пухлини типів пухлинних клітин, які ростуть повільно; потребою промоції прихованих трансформованих клітин.

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

Більшість канцерогенів є повними, тобто такими, що спричинюють і трансформацію, і активацію. Однак в експерименті канцерогенез можна перетворити на двоетапний процес, коли трансформацію і промоцію можна вивчати окремо. В досліді Беренблума-Моттрама мишам наносили на шкіру **метилхолантрен** у дозі 25 мкг, недостатній для відтворення пухлини протягом життя тварини.

Потім змащували ту саму ділянку шкіри **кртоновим маслом**, яке саме ніколи пухлин не викликає, однак в умовах даного досліді активізувало поділ клітин, трансформованих канцерогеном. У тварин почали утворюватись пухлини.

Існування латентних трансформованих клітин можна виявити і в досліді Фішера. У вену щура ввели 50 пухлинних клітин карциноми Уокера (рак, який ушкоджує епітеліальні клітини шкіри і внутрішніх органів). Цієї дози недостатньо для індукції пухлини, і протягом багатьох місяців після ін'єкції у щурів пухлини не розвивались. Однак якщо цим щурам кілька разів зробити розтин черевної порожнини і доторкнутись до печінки, то в печінці у них розвинеться карцинома Уокера.

Не всі речовини, які викликають запалення, є активаторами канцерогенезу.

**Прогресія** – третій етап механізму канцерогенезу. Під прогресією розуміють стійкі якісні зміни властивостей пухлини в процесі її росту, переважно в бік **малігнізації** (злоякісне переродження тканин), що виникають під впливом кількох факторів.

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

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

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

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

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

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

Канцерогенні фактори потенційно здатні викликати не лише розлад регуляції клітинного поділу, а й порушення функції інших структурних і регуляторних генів. Тому в пухлинній клітині спостерігається раптова дерепресія синтезу речовин, наприклад гормонів, які в нормі не утворюються в даній тканині. Так, у первинній карциномі легень може бути виявлений синтез кортикотропіну або гонадотропіну, в пухлинах нирок – тироксину. З тієї самої причини в пухлинах може втрачатись вироблення якого-небудь ферменту або здійснюватись утворення нового.

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

У пухлинних клітинах **якісно і кількісно змінюється синтез білків**. До білків, синтез яких у пухлинних клітинах різко збільшується, належать протеїни мітотичного апарату, в тому числі велико-молекулярний білок веретена. В нормі вміст білків у мітотичному апараті становить до 11 % кількості їх у клітині, а в пухлині кількість їх підвищується до 30 %.

**Змінюється метаболізм білків**. Знижується здатність пухлинних клітин до переамінування й дезамінування амінокислот, інколи не утворюються деякі ферменти, які беруть участь в обміні амінокислот. Катаболізм білка знижується настільки, що навіть в організмі, який голодує, білок пухлини не бере участі в загальному обміні. Через втрати ферментів може втрачатись здатність до синтезу деяких незамінних амінокислот, наприклад L-аспарагіну.

Особливе місце в біохімії пухлин займає обмін вуглеводів і вироблення енергії. В пухлинах нерідко значно **збільшується швидкість гліколізу**.

Інтенсивний гліколіз не є специфічною особливістю пухлин. Сьогодні посилення гліколізу слід розглядати не як причину виникнення пухлин, а як наслідок канцерогенезу, складної перебудови синтезу й регуляції функції ферментів.

Пухлина інтенсивно *захоплює глюкозу з крові*. Навіть при підвищенні вмісту глюкози в крові до 16,7 ммоль/л (300 мг%) кров, що відтікає від пухлини, не містить глюкози.

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

Ступінь фізико-хімічної анаплазії (повернення клітин і тканин у недиференційований стан, при цьому вони перестають виконувати специфічні функції і набувають здатності до необмеженого росту) відповідає ступеневі дедиференціації і швидкості росту.

7. За своїм антигенним складом пухлинна тканина відрізняється від нормальної тканини, від якої вона походить. Так, у пухлинах можуть бути виявлені антигени, властиві для ембріональних тканин (пухлинно-ембріональні антигени). У пухлинах вірусного походження з'являються індуковані вірусами антигени, специфічні для даного вірусу й однакові у різних пухлинах і в різних індивідуумів.

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

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

Механізми, які дають змогу уникати імунологічного контролю, такі. 1. Прогресія пухлини супроводжується втратою частини антигенів, які є в нормальній клітині, - так званим антигенним спрощенням, що може сприяти виживанню пухлинних клітин і досягати такого ступеня, коли повністю втрачаються тканинноспецифічні й індивідуальні антигени. Залишаються лише

видоспецифічні антигени, до яких у кожного організму певного виду існує толерантність. 2. Поява в пухлинній тканині фетальних антигенів не викликає імунної реакції внаслідок того, що до цих антигенів є імунологічна толерантність. 3. Маскування антигенів пухлин. Так, клітини хоріонепітеліоми мають нейтральну полісахаридну капсулу. 4. У деяких пухлинах виявлено антигенні детермінанти, які запобіжно стимулюють Т-супресори, що призводить до гальмування імунної реакції проти пухлини. 5. Канцерогенні фактори можуть спричиняти імунодепресію. 6. Перевантаження імунної системи та пригнічення імунної відповіді пухлинною тканиною після досягнення певної маси.

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

8. Для боротьби з пухлиною в організмі існують механізми, які поділяють на **адаптивні** і **неадаптивні**. **Адаптивні механізми** – це класичні імунні реакції, що здійснюються Т- і В-лімфоцитами проти пухлинних клітин, якщо на цих клітинах є антигени. Поява нових антигенів пухлини може бути зумовлена кількома факторами:

1) мутацією під впливом канцерогенів; 2) індукцією пухлини вірусами (вірусні антигени); 3) дерепресією генів, що призводить до появи в пухлинних клітинах незвичайного для вихідної тканини ферменту, гормону або зародкового антигену; 4) зміною антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) внаслідок мутацій або порушення регуляції генів.

До **неадаптивних** (що здійснюються без участі антитіл) механізмів захисту проти пухлин входять: 1) природні кілери (NK); 2) туморнекротизуючий фактор (ТНФ) лімфоцитів, який руйнує клітини та судини пухлин і дія якого посилюється інтерфероном  $\gamma$ ; 3) лімфоїдний токсин (ЛТ) лімфоцитів; 4) цитотоксичний фактор природних кілерів (ЦФПК); 5) лізосомні ферменти лейкоцитів.

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

Крім прямого ураження органів пухлиною та її метастазами, існують інші шляхи впливу злоякісних пухлин на організм, наприклад токсичними речовинами, що викликають порушення обміну речовин, яке нерідко призводить до глибокого виснаження організму – **ракової кахексії** (загальне глибоке виснаження організму).

З пухлини в організм надходять недоокиснені продукти обміну. У нейтралізованому стані вони виводяться нирками. У нормі в сечі співвідношення кількості вуглецю й азоту (C/N) становить 0,7, при



пухлинному процесі – 0,9 і вище. Це свідчить про збільшене виділення із сечею недоокиснених продуктів (дизоксидативна карбонурія).

Частина ферментів пухлини переходить у прилеглі тканини внаслідок підвищеної проникності клітинних мембран, а також некрозу пухлинної тканини. При цьому в крові або інших рідинах організму виявляються синтезовані пухлиною ферменти, а також інші білки, в тому числі ембріональні.

Особливі зміни в організмі спостерігаються при пухлинах, у яких відбувається безконтрольний синтез гормонів або інших біологічно активних речовин. У разі синдрому Золлінгера-Еллісона в пухлині підшлункової залози спостерігається інтенсивний синтез *гастрину* (гормону слизової оболонки шлунка, активного стимулятора секреції шлункового соку). Синтез гастрину, не властивий для підшлункової залози, є наслідком аномальної функції відповідного гена, який функціонує безконтрольно, поза зв'язком з природними механізмами регуляції синтезу шлункового гастрину. Безперервна стимуляція шлункової секреції пухлинним гормоном призводить до розвитку виразкової хвороби шлунка.

**10.** Організм справляє вплив на пухлинний процес на всіх етапах. З огляду на канцерогенез процеси, які відбуваються в організмі, можуть мати подвійне значення: або *індукувати*, або *гальмувати* виникнення пухлин.

Відомі *передракові стани* – захворювання, за яких значно зростає частота розвитку пухлин, наприклад рак шийки матки у хворих на ерозію її слизової оболонки.

Значний вплив на пухлинний процес має *гормональна регуляція*. Гормони можуть виступати в ролі канцерогенів та індукувати розвиток пухлини або полегшувати її перебіг. Пухлини, що ростуть, нерідко виявляють особливу чутливість до гормональної регуляції. Так, ріст різних пухлин гальмується під впливом інсуліну, дефіциту соматотропіну, посилюється при гіпофункції щитовидної залози, а також в результаті впливу деяких статевих гормонів.

Тканина злоякісних пухлин у більшості випадків не іннервується: Нервові закінчення розміщуються в *стромі* – нормальній сполучній тканині. Однак і тут іннервація недостатня.

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

Однак організм має засоби захисту від канцерогенних факторів. Це насамперед функція органів і систем, які захоплюють, знезаражують і виводять канцерогени, захищають клітини і макромолекули від впливу пероксидів і продуктів радіолізу; *імунна система* й *фагоцитоз*. Крім того, є особливі механізми захисту: система репаративних ферментів, яка ліквідує порушення генів і відновлює їх нормальну структуру після мутації (ендонуклеази); клітинні інгібітори синтезу нуклеїнових і вірусних нуклеїнових кислот (інтерферон) та ін.

## Лекція 8

### ГОЛОДУВАННЯ, ГІПОКСІЯ ТА ГАРЯЧКА

1. Загальна характеристика голодування, гіпоксії та гарячки.
2. Зовнішні та внутрішні причини повного голодування.
3. Зміни обміну речовин при кількісному та якісному голодуванні.
4. Характеристика гіпоксії, її види та механізми.
5. Наслідки гіпоксії.
6. Етіологія гарячки, її суть та значення.
7. Стадії гарячки.
8. Зміни функції органів і систем при гарячці.

1. Голодування – це стан, що виникає тоді, коли організм зовсім не одержує харчових речовин або одержує недостатню кількість їх, або не засвоює їх внаслідок хвороби.

Голодування за походженням може бути *фізіологічним* і *патологічним*. Фізіологічне голодування періодично повторюється у деяких видів тварин у зв'язку з особливими умовами їхнього існування або розвитку. Прикладом фізіологічного голодування є зимова сплячка деяких ссавців, риб, плазунів. Найбільш поширене патологічне голодування. Розрізняють голодування *повне*, *неповне* (*кількісне недоїдання*) і *часткове* (*якісне*). Повне голодування можливе без обмеження води і з обмеженням або зовсім без води (*абсолютне голодування*). Неповне голодування розвивається в тому разі, коли в організм надходять усі поживні речовини, але в недостатній за енергетичною цінністю кількості. Часткове голодування спостерігається при недостатньому надходженні з їжею одного або кількох харчових компонентів (білки, жири, вуглеводи, вітаміни) при нормальній енергетичній цінності їжі.

**Гіпоксія**, або **кисневе голодування**, - це типовий патологічний процес, який виникає внаслідок недостатнього постачання тканинам кисню або порушення використання його тканинами.

В основу класифікації гіпоксії покладено причини і механізми її розвитку. Розрізняють такі види гіпоксії: *гіпоксичну, дихальну, гемічну, циркуляторну, тканинну і змішану*.

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

У нормі терморегуляція відбувається *рефлекторно*. На периферії (шкіра, внутрішні органи) є *холодові* й *теплові рецептори*, які сприймають температурні коливання зовнішнього і внутрішнього середовища і з яких надходить інформація в центр терморегуляції, розміщений у *гіпоталамусі*. Нейрони, що містяться тут, самі чутливі як до тепла, так і до холоду.

2. Причини повного (як і інших видів) голодування можуть бути *зовнішніми* і *внутрішніми*. **Зовнішні причини** – відсутність їжі. Голод виникає під час воєн, є постійним супутником безробітних і

низькооплачуваних людей. Щорічна смертність від голоду перевищує 50 млн чоловік. Найбільшої шкоди голод і недоїдання завдають дітям.

**Внутрішні причини** – пороки розвитку в дітей, захворювання органів травної системи, інфекційні процеси, анорексія (патологічна відсутність апетиту).

У розвитку голодування, його тривалості і, отже, тривалості життя організму істотне значення мають зовнішні і внутрішні умови. Тривалість життя при голодуванні зменшують ті зовнішні умови, які збільшують втрату тепла, підвищуючи енергетичні втрати організму на підтримання температури тіла (низька температура навколишнього середовища, високі вологість і швидкість руху повітря, активні рухи). Із внутрішніх умов на тривалість життя при голодуванні впливають стать, вік, загальний стан організму, кількість і якість жирових і білкових резервів, а також інтенсивність обміну речовин.

**Періоди голодування.** За клінічними проявами повне голодування можна поділити на чотири періоди: *байдуж ост і, збудж ення*, яке наростає у міру посилення відчуття голоду; *пригнічення* (найдовший); *паралічів і загибелі т варини*.

Більш глибоке уявлення про особливості різних періодів голодування дає патофізіологічна характеристика, яка враховує стан обміну речовин і енергії. На основі цієї характеристики голодування можна поділити на три періоди: *неекономного вит рачання енергії, максимального прист осування, т канинного розпаду, інт оксикації і загибелі (т ермінальний період)*.

Тривалість кожного періоду різна залежно від виду тварини. У людини перший період триває 2-4 дні, другий фактично визначає строк голодування і може тривати 40-50 днів, третій – 3-5 днів.

**Основні прояви голодування.** Одним з ранніх і найтяжчих проявів голодування є відчуття голоду, зумовлене збудженням травного центру. Відчуття голоду при повному голодуванні може зникнути через кілька днів після початку голодування, причому пригнічення травного центру надалі може бути настільки глибоким, що для його збудження потрібні спеціальні заходи. У разі неповного голодування збудження травного центру весь час підтримується і відчуття голоду періодично відновлюється.

Голодування супроводжується зниженням маси тіла. У перший період маса тіла знижується значно за рахунок неекономного витрачання енергії і виділення екскрементів. У другий період темп зниження маси тіла зменшується і становить щодня 0,5-1 %. Тому, знаючи вихідну масу і щоденну втрату, можна приблизно обчислити граничну тривалість голодування. У третій період зниження маси знову посилюється.

Різні органи втрачають масу неоднаково. Найінтенсивніше втрачає масу жирова тканина (97 %), а найменше – серце (3,6%) та нервова тканина (3,9%).

**3. Обмін речовин при голодуванні.** У загальних рисах *перший період* голодування характеризується *посиленням вит рачанням вуглеводів*, у зв'язку з чим дихальний коефіцієнт підвищується, наближаючись до 1. Рівень

глюкози в крові знижується (нижче 3 ммоль/л), що призводить до зменшення секреції інсуліну, підвищення активності  $\alpha$ -клітин і виділення глюкагону.

На початку першого періоду голодування основний обмін може бути дещо **підвищеним**, до кінця, у міру переходу на економне витрачання енергії, знижується на 10-20 % і залишається на цьому рівні і в другий період, дещо збільшуючись лише в третій. Зниження основного обміну під час голодування відображує глибоку перебудову обмінних процесів, спрямовану на економне витрачання енергетичних ресурсів.

Виділення азоту з сечею зменшується вже на 2-3-й день голодування (з 12-14 г до 10 г за добу). Потім на 5-6-й день, коли запаси вуглеводів вичерпуються і відбувається перехід обміну на жири, спостерігається короточасне підвищення виділення азоту з сечею, після чого воно знижується до 7-4 г, відображуючи економне витрачання білків. Однак усі ці процеси не можуть збалансувати розпад білків – розвивається **негативний азотистий баланс**.

У **другий**, найдовший, період голодування дихальний коефіцієнт знижується до 0,7, що відображує переважне окислення жирів. Близько 80 % енергії організм одержує за рахунок окислення жирів, 3 % – окислення глюкози і 13 % – білків.

Увесь запас глікогену покриває енергетичні потреби організму протягом не більше 6 год голодування. Далі спостерігається активізація обміну в жировій тканині. Внаслідок низького рівня інсуліну знижується доставка глюкози в ліпоцити і виникає нестача гліцерину для синтезу тригліцеридів.

У тканинах, у яких транспорт глюкози крізь клітинні мембрани залежить від інсуліну (міокард, скелетні м'язи, жирова тканина), зменшується вміст глюкози. У печінці і м'язах підвищується рівень вільних жирових кислот і стимулюється транспорт їх крізь мітохондріальні мембрани до ділянок окислення.

У нирках інтенсивно відбувається гліконеогенез. Щодня утворюється близько 80 г глюкози, причому половина – за рахунок амінокислот (білковий катаболізм) і гліцерину (катаболізм жирів). Аміак, який звільняється при дезамінуванні, витрачається на зв'язування кетонових тіл, що утворюються внаслідок недоокислення жирів і білків. Внаслідок цього збільшується виділення амонійних солей із сечею, розвивається **негазовий ацидоз**.

**Основний обмін** у цей період **знижений**, **азотистий баланс негативний**. Разом з тим зберігається можливість синтезу життєво необхідних білкових структур за рахунок розпаду інших білків. Відбувається глибока перебудова обмінних процесів, спрямована на краще використання резервних речовин, обмеження потреби тих органів, які мають менше значення для збереження життя.

**Третій**, термінальний, **період** голодування характеризується різким посиленням розпаду білків життєво важливих органів, які витрачаються як енергетичний матеріал. Дихальний коефіцієнт становить 0,8. Зростає виведення з сечею азоту, сірки, калію, фосфору; співвідношення азоту, калію

і фосфору в сечі таке саме, як і в протоплазмі м'язових волокон. Це свідчить про розпад не лише білків, що легко мобілізуються, а й стабільних білків м'язової тканини. Виникають деструктивні зміни в мітохондріях. У зв'язку з накопиченням хлоридів і підвищенням тканинної осмотичної концентрації відбувається затримання води. Порушення трофіки тканин і зниження загальної резистентності виявляються іноді у вигляді пролежнів і ділянок некрозу на шкірі і слизовій оболонці, виникненні кератиті.

Безпосередньою причиною порушення обміну при голодуванні є *розлад ферментних систем*, що пов'язано з труднощами відновлення білків-ферментів, які руйнуються в процесі голодування. Причому швидкість розпаду і відновлення різних ферментних систем неоднакова і зміна функції їх відбувається нерівномірно.

**4. Гіпоксія, або кисневе голодування**, - це типовий патологічний процес, який виникає внаслідок недостатнього постачання тканинам кисню або порушення використання його тканинами.

В основу класифікації гіпоксії покладено причини і механізми її розвитку. Розрізняють такі види гіпоксії: *гіпоксичну, дихальну, гемічну, циркуляторну, тканинну і змішану*.

*Гіпоксична, або екзогенна, гіпоксія* розвивається при зниженні парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі. Типовим прикладом гіпоксичної гіпоксії може бути гірська хвороба, ступінь якої залежить від висоти. В експерименті гіпоксична гіпоксія моделюється за допомогою барокамери або використання дихальних сумішей, бідних на кисень.

*Дихальна, або респіраторна, гіпоксія* виникає внаслідок розладу зовнішнього дихання, зокрема недостатності легеневої вентиляції, кровопостачання легень або утруднення дифузії в них кисню, коли порушується оксигенація артеріальної крові.

*Гемічна, або кров'яна, гіпоксія* виникає у зв'язку з порушеннями в системі крові, зокрема із зменшенням кисневої ємності крові. Гемічна гіпоксія поділяється на *анемічну гіпоксію внаслідок інактивності гемоглобіну*.

*Циркуляторна гіпоксія* розвивається при місцевих і загальних порушеннях кровообігу, причому в ній можна виділити ішемічну й застійну форми.

*Тканинна гіпоксія* є наслідком розладів у системі утилізації кисню. У цьому випадку порушується біологічне окислення на фоні достатнього постачання тканинам кисню. Причинами тканинної гіпоксії є зниження кількості або активності дихальних ферментів.

Перелічені види кисневого голодування в ізольованій формі трапляються рідко, частіше спостерігаються різні комбінації їх. Наприклад, хронічна гіпоксія будь-якого генезу звичайно ускладнюється ураженням дихальних ферментів і приєднанням кисневої недостатності тканинного характеру. Це дало підставу виділити такий вид, як *змішана гіпоксія*.

Виділяють ще *гіпоксію навантаження*, яка розвивається на фоні достатнього або навіть підвищеного постачання тканинам кисню. Однак підвищення функції органа і значно збільшена потреба в кисні можуть

зумовити неадекватне кисневе постачання і розвиток метаболічних порушень, характерних для справжньої кисневої недостатності. Прикладом можуть бути надмірні навантаження у спорті, інтенсивна м'язова робота. Така гіпоксія є пусковим механізмом розвитку втоми.

5. Порушення, характерні для гіпоксії, виникають при недостатності або виснаженні пристосувальних механізмів. Якщо останні не перекривають гіпоксії, розвивається **киснева недост ат ніст ь**.

Нестача кисню призводить до енергетичного голодування тканин, що лежить в основі всіх порушень при гіпоксії. У разі нестачі  $O_2$  порушується обмін речовин і накопичуються продукти неповного окислення, багато з яких є токсичними. У печінці і м'язах, наприклад, зменшується кількість глікогену, а глюкоза, що утворюється, не окислюється до кінця. Молочна кислота, яка при цьому накопичується, може змінювати кислотно-основну рівновагу у бік **ацидозу**. Обмін ліпідів також відбувається з накопиченням проміжних продуктів – ацетону, ацетооцтової кислоти.

Накопичуються проміжні продукти білкового обміну. Збільшується вміст аміаку, порушується обмін фосфопротеїдів і фосфоліпідів, установлюється негативний азотистий баланс. Синтетичні процеси знижені. До порушень метаболізму при гіпоксії слід додати порушення синтезу медіаторів нервової системи.

Чутливість різних тканин до нестачі кисню неоднакова і залежить від таких факторів: 1) інтенсивності обміну речовин, тобто потреби тканини в кисні; 2) потужності гліколітичної системи, тобто здатності виробляти енергію без участі кисню; 3) запасів енергії у вигляді макроергічних сполук; 4) потенційної можливості генетичного апарату забезпечувати пластичне закріплення гіперфункції.

З усіх цих точок зору в найнесприятливіших умовах перебуває нервова система.

**Порушення в органах і фізіологічних системах.** Першими ознаками кисневого голодування є **порушення нервової діяльності**. Ще до появи грізних симптомів кисневого голодування виникає **ейфорія**. Цей стан характеризується емоційним і руховим збудженням, відчуттям власної сили або, навпаки, втратою інтересу до всього, що оточує, неадекватністю поведінки. Причиною є порушення процесів внутрішнього гальмування.

Зміни в інших органах і системах пов'язані з порушенням регуляторної діяльності ЦНС накопиченням токсичних продуктів обміну речовин.

За чутливістю до нестачі кисню друге місце після нервової тканини займає **серцевий м'яз**. Провідна система серця більш стійка, ніж скорочувальні елементи. Порушення збудливості, провідності і скорочуваності міокарда клінічно виявляються **тахікардією** та **арит мією**.

Порушення зовнішнього дихання полягає в розладі легеневої вентиляції. Змінюється ритм дихання. Особливе значення має розвиток застійних явищ у легенях. При цьому альвеолярно-капілярна мембрана потовщується, в ній розвивається фіброзна тканина, погіршується дифузія кисню з альвеолярного повітря у кров.

Спостерігається пригнічення рухової функції травного каналу, зниження секреції шлунка, кишок і підшлункової залози.

Первинна поліурія змінюється порушенням фільтраційної здатності нирок.

У тяжких випадках гіпоксії знижується температура тіла, що пояснюється зниженням обміну речовин і порушенням терморегуляції.

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

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

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

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

**Гарячка** – патологічний процес, в який втягнута не лише система терморегуляції, а й інші системи, насамперед **імунна**. Це й зрозуміло, якщо врахувати, що гарячка в еволюції виникла як відповідь на інфекцію. Звертає на себе увагу також зв'язок між гарячкою і запаленням. Можна сказати, що гарячка, імунітет (алергія) і запалення – це своєрідна **триада**, яка визначає відповідь на інфекційний вплив. Зв'язок між цими трьома реакціями такий тісний, що вони не існують одна без одної, а виникнувши, одна підтримує іншу.

7. У гарячковому процесі розрізняють три стадії: **підвищення температури, становлення температури на підвищеному рівні, зниження температури до вихідного рівня**.

**Стадія підвищення температури.** Підвищення температури в цій стадії відображує перебудову терморегуляції: зміну теплопродукції і тепловіддачі. При цьому *теплопродукція перевищує тепловіддачу*. Головне значення має обмеження тепловіддачі, що не тільки ефективніше в розумінні швидкості розігрівання тіла, а й економніше для організму, оскільки не потребує додаткових енергозатрат.

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

На другому місці у підвищенні температури тіла під час гарячки стоїть *збільшення теплопродукції* за рахунок активізації обміну речовин у м'язах на фоні підвищеного тонусу м'язів і м'язового тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане із спазмом периферичних судин. Через зменшення припливу крові температура шкіри знижується інколи на кілька градусів. Терморекцептори збуджуються, виникає відчуття холоду – *озноб*. У відповідь центр терморегуляції посиляє імпульси до рухових нейронів – виникає *тремтіння*.

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

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

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

Новий рівень температури, її коливання протягом доби визначаються певними факторами, серед яких вирішальне значення надається кількості пірогенів і чутливості до них центрів терморегуляції. У виснажених людей інфекційні хвороби можуть перебігати без гарячки. У дітей вона розвивається швидко, у людей похилого віку – повільно, до невисокого рівня.

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



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

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

Тахікардія під час гарячки виникає не завжди. При деяких інфекційних захворюваннях температура тіла підвищується і водночас спостерігається брадикардія. Прикладом є черевний, а також поворотний тиф – захворювання, які перебігають із значною інтоксикацією, коли серце реагує не стільки на високу температуру, скільки на дію токсичних речовин екзогенного й ендогенного походження.

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

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

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

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

**Основний обмін** під час гарячки підвищений, хоч прямого зв'язку між активізацією обміну і підвищенням температури немає. Дихальний коефіцієнт у першій стадії гарячки наближається до одиниці, що свідчить про збільшення окислення вуглеводів, а надалі— жирів, особливо коли резерви

вуглеводів уже вичерпані. У таких випадках окислення жирів відбувається не до кінцевих продуктів і в крові накопичуються кетонові тіла. Із сечею виділяється ацетон. Якщо хворому на гарячку вводити достатню кількість вуглеводів у легкозасвоюваній формі, то ці порушення можна припинити.

При деяких інфекційних захворюваннях порушується **білковий обмін**. Азотистий баланс стає **негативним**, збільшується виділення із сечею продуктів азотистого обміну, зокрема сечовини, що свідчить про збільшення розпаду білків. Однак це спостерігається не завжди. Так, під час грипу обмін, як правило, не порушується, і водночас деякі інфекційні захворювання, які перебігають без гарячки, характеризуються різким підвищенням окислення білків. Це свідчить про те, що причина порушень не в гарячці, а в ступені інтоксикації, у розвитку запальних і дистрофічних змін у тканинах, нарешті, у голодуванні внаслідок втрати апетиту й порушення всмоктування в кишках.

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

## Лекція 9

### ПАТОЛОГІЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН

1. *Загальна характеристика обміну речовин*
2. *Патологія вуглеводного обміну. Цукровий діабет.*
3. *Патологія жирового обміну. Ожиріння.*
4. *Патологія білкового обміну. Фенілкетонурія, альбінізм, подагра.*
5. *Патологія водно-сольового обміну. Нецукровий діабет, надмірне накопичення води, набряки.*
6. *Порушення мінерального обміну. Ацидоз, алкалоз.*

**1. Обмін речовин, або метаболізм**, в організмі визначається спадковими факторами і регулюється функцією ендокринної і нервової системи. Відповідно до цього і порушення обміну речовин можуть мати спадковий характер або виникати внаслідок порушення функції регулюючих систем.

Порушення метаболізму можуть виявлятися на всіх рівнях біологічної організації – від молекулярного і клітинного до рівня організму. На клітинному рівні вони пов'язані насамперед з порушенням механізмів саморегуляції.

Провідна роль у здійсненні внутрішньоклітинної саморегуляції належить **генетичній інформації**. Більшість спадкових дефектів обміну речовин зумовлена мутацією генів, які кодують синтез ферментів (спадкові ферментопатії). Набагато менше значення в розвитку спадкової патології мають мутаційні зміни структурних і транспортних білків.

**Ферментопатія** – це патологічний стан, коли ферментний білок не синтезується або синтезується із зміненою структурою і активністю.

Поряд з внутрішньоклітинними механізмами саморегуляції організм має і складніші – **нервово-гормональні механізми регуляції**.

Гормональна регуляція на клітинному рівні може відбуватись також за допомогою генетичного апарату шляхом індукції утворення ферментів (наприклад, інсулін індуктує синтез ферментів гліколізу) або зміни активності наявних ферментів.

Нервова система виконує свою трофічну функцію, тобто контролює тканинний обмін, за допомогою медіаторів, а також аксо-плазматичного струму. У разі порушення цієї функції розвивається нейродистрофічний процес.

Порушення обміну речовин на більш високому рівні біологічної організації – рівні органів і організму – великою мірою залежать від стану нейроендокринної регуляції. Так, емоційне збудження супроводжується зміною кіркової регуляції теплопродукції, вуглеводного обміну та ін.

Багато які порушення обміну речовин, терморегуляції, статевого і фізичного розвитку зумовлені ураженням **проміжного мозку**. Особливо велика

роль гіпоталамуса, який за допомогою рилізінг-факторів (ліберинів і статинів) через гіпофіз або парагіпофізарні провідникові шляхи впливає на метаболізм. Порушення вегетативної нервової системи також зумовлюють зміни обміну речовин.

Отже, між внутрішньоклітинними механізмами саморегуляції, пов'язаними з генетичною інформацією, і нервово-гормональною регуляцією обміну речовин існує тісний зв'язок, і порушення з будь-якого боку спричинює розвиток патології.

**2. Патологія вуглеводного обміну складається з розладу *катаболізму* і *анаболізму* вуглеводів. Порушення катаболізму вуглеводів** може виникати внаслідок розладу перетравлювання і всмоктування вуглеводів у кишках, гліконеогенезу й глікогенолізу в печінці та подальшого перетворення глюкози на піровиноградну кислоту, яка каталізується ферментами гліколізу.

**Порушення анаболізму вуглеводів** характеризується розладом синтезу й депонування глікогену в печінці. При міастенії, гіпоксії спостерігаються порушення *глікогенезу*. Внаслідок охолодження, перегрівання, болю, судом, підвищення емоцій може посилитись глікогеноліз, у разі цукрового діабету – *гліконеогенез*.

Істотно змінюється вуглеводний обмін при гіповітамінозах, особливо групи В, оскільки ці вітаміни є коферментами багатьох ферментів.

**Порушення нервово-гормональної регуляції** є найчастішою причиною патології вуглеводного обміну. Об'єктами регуляції є три основних процеси вуглеводного обміну: відкладення вуглеводів у печінці і м'язах у формі глікогену і перетворення їх у жири, тобто депонування як джерела енергії; глікогеноліз, гліконеогенез і надходження у кров глюкози; розщеплення глюкози із звільненням енергії. Ці процеси тісно пов'язані між собою. Порушення цієї координації виявляється у вигляді гіпер- або гіпоглікемії і глікозурії.

**Цукровий діабет** – це стан хронічної гіперглікемії, зумовлений дефіцитом інсуліну або надлишком факторів, які протидіють його активності. Проявами діабету є порушення обміну речовин, особливо вуглеводного, прогресуюче ураження периферичних нервів, капілярів нирок, сітківки, а також атеросклероз.

Основні прояви цукрового діабету – *гіперглікемія*, яка досягає інколи 25 ммоль/л; *глікозурія* із вмістом глюкози в сечі до 555-666 ммоль/добу (100-120 г/добу); *поліурія* (до 10-12 л сечі за добу), *поліфагія* і *полідипсія*.

Причиною цукрового діабету є **дефіцит інсуліну**. За механізмом виникнення він може бути *панкреатичним*, тобто пов'язаним з порушенням біосинтезу і виділення інсуліну, або *позапанкреатичним (відносним)* при нормальному виділенні інсуліну панкреатичними острівцями; може бути пов'язаним з *генетичними факторами* або *набутим*.

**Панкреатичний дефіцит інсуліну** виникає внаслідок порушень на будь-якій стадії його утворення й секреції. Дефіцит інсуліну може бути результатом порушення механізму надходження кальцію у клітину, що утруднює передачу інформації з рецептора в клітину. До таких самих

наслідків призводять уроджені і набуті поломи у відповідній частині генетичного апарату; дефіцит потрібних для синтезу інсуліну амінокислот, особливо *лейцину* й *аргініну*. Порушення цілості панкреатичних ostrivciv при різних деструктивних змінах, зумовлених пухлиною, кістою, травмою, запальними процесами в підшлунковій залозі. Таку саму роль може відігравати інфекційний процес (скарлатина, коклюш, грип, ангіна, сифіліс, туберкульоз).

**Позапанкреатичний (відносний) дефіцит інсуліну** виникає в тих випадках, коли з'являються фактори, що пригнічують дію інсуліну або прискорюють його катаболізм. До них можна віднести підвищену продукцію **протиінсулярних гормонів**. При цукровому діабеті секреція глюкагону триває, незважаючи на високу глікемію, що можна пояснити дефектами глікорецепторів  $\beta$ -клітин.

До інактивації інсуліну можуть призвести підвищена активність інсулінази, хронічні запальні процеси, які супроводжуються надходженням у кров протеолітичних ферментів, надлишок у крові жирових кислот, наявність антитіл.

Розвиток цукрового діабету може бути пов'язаний із спадковою неповноцінністю панкреатичних ostrivciv, яка виявляється під впливом таких провокуючих факторів, як інфекція, інтоксикація, фізичні і психічні травми, надмірне споживання жирів та вуглеводів.

Роль **генетичних факторів** в етіології цукрового діабету підтверджується наявністю сімейного діабету, коли захворювання реєструється в кількох членів однієї сім'ї, іноді в 3-4-х поколіннях; високою конкордантністю в однойцевих близнюків (у 4 рази вище, ніж у двояйцевих). Успадкування може відбуватись аутосомно-рецесивно, аутосомно-домінантно й полігенно. Оскільки ризик захворювання для жінок у 2 рази вищий, ніж для чоловіків, висловлюється припущення про зв'язок патологічного гена з X-хромосомою; з антигенами системи АВО (частіше хворіють люди, які мають II групу крові).

Цукровий діабет залежно від причин і ступеня дефіциту інсуліну може бути **первинним** і **вторинним (симптоматичним)**.

**Первинний цукровий діабет**, розділяють на **інсулінозалежний (I тип)** та **інсулінонезалежний (II тип)**. Інші типи цукрового діабету є **вторинними**, вони пов'язані з певними захворюваннями, наприклад акромегалією, хворобою Іценка-Кушінга, захворюваннями підшлункової залози, дією лікарських та хімічних речовин, генетичною патологією тощо. Розрізняють також цукровий діабет, пов'язаний з недостатністю харчування і вагітністю.

Найпоширенішим є **первинний цукровий діабет**. У його походженні поряд з генетичними факторами певну роль відіграють імунні механізми і вплив зовнішнього середовища, однак співвідношення між ними при діабеті I і II типу різне.

**Інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД)** характеризується **інсулінопенією**, тобто абсолютним дефіцитом інсуліну, істотними метаболічними порушеннями з тенденцією до кетоацидозу. Ця форма

розвивається в юнацькому віці. Нерідко початок захворювання пов'язаний з попередньою вірусною інфекцією (кір, краснуха, гепатит).

**Інсулінонезалежний цукровий діабет** (ІНЦД) характеризується мінімальними метаболічними порушеннями. Його основою є відносний дефіцит інсуліну, що провокується переїданням, ожирінням, зниженням кількості рецепторів проти інсуліну. Антитіл проти  $\beta$ -клітин та інсуліну немає. Захворювання виявляється після 40 років і має більш виражену спадкову зумовленість. Конкордантність у монозиготних близнюків досягає 90-100 %, тоді як у разі цукрового діабету I типу – лише близько 50%.

**Патогенез.** Дефіцит інсуліну при цукровому діабеті супроводжується порушенням усіх видів обміну, насамперед вуглеводного, проявом чого є **гіперглікемія** та **глікозурія**.

Гіперглікемія і порушення процесів фосфорування та дефосфорування глюкози в каналцях нефрона призводять до **глікозурії**. Підвищення осмотичного тиску сечі сприяє **поліурії**, яка, у свою чергу, спричинює зневоднення організму і, як наслідок, посилену спрагу – **полідипсію**.

Грізним ускладненням цукрового діабету є **діабетична кома** – результат інтоксикації організму кетоновими тілами. Кому, основними проявами якої є втрата свідомості, патологічне дихання, зниження артеріального тиску, називають **гіперкетонемічною**, або **гіперглікемічною**.

**3.** Порушення жирового (ліпідного) обміну, зокрема обміну тригліцеридів і вищих жирних кислот, може виникати внаслідок розладу всмоктування, виділення і транспорту жирів; надлишкового накопичення жирів у тканинах, що не належать до жирової (жирова інфільтрація і жирова дистрофія); порушення проміжного жирового обміну; розладу обміну жирів у жировій тканині (надлишкове або недостатнє утворення й відкладення).

**Ожиріння** – надмірне відкладення жиру у жировій тканині. Серед дорослого населення економічно розвинених країн від 30 до 60 % мають масу тіла, що на 20 % і більше перевищує норму. Ожиріння найчастіше розвивається у жінок, переважно після 50 років.

**Етіологія.** Ожиріння є результатом розладу **енергетичного обміну**. У виникненні його відіграють роль **внутрішні** і **зовнішні** фактори які змінюють поведінку людини щодо харчування. Фактори що регулюють поведінку людини щодо споживання їжі, визначаються її генетично-конституціональними особливостями; має значення також харчування матері в період вагітності, дитини – в ранньому дитинстві; типи безумовних рефлексів, пов'язаних з харчуванням; сімейні, національні традиції; рівень матеріального забезпечення і доступність їжі; рухова активність.

Надмірне споживання їжі є однією з основних причин ожиріння. Рідше ожиріння пов'язане з первинними порушеннями нервово-гормональної регуляції, порушенням обміну ліпоцитів.

Безсумнівною є роль **спадковості** в ожирінні. Успадковуватись можуть структура і функції систем, які регулюють аліментарну поведінку, особливості метаболізму ліпоцитів.

Залежно від того, який фактор є провідним у виникненні ожиріння, розрізняють **ожиріння первинне** (аліментарно-конституціональне і гіпоталамічне) і **вторинне**, або **симптоматичне** (церебральне й ендокринне).

**Патогенез.** У розвитку ожиріння мають значення три основних патогенетичних фактори: надмірне споживання їжі, яке не відповідає енергетичним витратам; недостатня мобілізація жиру з депо; надмірне утворення жиру з вуглеводів. Надмірне споживання їжі, зумовлене посиленням апетиту, може бути наслідком підвищеної збудливості травного центру, розміщеного в передньобочкових ядрах задньої гіпоталамічної ділянки.

Зміни, на які реагує травний центр, можуть бути причиною тривалого харчового збудження і внаслідок цього – **аліментарного ожиріння**.

У функції травного центру має значення також імпульсація, яка надходить з рецепторів травного каналу. Розтягнення шлунка до певного ступеня гальмує активність травного центру. У разі зниження чутливості нервових закінчень у стінці шлунка гальмування центру відбувається лише після надмірного розтягнення шлунка, що також створює передумови для переїдання і ожиріння.

Порушення балансу енергії можливе і після переходу від фізичної праці до способу життя, який не вимагає великого фізичного напруження, якщо попередній ступінь збудливості травного центру зберігся. За нормальної функції травного центру ожиріння може бути пов'язане з порушенням мобілізації жирів з жирових депо як джерела енергії.

Регуляція процесу мобілізації і відкладення жирів здійснюється **нервовою та ендокринною системою**. Так, зниження тонуусу симпатичної нервової системи може спричинити затримання мобілізації і виходу жирів з жирової тканини.

У патогенезі ожиріння враховуються особливості і самої жирової тканини, кількість і розміри жирових клітин – **ліпоцитів**. Кількість жирових клітин – фактор, генетично зумовлений, а розміри їх залежать від статі, віку, впливу регуляторних і метаболічних факторів. Кількість жирових клітин відносно стала і з віком не змінюється. У жінок вона більша, ніж у чоловіків. У молодих людей кількість жирових клітин  $3 \cdot 10^{10}$ , вміст жиру в ліпоциті – 0,6 мкг, загальна маса жиру в організмі – близько 18 кг. В осіб з невеликою фізичною активністю та ожирінням ці показники становлять відповідно  $4,6 \cdot 10^{10}$ ; 1,1 мкг і 50 кг. Трапляються випадки ожиріння, коли загальна маса жиру становить понад 70 кг за нормальної кількості ліпоцитів, однак маса однієї клітини становить 1,6 мкг. В інших випадках маса ліпоцитів залишається нормальною, а кількість їх досягає  $9 \cdot 10^{10}$ . Загальна маса жиру може становити понад 100 кг.

Патогенетична класифікація ожиріння, що ґрунтується на критерії розмірів і кількості ліпоцитів, виділяє два типи ожиріння: **гіпертрофічне** й **гіперпластичне**.

**Гіпертрофічне ожиріння** залежить від кількості жиру в кожному ліпоциті, що взаємопов'язано з підвищеною концентрацією інсуліну, гіперліпемією, зниженням толерантності до глюкози. Нерідко ця форма ожиріння ускладнюється розвитком у молодому віці атеросклерозу й цукрового діабету.

**Гіперпластичне ожиріння** пов'язане із збільшенням кількості ліпоцитів, яка залежить від генетичних факторів або впливів, що регулюють морфогенез жирової тканини в ембріональний період і ранньому дитинстві.

Відкладення жиру в міокарді спричинює значне зниження скорочувальної функції серця. Ожиріння часто супроводжується **атеросклерозом, підвищенням артеріального тиску, зсіданням крові, тромбозом**. При цьому погіршується легенева вентиляція, зменшується життєва ємність легень, виникає схильність до застою крові й розвитку в дихальних шляхах хронічного запалення.

4. Оскільки білки займають центральне місце у процесах життєдіяльності організму, порушення їх обміну є **елементом патогенезу всіх патологічних процесів**. Щоб мати сумарне уявлення про порушення білкового обміну, виходять з поняття про **азотисту рівновагу**. У нормальної дорослої людини кількість азотистих речовин, які виводяться з організму, дорівнює тій кількості, яку він одержує з їжею. В організмі, що росте, при вагітності, введенні або надмірній секреції гормонів анаболічної дії, посиленому харчуванні після виснажливих захворювань азоту виводиться **менше**, ніж надходить, тобто анаболічні процеси переважають над катаболічними. Це **позитивний азотистий баланс**. **Негативний азотистий баланс** розвивається у разі втрати білків або збільшеному витрачання їх організмом. Це спостерігається в процесі голодування, втрати білків через нирки (протеїнурія), шкіру (опіки), кишки (понос), при тиреотоксикозі, інфекційній гарячці.

**Спадкові порушення обміну деяких амінокислот.** Спадкові порушення синтезу ферментів призводять до того, що відповідна амінокислота не вмикається в метаболізм, а накопичується в біологічних середовищах організму: сечі, калі, поті, спинномозковій рідині. Клінічна картина в таких випадках визначається, по-перше, появою надто великої кількості речовини, яка мала метаболізуватись за участю заблокованого ферменту, а по-друге, дефіцитом речовини, яка мала утворитись.

Таблиця 1. Спадкові порушення обміну амінокислот внаслідок дефіциту або низької активності ферментів

| <i>Амінокислота</i> | <i>Фермент</i>                                       | <i>Клінічні ознаки</i>                               |
|---------------------|--|--|
| <b>Фенілаланін</b>  | Фенілаланінгідроксилаза                              | Фенілкетонурія<br>Фенілпіровиноградна<br>олігофренія |
| Тирозин             | Оксидаза п-гідроксифенілпіро-<br>виноградної кислоти | Алкаптонурія   |



|         |                                   |                     |
|---------|-----------------------------------|---------------------|
|         | Оксидаза гомогентизинової кислоти | Тирозиноз           |
|         | Тирозиназа                        | Альбінізм           |
| Аргінін | Ксантиноксидаза                   | Ксантинурія         |
|         | Аргінінсукциназа                  | Аргінінсукцинатурія |

**Порушення обміну фенілаланіну.** Фенілаланін у нормі необоротно окислюється в **тирозин**. Якщо в печінці порушується синтез потрібного для цього ферменту **фенілаланінгідроксилази**, то окислення фенілаланіну відбувається шляхом утворення **фенілпіровиноградної** і **фенілмолочної кислот** – розвивається **фенілкетонурія**. Однак цей шлях має малу пропускну здатність, тому велика кількість фенілаланіну накопичується у крові, тканинах і спинномозковій рідині, що в перші ж місяці життя призводить до тяжкого ураження ЦНС і невиліковного **недоумства**. Через недостатність синтезу тирозину знижується утворення меланіну, що зумовлює посвітління шкіри і волосся. Крім того, внаслідок збільшеного утворення фенілпіровиноградної кислоти гальмується активність ферменту потрібного для синтезу адреналіну, норадреналіну. Тяжкість спадкового захворювання визначається комплексом усіх цих порушень. Хворі гинуть у дитинстві, якщо не проводиться спеціальне лікування, яке полягає у постійному, але обережному (контроль за амінокислотним складом крові) обмеженні надходження фенілаланіну з їжею.

**Порушення обміну тирозину.** Тирозин є вихідним продуктом для утворення пігменту **меланіну**, який міститься у шкірі і волоссі. Якщо перетворення тирозину на меланін зменшене через спадковий дефіцит **тирозинази**, виникає **альбінізм**.

**Порушення синтезу і виділення сечової кислоти.** Сечова кислота – це кінцевий продукт обміну пуринових основ, які входять у структуру нуклеїнових кислот. Порушення її синтезу і виділення може спостерігатись при захворюваннях нирок, у хворих на лейкоз. Однак найяскравішим прикладом цих порушень є **подагра**.

Факторами ризику виникнення подагри можуть бути надмірне надходження в організм **пуринів** (споживання великої кількості м'яса, особливо з вином і пивом), **молібдену**; **стать** (частіше хворіють чоловіки); **похилий вік**.

Механізм підвищення рівня сечової кислоти в крові у хворих не зовсім ясний. Певна роль у цьому відводиться як порушенню виділення сечокислних сполук нирками, так і посиленому утворенню їх з гліцерину та інших попередників. Гіперурикемія може супроводжуватись відкладенням солей сечової кислоти в суглобах і хрящах, де внаслідок слабкого кровопостачання завжди є тенденція до закиснення середовища, що сприяє випаданню солей в осад. Відкладенням солей спричинюється **гостре подагричне запалення**, яке супроводжується болем, гарячкою, а також

алергічними проявами і закінчується утворенням подагричних вузлів і деформацією суглобів.

**5.** Вміст води в організмі дорослої людини становить у середньому 60 % маси тіла, коливаючись від 45 (у гладких літніх людей) до 70% (у молодих чоловіків). Більшість води (35-45% маси тіла) міститься всередині клітин (*інтрацелюлярна рідина*). Позаклітинна (*екстрацелюлярна*) рідина становить 15-25 % маси тіла і поділяється на *внутрішньосудинну* (5%), *міжклітинну* (12-15 %) і *трансцелюлярну* (секрет травного каналу, спинномозкова рідина, рідина серозних порожнин та ін) (1-3 %).

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

Сталість об'єму і осмолярності позаклітинної рідини підтримується регуляторними механізмами, головним ефекторним органом яких є *нирки*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Третьою формою хвороби є **нефрогенний нецукровий діабет** (звичайно спадковий), в основі якого лежить недостатність рецепторів вазопресину дистальній частині канальців нефрона. Характеризується зниженням продукції в епітелії канальців циклічного 3',5'-АМФ і зменшенням проникності канальців для води.

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

У клініці водне отруєння може спостерігатися при рефлекторній анурії, а також у другій стадії гострої недостатності нирок. Ознаками його є головний біль, нудота, блювання, судороги; внаслідок розвитку коми може настати смерть.

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

**Набряк** – типовий патологічний процес, який виникає при багатьох захворюваннях.

У механізмі розвитку набряку відіграють роль порушення водного балансу (особливо у бік накопичення води в організмі), мікроциркуляції, лімфовідтоку, зміна гідростатичного і осмотичного, особливо колоїдно-осмотичного (онкотичного) тиску, підвищення проникності стінки капілярів, а також розлад нервової і гуморальної регуляції водно-мінерального обміну.

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

**Набряк внаслідок ураження серця (застійний набряк)** спричинюється здебільшого венозним застоєм і підвищенням венозного тиску, що супроводжується посиленням фільтрації плазми крові в капілярах. Гіпоксія, що розвивається, призводить до порушення трофіки і проникності стінки судин.

**Набряк внаслідок ураження нирок.** У патогенезі набряку при гломерулонефриті первинного значення надають зменшенню клубочкової

фільтрації, що призводить до затримання води в організмі. Підвищується також реабсорбція натрію в канальцях нефронів. Певну роль у механізмі розвитку набряку при гломерулонефриті відіграє також підвищення проникності стінки капілярів.

У розвитку **набряку внаслідок ураження печінки** важливу роль відіграє гіпопротеїнемія, зумовлена порушенням синтезу білків у печінці. Певне значення має підвищення продукції або порушення інактивації альдостерону. В розвитку асцити при цирозі печінки вирішальну роль відіграє утруднення кровообігу в печінці і підвищення гідростатичного тиску в системі ворітної вени.

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

У патогенезі **запального і токсичного набряку** (при дії отруйних речовин, укусах бджіл та інших комах) першорядну роль відіграє порушення мікроциркуляції в осередку ураження і підвищення проникності стінки капілярів.

**Нейрогенний набряк** розвивається внаслідок порушення нервової регуляції водного обміну, трофіки тканин і судин. Сюди належать набряк кінцівок у разі геміплегії і сириномієлії, набряк обличчя при невралгії трійчастого нерва і набряк Квінке. Поряд з нейрогенним фактором у патогенезі набряку Квінке має значення також алергічний компонент. У походженні нейрогенного набряку важливу роль відіграє підвищення проникності стінки судин і порушення обміну в уражених тканинах.

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

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

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

6. Сталість рН внутрішнього середовища є обов'язковою умовою існування вищих організмів. Вона забезпечується певним співвідношенням кислот і основ (**кислотно-основний стан – КОС**) у біологічних середовищах, у разі порушення якого (вихід рН за межі 6,8-7,8) організм гине. Порушення КОС спостерігаються при багатьох захворюваннях, обтяжують перебіг їх і підлягають корекції. Залежно від напрямку змін рН крові порушення КОС

виявляються у формі ацидозу або **алкалозу**. Якщо рН крові не виходить за межі норми (7,35-7,45), **ацидоз** або **алкалоз** називають **компенсованим**. Якщо регуляторні механізми недостатні і відхилення рН стають значними, то такі стани називають **декомпенсованими**.

За механізмом розвитку ацидоз або алкалоз буває **газовим (респіраторним)**, в основі якого лежать порушення обміну і транспорту  $\text{CO}_2$ , і **негазовим**, що є наслідком накопичення в організмі нелетких продуктів кислого і основного характеру.

**Ацидоз. Газовий ацидоз** розвивається у разі надлишку в організмі вуглекислоти внаслідок порушення виведення її легеньми. Причиною цього найчастіше є зниження альвеолярної вентиляції. Крім того, газовий ацидоз виникає при вдиханні сумішей з високим вмістом  $\text{CO}_2$ . Надлишок  $\text{CO}_2$  у крові зумовлює підвищення концентрації  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , яка утворюється в еритроцитах. Вирішальна роль у компенсації газового ацидозу належить гемоглобіновому (меншою мірою білковому) буферу і ниркам.

У тому разі коли ацидоз довго не ліквідується, виражена гіперкапнія може призвести до вторинних ушкоджень. Іноді газовий ацидоз ускладнюється **негазовим**, оскільки розлад дихання звичайно призводить до недостатнього надходження кисню в організм і накопичення в тканинах недоокиснених продуктів обміну.

**Негазовий ацидоз** є найбільш грізною формою порушень КОС, яка найчастіше зустрічається. Він розвивається у разі накопичення в крові нелетких кислих продуктів обміну внаслідок надмірного утворення, недостатнього виведення або надмірного введення їх в організм (глибока гіпоксія, цукровий діабет, голодування, тяжке ураження печінки і нирок тощо). Причиною негазового ацидозу може бути також **значна втрата гідрокарбонатів** у складі лужного кишкового соку. Найшвидше і тяжко розвивається негазовий ацидоз при кисневому голодуванні внаслідок глибоких порушень кровообігу (зупинка серця, шок, колапс та ін.). Неминучим ускладненням у таких випадках є ослаблення виведення з крові  $\text{CO}_2$  і приєднання газового ацидозу.

**Алкалоз. Газовий алкалоз** розвивається у разі зниження  $\text{CO}_2$  в крові внаслідок гіпервентиляції легень. Причинами цього можуть бути вдихання розрідженого повітря на висоті, ураження мозку, які супроводжуються збудженням дихального центру, надмірна штучна вентиляція легень за допомогою апарата.

Компенсаційні реакції при газовому алкалозі спрямовані на зниження концентрації гідрокарбонатів у крові і відновлення вмісту вугільної кислоти. Це забезпечується за рахунок **білків**, які в обмін на іони натрію віддають свої іони водню. Поповнення плазми іонами  $\text{H}^+$  відбувається також за рахунок іонів  $\text{H}^+$  з клітин крові і кісткової тканини в обмін на іони  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ .

Однак вирішальну роль у компенсації газового алкалозу відіграють **нирки**.

**Негазовий алкалоз** може спричинюватися надмірним надходженням лугів в організм (введення розчинів натрію гідрокарбонату), блюванням, коли разом із шлунковим соком втрачаються іони  $\text{Cl}^-$  (слабка основа). Оскільки сума основ в організмі має певну величину, то відновлення іонної рівноваги при втраті  $\text{Cl}^-$  відбувається за рахунок  $\text{HCO}_2^-$  (сильна основа). Це спричинює зміщення реакції в лужний бік.

Негазовий алкалоз може розвинутихся також у разі підвищення секреції або надмірного введення в організм **мінералокортикоїдів**, які зумовлюють втрату калію з сечею внаслідок пригнічення його реабсорбції в нирках. Зниження концентрації іонів калію у клітинах компенсується надходженням іонів натрію і водню з плазми крові. Концентрація іонів водню у плазмі зменшується, рН її зростає.

Основним показником негазового алкалозу є збільшення вмісту **гідрокарбонатів** у крові. Компенсація, спрямована на відновлення співвідношення між компонентами гідрокарбонатного буфера, як і при газовому ацидозі, здійснюється певною мірою за рахунок зміни функції дихальної системи.

Наслідками негазового алкалозу можуть бути порушення, пов'язані насамперед з виділенням із організму великої кількості натрію у складі  $\text{NaHCO}_3$ , що спричинює зниження осмотичного тиску позаклітинної рідини і втрату великої кількості води. Через втрату калію може порушитися функція міокарда. У разі зменшення в крові іонізованого кальцію внаслідок іонообміну підвищується нервово-м'язова збудливість, яка призводить до розвитку судорог.

## Лекція 10

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВІ

1. Патологічні зміни у системі крові.
2. порушення загального об'єму крові. Гіповолемія, гіперволемія.
3. Загальна характеристика крововтрати.
4. Кількісні та якісні зміни еритроцитів: збільшення числа еритроцитів у крові, анемія.
5. Кількісні та якісні зміни лейкоцитів: лейкоцитоз, лейкопенія, лейкоз.
6. порушення гемостазу (зниження зсідання крові, підвищення зсідання крові).

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

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

У патології системи крові часто трапляються захворювання пухлинного і аутоімунного характеру, спадкові порушення, пригнічення кровотворення.

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

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

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

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

**Гіперволемія проста** (збільшення об'єму крові при збереженні нормального співвідношення між еритроцитами і плазмою) виникає відразу після переливання великої кількості крові. Проте незабаром рідина виходить з кровоносного русла в тканини, а еритроцити залишаються, що спричинює згущення крові. Проста гіперволемія при посиленій фізичній роботі зумовлена надходженням у загальний кровотік крові з депо.

**Гіперволемія олігоцит емічна** (збільшення об'єму крові за рахунок плазми) розвивається в разі затримки води в організмі у зв'язку із захворюванням нирок, при введенні кровозамінників.

**Гіперволемія поліцит емічна** (збільшення об'єму крові за рахунок наростання кількості еритроцитів) спостерігається у разі зниження атмосферного тиску, а також при різних захворюваннях, пов'язаних з кисневим голодуванням (пороки серця, хронічні захворювання легень), і розглядається як компенсаторне явище.

**Нормоволемія олігоцит емічна** виникає при анемії внаслідок втрати крові (об'єм крові нормалізувався за рахунок тканинної рідини, а кількість еритроцитів ще не відновлена), гемолізу еритроцитів, порушення гемопоезу.

**Нормоволемія поліцит емічна** спостерігається при переливанні невеликих доз еритроцитної маси.

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

У патогенезі порушень при **олігоцит емічній нормоволемії** основну роль відіграє **зниження дихальної функції крові та розвиток гіпоксії**.

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

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

**Патогенез.** При крововтраті умовно виділяють три стадії: **початкову, компенсаторну і термінальну**. **Початкова стадія** характеризується зменшенням об'єму циркулюючої крові (**проста гіповолемія**), зниженням



ударного об'єму серця, падінням артеріального тиску, гіпоксією переважно циркуляторного типу.

**Компенсаторна дія** зумовлена комплексом захисно-приспосувальних реакцій, спрямованих на відновлення об'єму крові, нормалізацію гемодинаміки, кисневого забезпечення організму.

**Термінові механізми компенсації** такі: 1) рефлекторний спазм кровоносних судин, який призводить до підвищення опору току крові в судинах внутрішніх органів (за винятком головного мозку і серця) та шкіри, виходу крові з депо в кровоносне русло, внаслідок чого підвищується артеріальний тиск, певною мірою відновлюється об'єм циркулюючої крові та кровопостачання життєво важливих органів; 2) рефлекторне прискорення й посилення скорочень серця; 3) надходження міжтканинної рідини в судини; 4) рефлекторне прискорення й поглиблення дихання, що сприяє усуненню дефіциту кисню в організмі; 5) збільшення надходження кисню в тканини, показником чого є відхилення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо і вниз; 6) підвищення зсідання крові, що припиняє кровотечу.

**Нетермінові механізми компенсації** виявляються у пізніші строки у вигляді посиленого кровотворення та відновлення білкового складу крові. Протягом п'ятої доби зростає кількість ретикулоцитів у крові, що пов'язано з підвищенням гемопоетичної активності кісткового мозку під впливом збільшеної продукції еритропоєтину. Білковий склад крові нормалізується через 8-10 днів після крововтрати.

У компенсаторних реакціях організму у разі крововтрати беруть участь нервова система, ендокринна система (вазопресин, катехоламіни, гліко- та мінералокортикоїди).

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

**Кількісні зміни** еритроцитів можуть бути зумовлені: 1) порушенням співвідношення між утворенням їх і руйнуванням; 2) втратою еритроцитів внаслідок порушення цілості судин; 3) перерозподілом еритроцитів у кровоносному руслі. Ці зміни виявляються у вигляді збільшення або зменшення вмісту еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Причини **якісних змін** еритроцитів такі: 1) порушення дозрівання еритроцитів у кістковому мозку або підвищення проникності кістково-мозкового бар'єра, в результаті чого збільшується надходження у кров незрілих клітин еритроцитарного ряду з низьким вмістом гемоглобіну; 2) набуті та спадкові порушення обміну речовин, складу і структури еритроцитів, у тому числі синтезу гемоглобіну, що зумовлює появу в крові дегенеративних форм еритроцитів.

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

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

**Етіологія.** Набутий абсолютний еритроцитоз виникає у разі збільшення продукції еритропоєтину переважно в нирках, до чого спричинитися може таке: 1) порушення нейрогуморальної регуляції – при збудженні симпатичної частини нервової системи, гіперфункції ряду ендокринних залоз; 2) гіпоксична, респіраторна, циркуляторна гіпоксія – у разі висотної хвороби, хронічних захворювань органів дихання та кровообігу; 3) локальна гіпоксія нирок внаслідок ішемії їх; 4) гіперпродукція еритропоєтину деякими пухлинами.

Причиною виникнення спадкового абсолютного еритроцитозу може бути генетично зумовлене підвищення утворення еритропоєтину.

**Патогенез.** Підвищення синтезу еритропоєтину призводить до посилення еритропоезу з наступним збільшенням у крові вмісту еритроцитів, гемоглобіну, гематокритного числа. При цьому можливе збільшення об'єму циркулюючої крові (поліцитемічна гіперволемія), в'язкості її, сповільнення швидкості течії крові, порушення роботи серця. Артеріальний тиск підвищується, спостерігається повнокрів'я внутрішніх органів, гіперемія шкіри і слизової оболонки, посилюється тромбоутворення, а потім і кровоточивість.

Зміни в крові у разі набутого абсолютного еритроцитозу часто мають компенсаторний характер, сприяють поліпшенню постачання тканин киснем в умовах гіпоксії. З припиненням дії етіологічного фактора кількість еритроцитів і гемоглобіну нормалізується.

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

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

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

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

**Гемолітична анемія** – це анемія, що виникає внаслідок підвищеного еритролієзу, коли руйнування еритроцитів переважає над утворенням їх.

Виділяють гемолітичну анемію *набуту* і *спадкову*.

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

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

До розвитку анемії може призвести недостатнє надходження заліза з їжею (при годуванні дітей тільки коров'ячим або козячим молоком) і підвищена витрата заліза в період росту, дозрівання організму, під час вагітності, лактації; зниження всмоктування заліза при захворюваннях травного каналу або після резекції відділів його; порушення транспорту заліза, утилізації його з резервів та депонування.

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

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

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

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

**Класифікація.** Розрізняють лейкоцитоз **абсолютний** і **відносний**. **Абсолютний лейкоцитоз** – підвищення кількості лейкоцитів у крові внаслідок посиленого лейкопоезу реактивного чи пухлинного характеру або збільшеного надходження лейкоцитів з кістково-мозкового депо у кровоносні судини.

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

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

**Етіологія.** Фактори, що зумовлюють розвиток *нейт рофільозу*, різноманітні: інфекційні агенти (стрептококи, стафілококи, гриби), продукти розпаду тканин, токсичні метаболіти, фізичні (холод, тепло) і психічні (страх, люття) фактори, хронічний мієлолейкоз.

**Еозинофілія** спостерігається при алергічних захворюваннях, гельмінтозах, амебіази, хронічному мієлолейкозі.

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

**Лімфоцит оз** спричинюють деякі віруси (інфекційного моновуклеозу, гепатиту, кору), мікроорганізми (збудники коклюшу, туберкульозу, сифілісу); високий лімфоцитоз спостерігається при хронічному лімфолейкозі.

**Моноцит оз** розвивається у зв'язку з вірусними захворюваннями (інфекційний моновуклеоз, краснуха), туберкульозом, малярією, септичним ендокардитом, системними хворобами сполучної тканини.

**Патогенез.** Можна виділити такі механізми виникнення лейкоцитозу: 1) підвищення продукції лейкоцитів у кровотворних органах реактивного характеру або при пухлинній гіперплазії лейкопоетичної тканини, коли збільшується мітотичний, дозріваючий і резервний пул лейкоцитів у кістковому мозку; 2) прискорення виходу лейкоцитів з кісткового мозку в кров, що може бути наслідком підвищення проникності кістково-мозкового бар'єра під впливом глікокортикоїдів; 3) перерозподіл лейкоцитів за рахунок мобілізації їх з пристінкового пулу в циркулюючий, перерозподілу крові (у зв'язку з шоком, колапсом) або підвищеної міграції лейкоцитів в осередок запалення (при апендициті, флегмоні).

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

**Класифікація.** Лейкопенія, як і лейкоцитоз, може бути *абсолютною* і *відотною*, а за переважним зменшенням кількості окремих форм лейкоцитів – *нейт ро-, еозино-, лімфо-, моноцит опенією*.

**Етіологія.** У виникненні *нейт ропенії* може відігравати роль інфекція (віруси грипу, кору, збудники черевного і висипного тифу), іонізуюче випромінювання, лікарські засоби, бензол, дефіцит ціанокобаламіну та фолієвої кислоти, анафілактичний шок, а також генетичний дефект проліферації та диференціації нейтрофільних гранулоцитів (*спадкова нейт ропенія*).

**Еозинопенія** спостерігається при підвищеній продукції кортикостероїдів, введенні кортикотропіну та кортизону, у зв'язку з гострими інфекційними захворюваннями.

**Лімфоцит опенія** може спричинити сепсис, імунодефіцит спадкового чи набутого (в разі променевої хвороби, туберкульозу, гіпотиреозу) характеру.

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

**Патогенез.** В основі розвитку лейкопенії лежать такі механізми: 1) пригнічення лейкопоезу; 2) порушення виходу зрілих лейкоцитів з кісткового

мозку у кров; 3) руйнування лейкоцитів у кровотворних органах і в крові; 4) перерозподіл лейкоцитів у судинному руслі; 5) підвищене виділення лейкоцитів з організму.

Головним наслідком лейкопенії є ослаблення реактивності організму, зумовлене зниженням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів та антитілотворної функції лімфоцитів за рахунок як зменшення загальної кількості їх, так і можливого поєднання лейкопенії з продукцією функціонально неповноцінних лейкоцитів.

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

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

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

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

**Онкогенні віруси** зумовлюють спонтанний лейкоз птахів, мишей, котів, великої рогатої худоби, мавп та інших тварин. Вірус може передаватися через кал, сечу, виділятися носом і глоткою та від матері потомству.

**Іонізуюче випромінювання** є причиною радіаційного лейкозу у лабораторних тварин. Серед жителів Хіросіми і Нагасакі, що пережили атомний вибух у 1945 р., підвищилася захворюваність на гострий лімфо- і мієлобластний лейкоз, а також на хронічний мієлолейкоз.

**Хімічні канцерогени** можуть викликати гострий лейкоз у людей при професійному контакті (бензол) і лікуванні деякими лікарськими засобами, що мають мутагенну дію (цитостатичні, імунодепресанти, бутадіон, левоміцетин).

Етіологічну роль у виникненні лейкозу відіграють *генетичні особливості і кровотворення*. Про це свідчить більш висока захворюваність на лейкоз у деяких етнічних групах населення, випадки сімейного лейкозу (відомі захворювання на хронічний лімфо-лейкоз з домінантним і рецесивним успадкуванням).

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

Лейкоз має дві стадії розвитку – *моноклонову* (відносно більш доброякісну) і *поліклонову* (злроякісну, термінальну). Перехід однієї стадії в іншу є показником пухлинної прогресії, коли лейкозні клітини набувають більшої злроякісності, стають морфологічно і цитохімічно

недиференційованими. Лейкозні клітини поширюються за межі системи крові, утворюючи лейкозні інфільтрати в різних органах.

При лейкозі порушується гемопоєз, що зумовлює **панцитопенію**, особливо значну у разі гострого лейкозу. Лейкозні клітини не тільки заміщують кровотворну паренхіму кісткового мозку, а й, можливо, гальмують диференціацію нормальних стовбурних клітин. Наслідком пригнічення гемопоєзу є розвиток анемії і тромбоцитопенії.

6. Основна функція системи гемостазу – підтримання рідкого стану крові у кровоносних судинах, а також зсідання крові при порушенні цілісності судин і тим самим припинення кровотечі, збереження об'єму і складу крові. До системи гемостазу належить багато компонентів: тромбоцити та інші клітини крові, стінка судин, позасудинна тканина, БАР (тромбоцитарно-судинний гемостаз), плазмові і тканинні фактори зсідання крові; протизсідальна і фібринолітична системи. Порушення в будь-якій ланці цієї системи спричинює патологію гемостазу.

**Класифікація.** За етіологією порушення гемостазу можуть бути **набутими** і **спадковими**. Виходячи з багатоконпонентності системи гемостазу, виділяють порушення **тромбоцитарно-судинного** та **коагуляційного гемостазу**, а за направленістю змін – **зниження** та **підвищення зсідання крові** (**гіпо-** і **гіперкоагуляція**).

**Зниження зсідання крові (гіпокоагуляція)** виявляється підвищеною кровоточивістю – повторними кровотечами, крововиливами, що виникають як довільно, так і при незначних травмах. Стани, які характеризуються підвищеною кровоточивістю, називають **геморагічним діатезом**.

Тромбоцитарно-судинний гемостаз порушується у зв'язку з кількісними і якісними змінами тромбоцитів (**тромбоцитопенія**, **тромбоцитопатія**), а також при ураженні стінки судин (**геморагічна вазопатія**).

**Тромбоцитопенія** – зменшення вмісту тромбоцитів у крові порівняно з нормою ( $180-320 \cdot 10^9$  на 1 л). Проте спонтанні кровотечі виникають лише при кількості тромбоцитів менше  $30 \cdot 10^9$  на 1 л.

Під **тромбоцитопатією** розуміють якісну неповноцінність і дисфункцію тромбоцитів при нормальному або зниженому рівні їх у крові.

**Підвищення зсідання крові – гіперкоагуляція** – проявляється локальним (тромбоз) або генералізованим внутрішньо-судинним зсіданням крові, в основі якого лежить порушення тромбоцитарно-судинного і коагуляційного гемостазу.

Гіперкоагуляцію можуть зумовити: 1) підвищення функціональної активності системи зсідання крові за рахунок збільшеного надходження у кров прокоагулянтів та активаторів зсідання крові; 2) збільшення вмісту в крові тромбоцитів (тромбоцитоз); 3) зниження антитромботичних властивостей стінки судин; 4) зменшення активності протизсідальної системи крові; 5) ослаблення фібринолізу.

## Лекція 11

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ

1. Недостатність кровообігу.
2. Розлади кровообігу пов'язані з порушенням функції серця.  
Недостатність серця.
3. Порушення ритму серця.
4. Розлади кровообігу, пов'язані з порушенням функції судин.
5. Атеросклероз.
6. Артеріальна гіпертензія.
7. Шок, колапс.

1. За нормальних умов координована робота серця й судин забезпечує кров'ю органи і тканини відповідно до їхніх потреб. У стані повного спокою сумарна потреба в крові становить у дорослої людини близько 3 л/хв-м<sup>2</sup>. Під час інтенсивної роботи вона може зрости у 3-4 рази, а в спортсменів ще більше.

Великі функціональні можливості системи кровообігу та адекватне пристосування її до потреб організму забезпечуються тим, що серце й судини мають тонку і водночас стійку регуляцію. Ця регуляція, як **внутрішньо-серцева**, так і **загальна нервово-гуморальна**, забезпечує не лише координовану роботу різних відділів серця, його зв'язок із судинами, а й зв'язок з іншими системами – дихання та крові. Тому на підвищення вимоги до кровообігу реагує не лише серце (збільшенням хвилинного об'єму серця) чи судини, а й система дихання і система кровотворення.

**Недостатність кровообігу** – це порушення гемодинаміки, яке виявляється в тому, що органи і тканини не забезпечуються потрібною кількістю циркулюючої крові, а це, в свою чергу, спричинює недостатнє забезпечення їх киснем, поживними речовинами, порушення видалення кінцевих продуктів обміну.

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

2. Робота серця характеризується особливостями, пов'язаними з його функціонуванням, метаболізмом, кровопостачанням та іннервацією, які зумовлюють якісні відмінності патологічних процесів, що розвиваються.

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

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

Розрізняють **три патологічних варіанти** недостатності серця.

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

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

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

3. Робота серця як єдиного насосного пристрою залежить від узгодженості роботи м'язових волокон кожного його відділу, послідовності, ритму і частоти скорочень цих відділів. Ці вимоги, як відомо, забезпечуються основними властивостями серця: **авт омат измом, збудливіст ю, провідніст ю і скорот ніст ю**. Частота імпульсів, що генеруються, знижується в напрямі від передсердь до шлуночків і за нормальних умов здатність нижче розташованих відділів серця до виявлення автоматизму пригнічується утвореннями, розташованими вище.

Порушення автоматизму, провідності і здатності серця до засвоєння ритму збудження зумовлюють порушення частоти, ритму, узгодженості чи послідовності скорочень серця – **арит мію**.

Порушення ритму виникають при запальному, ішемічному чи токсичному ураженні міокарда, в разі зміни співвідношення між внутрішньо- та позаклітинним вмістом іонів калію, натрію, кальцію і магнію, у зв'язку з гормональними дисфункціями, а також можуть бути результатом порушення взаємодії симпатичної і парасимпатичної іннервації серця. Під впливом зазначених етіологічних факторів можуть змінитися активність нормального водія ритму, рефрактерний період різних збудливих структур або порушитися проведення збудження між різними ланками провідної системи і між провідною системою і скоротливим міокардом. Всі ці зміни, кожна окремо або в поєднанні, зумовлюють аритмію.

Аритмія, зумовлена порушенням проведення імпульсу, називається **блокадою**.

Причиною блокади може бути ушкодження провідних шляхів, яке веде до подовження рефрактерного періоду, погіршення інших функціональних характеристик і супроводжується сповільненням або повним припиненням проведення імпульсу. Порушення провідності можуть виникати між пазушно-



передсердним вузлом і передсердям, усередині передсердь, між передсердями і шлуночками і в одній з ніжок передсердно-шлуночкового пучка.

4. Кровообіг здійснюється завдяки тісній взаємодії серця і кровоносних судин. Основне завдання останніх полягає в тому, щоб регулювати об'єм периферичного русла і його відповідність об'єму крові, а також сталість та адекватність кровопостачання органів і тканин. І те й інше уможлиблюється низкою важливих і специфічних функціональних особливостей судин (еластичність, скоротність, тонус, проникність стінки). Незважаючи на те що ці особливості притаманні практично всім відділам судинного русла, можна виділити такі, де та чи інша особливість переважає. Згідно з цим судини поділяють на **компенсаційні, резистивні, судини обміну та ємнісні**.

**Компенсаційні судини** – це аорта, артерії еластичного й еластично-м'язового типу. Їхня функція полягає передусім у тому, щоб перетворювати поштовхоподібні викиди крові із серця в рівномірну течію крові. Еластичні й колагенові структури цих судин визначають напруження їхніх стінок, потрібне для протидії значній розтягувальній дії крові.

**Резистивні судини**, або **судини опору**, - артеріоли і венули, розміщені в пре- і посткапілярних ділянках судинного русла. Основний опір течії крові припадає на артеріальну ділянку судинного русла (66%), решта – на капілярну (27%) і венозну (7%). Опір течії крові в резистивних судинах здійснюється завдяки їхнім структурним особливостям (порівняно товста стінка відносно величини просвіту), а також здатності м'язових структур стінки перебувати в стані постійного тонусу й активно змінювати величину просвіту у відповідь на додаткові нейрогуморальні впливи.

**Судини обміну** – капіляри і венули. На ділянках цих судин здійснюється двобічний обмін між кров'ю і тканинами водою, газами, електролітами, поживними речовинами й метаболітами.

**Ємнісні судини** (переважно дрібні вени) депонують кров для розподілу її та повернення до серця. Основна маса крові (75-80%) зосереджена саме в цих судинах. Викид крові з ємнісних судин здійснюється як активним скороченням м'язових волокон, так і пасивно-еластичною віддачею.

5. Термін “атеросклероз”, запропонований Маршаном у 1904 р., спочатку означав наявність двох типів змін: скупчення ліпідних речовин у вигляді кашкоподібних мас у внутрішній оболонці артерій і власне **склерозу** – сполучнотканинного ущільнення стінки артерій. Сучасне тлумачення атеросклерозу значно ширше і охоплює “різні поєднання змін внутрішньої оболонки артерій, що виявляються у вигляді осередкового відкладання ліпідів, складних сполук вуглеводів, елементів крові та циркулюючих у ній речовин, утворення сполучної тканини і відкладення кальцію”.

Склеротично змінені судини (найчастіша локалізація – аорта, артерії серця, головного мозку, нижніх кінцівок) відрізняються підвищеною щільністю і ламкістю. Внаслідок зниження еластичних властивостей вони не можуть адекватно змінювати свій просвіт залежно від потреби органа чи тканини в кровопостачанні.

Різко виявлений атеросклеротичний процес, як правило, супроводжується звуженням і навіть **повним закриттям** просвіту артерій. У разі повільного склерозування артерій в органах з порушеним кровопостачанням відбуваються атрофічні зміни з поступовим заміщенням функціонально активної паренхіми сполучною тканиною.

Швидке звуження або повне перекриття просвіту артерії (у випадку тромбозу, тромбоемболії або крововиливу в бляшку) зумовлює **омертвіння** ділянки органа з порушеним кровообігом, тобто **інфаркт**. **Інфаркт міокарда** – найбільш часте і грізне ускладнення атеросклерозу вінцевих артерій.

**Етіологія.** Цей патологічний процес розвивається внаслідок комбінованої дії низки факторів (зовнішнього середовища, генетичних, харчових). У кожному окремому випадку на перший план виступає один з них. Розрізняють фактори, що зумовлюють атеросклероз, і фактори, що сприяють розвитку його. Частина з них (спадковість, стать, вік) належать до **ендогенних**. Вони виявляють свою дію з моменту народження (стать, спадковість) або на певному етапі постнатального онтогенезу (вік). Інші фактори належать до **екзогенних**.

**Роль спадкового фактора** у виникненні атеросклерозу підтверджують статистичні дані про високу частоту ішемічної хвороби серця в окремих сім'ях, а також в однойцевих близнят.

**Стать.** У віці 40-80 років на атеросклероз та інфаркт міокарда атеросклеротичної природи чоловіки хворіють частіше, ніж жінки (в середньому в 3-4 рази). Після 70 років захворюваність на атеросклероз серед чоловіків і жінок приблизно однакова.

**Вік.** Різке збільшення частоти і тяжкості атеросклеротичного ураження судин у зв'язку з віком, особливо помітне після 30 років.

**Надлишкове харчування.** Експериментальні дослідження дали змогу припустити важливу етіологічну роль у виникненні спонтанного атеросклерозу надлишкового харчування, зокрема вживання їжі, багатої на **жир**.

**Стрес.** Існують спостереження, які свідчать про те, що захворюваність на атеросклероз вища серед людей "стресових професій", тобто професій, які потребують тривалого і сильного нервового напруження (лікарі, вчителі, пілоти та ін.).

В цілому захворюваність на атеросклероз вища серед міського населення порівняно з сільським. Це можна пояснити тим, що в умовах великого міста людина частіше зазнає нейрогенних стресових впливів.

**Гіподинамія.** Малорухомий спосіб життя, різке зменшення фізичного навантаження (гіподинамія) – важливий фактор атерогенезу. Це спостереження підтверджує менша захворюваність на атеросклероз осіб фізичної праці та більша – осіб, які займаються розумовою працею.

**Інтоксикація.** Алкоголізм, куріння, інтоксикація бактеріального походження та інтоксикація, зумовлена різними хімічними речовинами, також є факторами, що сприяють розвитку атеросклерозу.

**Гормональні порушення, хвороби обміну речовин.** У деяких випадках атеросклероз виникає на фоні попередніх гормональних порушень (цукровий діабет, гіпотиреоз, зниження функції статевих залоз) або хвороб обміну речовин (подагра, ожиріння, гіперліпопротеїдемія та гіперхолестеринемія).

**Патогенез.** Існуючі теорії патогенезу атеросклерозу можна звести до двох, принципово відмінних за своїми відповідями на запитання: що первинне, а що вторинне при атеросклерозі, іншими словами, що є причиною, а що наслідком – *ліпоїдоз внутрішньої оболонки артерій* чи *дегенеративно-проліферативні зміни* її. Це питання вперше поставив Р. Вірхов. Він першим і відповів на нього, зазначивши, що “за всіх умов процес, імовірно, починається з того, що основна речовина сполучної тканини, з якої переважно складається внутрішній шар артерій, стає крихкою”.

Відтоді й бере початок уявлення, згідно з яким при атеросклерозі спочатку розвиваються дистрофічні зміни внутрішньої оболонки артерій, а відкладення ліпідів і солей кальцію – явище *вторинне*. Перевага зазначеної концепції в тому, що вона спроможна пояснити розвиток спонтанного й експериментального атеросклерозу як у тих випадках, коли є значні порушення холестеринового обміну, так і в тих випадках, коли таких порушень немає.

На противагу цим поглядам успішно розвивається концепція про роль у розвитку атеросклерозу загальних метаболічних порушень в організмі, які супроводжуються гіперхолестеринемією, гіпер- і дисліпопротеїдемією. З цих позицій, атеросклероз – наслідок *первинної дифузної інфільтрації ліпідів*, зокрема холестерину, у внутрішню оболонку артерій. Подальші зміни в судинній стінці (мукоїдний набряк, дистрофічні зміни волокнистих структур ендотелію і клітинних елементів субендотеліального шару, продуктивні зміни) розвиваються в зв'язку з наявністю в ній ліпідів, тобто є *вторинними*.

6. Завданням резистивних судин є підтримання на певному рівні *артеріального тиску*. Звідси виходить, що патологія резистивних судин виявляється передусім у значних відхиленнях від норми рівня артеріального тиску. Відповідні патологічні стани називають *артеріальною гіпер- і гіпотензією*. У першому випадку рівні систолічного й діастолічного тиску становлять відповідно 160 і 95 мм рт. ст. і вище, у другому вони менші за нижні границі 100/60 мм рт. ст. допустимих у нормі коливань. Рівень тиску від 140/90 до 159/94 мм рт. ст. вважають “небезпечною зоною” (*погранична артеріальна гіпертензія*).

**Артеріальна гіпертензія** – це стале підвищення артеріального тиску. За походженням розрізняють артеріальну гіпертензію *первинну* і *вторинну*. Вторинне підвищення артеріального тиску є симптомом (симптоматична гіпертензія), наслідком будь-якого іншого захворювання (гломерулонефрит, звуження дуги аорти, аденома гіпофіза або коркової речовини надниркових залоз тощо).

Первинну гіпертензію донині називають *есенціальною гіпертензією*, що вказує на нез'ясованість її походження. Гіпертонічна хвороба є одним з

варіантів первинної артеріальної гіпертензії, при якій підвищення артеріального тиску є основною ознакою захворювання.

На частку первинної гіпертензії припадає 80 % усіх випадків артеріальної гіпертензії. Решту (20 %) становить вторинна артеріальна гіпертензія, з них 14 % пов'язані з захворюваннями паренхіми нирок або її судин.

**Етіологія.** Причини первинної артеріальної гіпертензії, можливо, різні, і багато з них до цього часу остаточно не з'ясовано. Проте не викликає сумніву, що певне значення у виникненні гіпертензії має *перенапруження нервових процесів* під впливом надмірних емоцій. Про це свідчать випадки розвитку гіпертензії в людей, що пережили війну, а також у людей “стресових” професій.

**Гіперт онічна хвороба** – це “хвороба осені життя людини, яка позбавляє її можливості дожити до зими” (О. О. Богомолець). Тим самим підкреслюється роль старшого віку в походженні гіпертонічної хвороби. Проте і в молодому віці-первинна гіпертензія трапляється не так рідко. До 40 років чоловіки хворіють частіше, ніж жінки, а після 40 – співвідношення протилежне.

Певну роль у виникненні первинної гіпертензії відіграє *спадковий факт ор*. Так, зустрічаються сім'ї з високим рівнем захворюваності на первинну артеріальну гіпертензію.

Таким чином, встановлено кілька етіологічних факторів гіпертензії. Не ясно лише, який з них є причиною, а який відіграє роль умови у виникненні хвороби.

**Патогенез.** Відповідно до рівняння Пуазейля,  $P = QR$ , де  $P$  – тиск рідини в системі трубок,  $Q$  – величина наповнення їх і  $R$  – опір течії рідини. Щодо системи артеріальних судин це повинно означати, що тиск у них ( $P$ ) визначається в основному двома факторами: величиною хвилинного об'єму крові серця (кількість крові, що викидається лівим шлуночком за 1 хв) –  $Q$  і опором, який течія крові зустрічає в судинах, –  $R$ . У свою чергу, величина хвилинного об'єму крові серця ( $Q$ ) визначається масою циркулюючої крові (у нормі – 4-5 л), систолічним викидом серця (у нормі – 70 мл), частотою серцевих скорочень (у нормі – 70 за 1 хв), венозним поверненням крові до серця, а периферичний опір течії крові ( $R$ ) залежить від діаметра судин (пасивні й активні зміни), в'язкості крові, тертя її об стінку судини, наявності вихрових рухів.

Залежно від того, збільшення якого з двох параметрів ( $Q$  чи  $R$ ) визначає підвищення артеріального тиску, розрізняють такі гемодинамічні типи артеріальної гіпертензії: I. *Гіперкінет ичний т ип* – збільшене  $Q$ , не змінене або злегка знижене  $R$ . II. *Еукінет ичний т ип* – збільшення як  $Q$ , так і  $R$ . III. *Гіпокінет ичний т ип* – величина  $Q$  не змінена або дещо зменшена,  $R$  – різко збільшене. Власне кажучи, гіпокінетичний тип артеріальної гіпертензії відповідає поняттю *гіперт онічної хвороби*. Що стосується інших гемодинамічних типів артеріальної гіпертензії, то вважають, що збільшення серцевого викиду має місце на ранніх стадіях

захворювання, після чого гіперкінетичний тип переходить в еукінетичний і гіпокінетичний.

Основні механізми, що визначають тенденцію підвищення артеріального тиску за гіперкінетичним типом, зводяться або до посилення нейрогуморальних впливів на серце (активація р-адренорецепторів), або до підвищення венозного повернення крові до серця і перерозподілом течії крові з периферії у великі венозні колектори.

Таким чином, уявляється, що стрес як один з основних етіологічних факторів первинної артеріальної гіпертензії зумовлює активізацію **гіпофізарно-надниркової** та **симпат оадреналової сист еми**. Це призводить до збільшення хвилинного об'єму серця при незмінній або дещо зниженій величині загального периферичного опору. На другому етапі патогенезу підвищення тиску крові й місцевої течії крові спричинює збільшення тону судин і генералізований спазм артеріол, спрямований на приведення у відповідність місцевої течії крові й потреби в ній тканин.

У подальшому тривале підвищення тону судин зумовлює гіпертрофію м'язових елементів стінки судин, а це ще більшою мірою підвищує загальний периферичний опір і виявленість артеріальної гіпертензії. Цьому сприяє й підвищення вмісту іонів  $\text{Na}^+$  і води в непосмугованій м'язовій тканині, оскільки за цих умов вона стає більш чутливою до різних пресорних агентів.

Стійка гіпертензія деякий час може не супроводжуватися вираженою клінічною симптоматикою. Клінічний досвід, проте, показує, що в разі тривалого перебігу гіпертензія ускладнюється спочатку недостатністю місцевого кровообігу, а в подальшому і недостатністю певних органів і навіть систем. Найчастіше трапляються такі клінічні форми ускладненої первинної артеріальної гіпертензії, як **недост ат ніст ь мозкового кровообігу** (у тому числі **інсульт**), **гіперт рофія міокарда** з наступною недостатністю кровообігу, **недост ат ніст ь ниркового кровообігу** і **недост ат ніст ь нирок**.

**7. Шок** є важким патологічним процесом, який супроводжується виснаженням життєво важливих функцій організму і становить загрозу його життю через критичне зменшення капілярного кровообігу в уражених органах.

Відповідно до сучасних уявлень про основні етіологічні фактори і механізми розвитку виділяють такі форми шоку.

**1. Первинний гіповолемічний шок.** Виникнення гіповолемічного шоку пов'язане із зовнішньою чи внутрішньою втратою крові; втратою плазми; втратою рідини й електролітів; перерозподілом крові в судинному руслі.

Дефіцит об'єму крові при цьому спричинює зменшення величини венозного повернення до серця, зниження ударного й хвилинного об'єму серця (УОС, ХОС) та артеріального тиску.

**2. Травматичний шок.** Виникнення й перебіг травматичного шоку мають деякі характерні особливості. Так, травматичний шок розвивається на фоні різко виявленого подразнення і навіть ушкодження екстеро-, інтеро- і пропріорецепторів унаслідок прямої дії фізичних факторів та істотних

порушень функцій ЦНС. В його перебігу спостерігається дві стадії: **збудження і гальмування**.

Перша стадія короточасна, її відрізняє стан збудження ЦНС, наслідком якого є посилення функції систем кровообігу, дихання, деяких ендокринних залоз з вивільненням у кров надлишкової кількості кортикотропіну, адреналіну, норадреналіну, вазопресину та розвитком стресового синдрому.

Друга стадія більш тривала (від кількох годин до доби). Вона характеризується розвитком у ЦНС процесів гальмування, парабіозу з поширенням цих процесів на відділи стовбура мозку, гіпоталамус і спинний мозок та зниженням функцій життєво важливих органів і систем.

3. **Кардіогенний шок** спостерігається у разі зниження насосної функції серця (інфаркт міокарда, міокардит), тяжких порушень ритму серця, масивної тромбоемболії легеневої артерії.

Провідним механізмом розвитку кардіогенного шоку є зменшення продуктивності роботи серця у зв'язку з міогенним порушенням насосної функції або з наявністю перешкод для заповнення шлуночків. Унаслідок цього зменшуються УОС, ХОС і артеріальний тиск, з одного боку, і збільшується тиск наповнення серця, з другого.

4. **Судинні форми шоку.** До них належать **септичний** та **анафілактичний шок**. **Септичний**, або **інфекційно-токсичний**, шок виникає внаслідок інфекційних процесів, спричинених здебільшого грамнегативною (кишкова паличка, протей), рідше грампозитивною (стафілокок, стрептокок) мікрофлорою.

**Анафілактичний шок** розвивається внаслідок підвищеної чутливості організму до речовин антигенної природи.

Поняття “**колапс**” використовується для характеристики різкого падіння артеріального тиску, внаслідок чого судини втрачають стійкість форми і спадаються.

Клінічно виявляється короточасною втратою свідомості, загальною слабкістю; патолофізіологічно – ознаками гострої судинної недостатності з порушенням гемодинаміки практично в усіх органах і тканинах та пригніченням життєво важливих функцій.

В основі розвитку колапсу лежить дисоціація між об'ємом циркулюючої рідини і ємністю судинного русла. Причинами можуть бути як раптове зменшення об'єму крові (крововтрата, зневоднення), так і раптове розширення судинного ложа – вазомоторний колапс при підвищенні тонуусу блукаючого нерва.

## Лекція 12

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ

1. Загальна анатоμο-фізіологічна характеристика дихання.  
Недостатність дихання.
2. Порушення альвеолярної вентиляції.
3. Порушення функції легень.
4. Вплив недостатності дихання на організм.
5. Порушення регуляції зовнішнього дихання. Брадипное. Тахіпное. Гіперпное. Апноє.
6. Періодичне дихання.
7. Характеристика задишки.

1. **Зовнішнє дихання** – це сукупність процесів, що відбуваються в легенях і забезпечують нормальний вміст у крові кисню та вуглекислого газу. У легенях відбуваються три основні процеси – **вентиляція альвеол**, **дифузія молекулярного кисню** і **вуглекислого газу через альвеолокапілярну мембрану** і **перфузія** (проходження відповідної кількості крові через легеневі капіляри), завдяки строгому взаємозв'язку яких забезпечується нормальний газовий склад крові. Яке б захворювання не розвивалося в дихальній системі, воно може призвести до порушення одного з цих процесів, зниження ефективності дихання і розвитку його недостатності.

**Недостатність дихання** – це патологічний процес, що розвивається внаслідок порушення зовнішнього дихання, при якому не забезпечується підтримання адекватного потребам організму газового складу артеріальної крові у стані спокою або під час фізичного навантаження. З цього випливає, що недостатність дихання може призвести до **гіпоксії** та **газового ацидозу** навіть у стані спокою або обмежити можливості організму щодо виконання фізичної роботи.

Основні механізми розвитку недостатності дихання полягають у порушенні як власне процесів вентиляції, перфузії, дифузії, так і кількісного співвідношення їх.

2. Альвеолярна вентиляція полягає в регулярному оновлюванні альвеолярних газів відповідно до потреб організму. Кожної хвилини в альвеолярний простір у людини в стані спокою входить 4,5-5 л повітря, завдяки чому й оновлюється газовий склад альвеол. У цьому процесі беруть участь ЦНС, периферичні нерви, верхні дихальні шляхи, грудна клітка та легені. Розлад функції в одній з перелічених ланок може спричинити порушення альвеолярної вентиляції.

**Порушення функції дихального центру.** Вентиляцію альвеол регулюють нейрони дихального центру, розміщені в довгастому мозку та мості.

Дихальний центр встановлює певний *ритм, глибину й частоту дихання* і цим забезпечує нормальний газообмін відповідно до потреб організму. Функція дихального центру може бути порушена внаслідок прямої дії на ЦНС різних патогенних факторів або рефлекторно (вплив на хемо-, барорецептори тощо). Недостатність дихання виникає внаслідок зменшення глибини, частоти дихання, при різних видах періодичного дихання.

**Порушення функції мотонейронів спинного мозку.** Функція мотонейронів спинного мозку, що іннервують дихальні м'язи, може бути порушена у зв'язку з розвитком пухлини в спинному мозку, поліомієлітом. Характер і ступінь порушення зовнішнього дихання при цьому залежать від локалізації ушкодження спинного мозку (наприклад, патологічний процес у верхній частині спинного мозку порушує роботу діафрагми) та від кількості уражених нейронів.

**Порушення функції нервово-м'язового апарату.** Порушення вентиляції може виникати в разі ушкодження нервів, що іннервують дихальні м'язи (запалення, авітаміноз, травма), утруднення передачі м'язам нервового імпульсу (при міастенії, ботулізмі, правці), розладу функції самих дихальних м'язів (міозит, дистрофія).

Із м'язів, які беруть участь в акті дихання, велике значення має *діафрагма*.

**Порушення рухомості грудної клітки.** Усі патологічні процеси, що обмежують рухомість грудної клітки, зменшують розтягнення легень і, отже, впливають на альвеолярну вентиляцію. До них належать уроджена або набута деформація ребер і хребтового стовпа, окостеніння реберних хрящів, плевральні спайки, асцит, метеоризм, ожиріння.

**Порушення цілості грудної клітки і плевральної порожнини.** Цілістю плевральної порожнини забезпечується постійний транс-пульмональний тиск (різниця між тиском повітря всередині альвеол і тиском у плевральній порожнині), який підтримує легені в розправленому стані. Якщо цілість плевральної порожнини порушується і в неї потрапляє атмосферне повітря, транспульмональний тиск *знижується*, а легеня спадається. Скупчення повітря в плевральній порожнині й підвищення тиску в ній називається *пневмотораксом*.

Повітря може потрапити в порожнину плеври внаслідок проникаючого поранення грудної клітки, розірвання емфізематозних альвеол на поверхні легені, розпаду легеневої тканини (туберкульоз, пухлина, абсцес). У таких випадках порожнина плеври може сполучатися з легенею та іншими повітроносними органами – стравоходом, шлунком, кишкою. Іноді повітря вводять у плевральну порожнину з лікувальною метою.

Якщо повітря, яке потрапило в плевральну порожнину, не сполучається з атмосферним повітрям, *пневмоторакс* називають *закритим*, якщо сполучається – *відкритим*. Нарешті, якщо особливості вхідного отвору допускають потрапляння повітря в порожнину плеври під час вдиху, але перешкоджають його виходу під час видиху, *пневмоторакс* називають *клапанним*, або *вентильним*.



3. Вентиляція альвеол може порушуватися при ураженні легеневої тканини і повітроносних шляхів. Залежно від механізмів, що спричинюють порушення вентиляції, розрізняють два види легеневої недостатності дихання – *обст рукт ивну і рест рикт ивну*.

**Обструктивна недостатність дихання** виникає внаслідок звуження повітроносних шляхів та підвищення опору руху повітря.

Причинами звуження просвіту верхніх дихальних шляхів або навіть повної закупорки їх можуть бути: 1) потрапляння сторонніх предметів у просвіт верхніх дихальних шляхів; 2) стовщення стінок дихальних шляхів (запальний набряк слизової оболонки носа, гортані, трахеї чи розвиток пухлини в цих місцях); 3) спазм м'язів гортані (ларингоспазм); 4) здавлення стінок дихальних шляхів ззовні.

Внаслідок звуження просвіту верхніх дихальних шляхів утруднюються і подовжуються як вдих, так і видих, значно зростає навантаження на дихальні м'язи.

Нижні дихальні шляхи (діаметром менше 2 мм) у здорової людини створюють незначний опір диханню. Проте саме вони є місцем виникнення перешкоди руху повітря під час розвитку більшості захворювань легень. Це зумовлено тим, що опір потоку повітря зростає пропорційно четвертому ступеню зменшення просвіту бронха, через який проходить повітря. Якщо просвіт бронха діаметром 1 мм з будь-яких причин зменшився до 0,5 мм (тобто у 2 рази), опір потоку повітря зростає в  $2^4$ , тобто в 16 разів. Ось чому в разі звуження просвіту нижніх повітроносних шляхів різко збільшується робота дихальних м'язів, особливо під час видиху, який тепер має бути активним.

Причиною обструкції нижніх дихальних шляхів може бути:

1) потрапляння в просвіт дрібних бронхів та бронхіол різних рідин (блювотних мас, води, гною, трансудату); 2) стовщення слизової оболонки нижніх дихальних шляхів унаслідок її набряку та гіперемії (при запаленні, застійних явищах у легенях); 3) спазм непосмугової м'язової тканини бронхіол внаслідок дії різних алергенів, деяких подразнюючих речовин, гістаміну; 4) підвищена розтяжність легень унаслідок втрати ними еластичності.

Зниження еластичних властивостей легень спостерігається при **емфіземі** – захворюванні легеневої паренхіми, яке супроводжується руйнуванням тонкої мережі легневих капілярів та альвеолярних перегородок, а також звуженням просвіту термінальних бронхіол. Важливим фактором у розвитку емфіземи є ферментативний розпад волокнистих структур легеневої тканини внаслідок збільшення активності протеолітичних ферментів (еластази, колагенази, трипсину), синтезованих переважно нейтрофільними гранулоцитами та альвеолярними макрофагами. У розвитку емфіземи можуть відігравати роль і спадкові фактори – дефіцит у крові  $\alpha_1$ -антитрипсину, дефекти структури колагену, атонія м'язових клітин, що оточують респіраторну бронхіолу.

**Рестриктивна недостатність дихання.** Цей вид недостатності пов'язаний з порушенням вентиляції альвеол внаслідок зменшення розтяжності легень. Зменшення розтяжності легень обмежує здатність їх розправлятися. Щоб компенсувати це і досягти потрібної зміни об'єму легень, під час вдиху потрібний більший, ніж звичайно, транспульмональний тиск. Це, в свою чергу, потребує збільшення роботи дихальних м'язів. У результаті дихання стає утрудненим, особливо під час фізичного навантаження.

Рестриктивні процеси в легенях спричиняють зниження загальної і життєвої ємності легень та гіповентиляцію альвеол.

Розтяжність легень може погіршуватися з ряду причин.

1. **Запальні та застійні явища в легенях.** При цьому переповнені кров'ю легеневі капіляри, а також набрякла інтерстиціальна тканина здавлюють альвеоли і заважають їм розправитися повною мірою.

2. **Фіброз легень.** Цим процесом завершуються різні захворювання легень. Фіброзу здебільшого передують хронічні запальні захворювання, токсичне ураження, тривале запалення легень (пневмоконіоз), емфізема, застій крові в легенях внаслідок недостатності кровообігу, вплив іонізуючого випромінювання. Фіброз характеризується надлишковим розростанням сполучної тканини на місці паренхіматозних елементів, що загинули, капілярних судин та еластичних волокон.

3. **Ат елект аз** – патологічний процес, при якому припиняється вентиляція альвеол і вони спадаються внаслідок розсмоктування в них повітря. До ателектазу здебільшого призводить порушення прохідності бронха, яке супроводжується спадінням легеневої тканини, а також здавлювання легеневої тканини ззовні ексудатом, пухлиною тощо.

4. Недостатність дихання є однією з причин розвитку **гіпоксії** та **ацидозу**. Проте під час багатьох розладів системи зовнішнього дихання, коли порушуються процеси вентиляції, дифузії і перфузії, у спокійному стані недостатність дихання може не виникати, оскільки при цьому підтримується нормальний газовий склад крові. Це пов'язане, по-перше, з наявністю в легенях такої кількості функціональних елементів (альвеол і капілярів), яка у багато разів перевищує потребу організму, що перебуває у стані спокою, в газообміні.

По-друге, досконала система регуляції зовнішнього дихання реагує на найменші коливання напруженості  $O_2$  та  $CO_2$  у крові і в разі потреби збільшує роботу дихальних м'язів, змінюючи глибину й частоту дихання. Відповідно до дихання змінюється й кровообіг. Усе це сприяє підтриманню сталості газового складу крові у спокої в разі патології органів дихання. Проте за цих умов компенсація досягається за рахунок **мобілізації резервів дихальної системи**, тому ознаки недостатності дихання обов'язково виявляться під час фізичного навантаження, оскільки резервні можливості зовнішнього дихання в хворій людини будуть вичерпані раніше, ніж у здорової.

Якщо недостатність дихання виникає гостро чи підгостро і досягає такого ступеня, що в кров перестає надходити кисень, а з крові не виводиться вуглекислий газ, розвивається **асфіксія**. Здебільшого асфіксія

виникає у разі здавлення дихальних шляхів, закупорки їхнього просвіту, наявності рідини в дихальних шляхах та альвеолах, у разі двостороннього пневмотораксу. Крім того, до розвитку асфіксії може призвести різке пригнічення дихального центру, порушення проведення нервових імпульсів до дихальних м'язів, значне обмеження рухомості грудної клітки.

У перебігу асфіксії виділяють *три періоди*, які можна спостерігати в тварини в експерименті, наприклад, після перетиснення трахеї.

**Перший період** характеризується швидким збільшенням глибини і частоти дихання з переважанням фази вдиху над фазою видиху. Відзначається загальне збудження, підвищення тону симпатичної частини вегетативної нервової системи (розширення зіниць, тахікардія, підвищення артеріального тиску), можливі судороги.

У **другому періоді** частота дихання поступово зменшується при збереженні максимальної амплітуди дихальних рухів, посилюється фаза видиху. Переважає тонус парасимпатичної частини вегетативної нервової системи (зіниці звужуються, знижується артеріальний тиск, відзначається брадикардія).

У **третьому періоді** асфіксії спостерігається зменшення амплітуди дихання, його частоти і, нарешті, зупинка дихання. Артеріальний тиск значно знижується. Після короткочасної зупинки дихання звичайно з'являється кілька рідких судорожних дихальних рухів, після яких настає параліч дихання.

5. У нормальних умовах робота дихального центру забезпечує певну частоту, глибину і ритм дихання. Людина у спокої дихає без будь-яких видимих зусиль, здебільшого не помічаючи цього процесу. Такий стан називають *дихальним комфортом*, а дихання, що спостерігається при цьому, - *еупное*.

У разі патології під впливом на дихальний центр рефлексорних, гуморальних чи інших факторів може змінюватися ритм дихання, його глибина й частота, виникати задишка. Ці зміни можуть бути проявом компенсаторних реакцій організму, спрямованих на підтримання сталості газового складу крові, або можуть виникати внаслідок розладів регуляції дихання, які спричиняють порушення альвеолярної вентиляції та недостатність дихання.

**Брадипное** – рідке дихання. Виникнення рідкого дихання спричиняється зміною характеру нервової імпульсації, яка йде від різних рецепторів до дихального центру, або первинним порушенням діяльності самих дихальних нейронів.

Глибоке рідке дихання може виникнути у зв'язку з підвищенням опору рухові повітря у верхніх дихальних шляхах – стенотичне дихання. У цьому випадку вдих і видих здійснюються повільніше, ніж звичайно. У виникненні такого типу дихання певну роль відіграють імпульси, що надходять до дихального центру від міжреберних м'язів, які працюють з підвищеним навантаженням.

Брадипное може розвиватися внаслідок безпосереднього, впливу на дихальний центр патогенних факторів, що знижують збудливість дихальних нейронів.

**Тахіпное (поліпное)** – часте поверхнєве дихання. До розвитку тахіпное призводить рефлекторна перебудова роботи дихального центру. У деяких тварин (наприклад, у собак) часте поверхнєве дихання виникає під впливом високої температури. У людини тахіпное може спостерігатися у разі гарячки, функціональних порушень ЦНС (істерія), ураження легень.

Очевидно, в окремих випадках тахіпное виникає тоді, коли наявні, з одного боку, більша, ніж звичайно, стимуляція центру вдиху, а з другого – надмірна активізація під час вдиху факторів, що гальмують його.

Тахіпное знижує ефективність дихання, оскільки воно пов'язане із значним зменшенням ефективного дихального об'єму і вентиляцією-переважно мертвого простору.

**Гіперпное** – глибоке часте дихання. За фізіологічних умов гіперпное виникає як реакція дихальної системи, спрямована на приведення вентиляції легень у відповідність до потреб обміну речовин, що посилюється, наприклад, під час м'язової роботи. Водночас поліпшується оксигенація крові й підтримується кислотно-основна рівновага в організмі виведенням надлишкової кількості  $\text{CO}_2$ .

За патологічних умов гіперпное розвивається внаслідок інтенсивної рефлекторної чи гуморальної стимуляції дихального центру, наприклад у разі зниження парціального тиску молекулярного кисню в повітрі, що вдихається, або підвищення в повітрі концентрації  $\text{CO}_2$ , при анемії, ацидозі тощо.

Найвищий ступінь збудження дихального центру проявляється у вигляді дихання Куссмауля, яке здебільшого спостерігається у хворих у стані діабетичної коми. Воно являє собою шумне прискорене дихання, коли після глибокого вдиху йде посилений видих за активною участю експіраторних м'язів.

**Апное** дослівно перекладається як відсутність дихання, але звичайно цим словом позначають тимчасову зупинку дихання. Апное може спричинитися до порушення газообміну в організмі, тяжкість якого залежить від частоти виникання й тривалості апное, що, в свою чергу, визначається причинами його.

Експериментальні дослідження показали, що тимчасова зупинка дихання може бути пов'язана зі зменшенням рефлекторної чи безпосередньої хімічної стимуляції дихального центру.

6. Періодичним диханням називають таке порушення ритму дихання, яке характеризується чергуванням періодів дихання з періодами апное. Існує два типи періодичного дихання – дихання Чейна-Стокса і дихання Біота.

**Дихання Чейна-Стокса** характеризується наростанням амплітуди дихання до вираженого **гіперпное**, а потім зменшенням її до **апное**, після чого знову настає цикл дихальних рухів, які закінчуються також **апное**.

Циклічні зміни дихання в людини можуть супроводжуватися потьмаренням свідомості в періоді апное і нормалізацією її в міру збільшення вентиляції. Артеріальний тиск при цьому також коливається, як правило, підвищуючись у фазі посилення дихання і знижуючись у фазі ослаблення його.

Вважають, що в більшості випадків дихання Чейна-Стокса є ознакою **гіпоксії головного мозку**. Воно може виникати в разі недостатності серця, захворювань мозку та оболонок його, уремії. Деякі лікарські засоби (наприклад, морфін) також можуть спричинити дихання Чейна-Стокса. Його можна спостерігати в здорових людей на великій висоті (особливо під час сну), у недоношених дітей, що, можливо, пов'язане з недосконалістю нервових центрів.

**Патогенез дихання Чейна-Стокса** не зовсім з'ясований. Деякі дослідники пояснюють його механізм таким чином. Клітини кори великого мозку і підкоркових утворень внаслідок гіпоксії пригнічуються – дихання зупиняється, свідомість зникає, пригнічується діяльність судинорухового центру. Однак хеморецептори при цьому ще здатні реагувати на зміни вмісту газів у крові. Різке посилення імпульсації з хеморецепторів, разом з одночасною прямою дією на центри високої концентрації  $\text{CO}_2$  і стимулами з барорецепторів внаслідок зниження артеріального тиску, виявляється достатнім, щоб збудити дихальний центр – дихання поновлюється. Поновлення дихання сприяє оксигенації крові, що зменшує гіпоксію головного мозку і поліпшує функцію нейронів судинорухового центру. Дихання стає глибшим, свідомість прояснюється, підвищується артеріальний тиск, поліпшується наповнення серця. Відновлювана вентиляція зумовлює підвищення напруженості кисню й пониження напруженості  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові. Це, в свою чергу, спричинює ослаблення рефлекторної та хімічної стимуляції дихального центру, діяльність якого починає згасати, - настає **апное**.

**Дихання Біота** відрізняється від дихання Чейна-Стокса тим, що дихальні рухи, які характеризуються постійною амплітудою, так само раптово припиняються, як і починаються. Здебільшого дихання Біота спостерігається під час менінгіту, енцефаліту та інших захворювань, які супроводжуються ушкодженням ЦНС, особливо довгастого мозку.

7. При недостатності дихання та деяких інших патологічних процесах у людини може виникнути відчуття нестачі повітря і пов'язана з ним потреба посилити дихання. Це явище має назву **задишки**. Відчуваючи нестачу повітря, людина не лише мимовільно, а й свідомо збільшує активність дихальних рухів, намагаючись усунути це відчуття, наявність якого і є найсуттєвішою відмінністю задишки від інших видів порушення дихання. Тому в людини, яка втратила свідомість, задишки не буває.

У здорової людини задишка може виникнути під час виконання важкої м'язової роботи, якщо ця робота потребує великих зусиль на межі фізичних можливостей.

У патологічних умовах задишку можуть спричинити: 1) недостатня оксигенація крові в легенях; 2) порушення транспорту газів кров'ю; 3)

утруднення рухів грудної клітки й діафрагми; 4) ацидоз; 5) підвищення обміну речовин; 6) функціональні й органічні ураження ЦНС.

**Етіологію і патогенез** задишки під час різноманітних патологічних процесів вивчено недостатньо. Це пов'язано як зі складністю самої проблеми, так і з методичними труднощами, оскільки відчуття недостатності дихання можна дослідити лише в людини. Тому, вивчаючи механізми розвитку задишки, слід мати на увазі, що роль деяких з них досить очевидна, а про роль інших можна лише висловлювати припущення.

Фактори, які спричиняють задишку у зв'язку з різними патологічними процесами, численні, як і фактори, що регулюють нормальне дихання. Задишка виникає, якщо впливи, які збуджують вдих, переважають над тими, які пригнічують його, або якщо чутливість до них дихального центру підвищена. Найважливішими з цих впливів є такі.

1. Збудження рецепторів, що стимулюють центр вдиху, які активізуються в разі зменшення об'єму легеневих альвеол.

2. Збудження рецепторів інтерстиціальної тканини легень.

3. Збудження *ірит ант них рецепт орів*, розташованих в епітелії й субепітеліальному шарі всіх повітроносних шляхів. Ці нервові закінчення мають властивості одночасно механо- і хеморецепторів.

4. Рефлекси з барорецепторів аорти і сонної пазухи. Ці рефлекси вмикаються в патогенез задишки у зв'язку з втратою крові, шоком, колапсом.

5. Рефлекси з хеморецепторів аорти і сонної пазухи. Зниження в крові напруженості  $O_2$ , підвищення напруженості  $CO_2$  або ж збільшення концентрації іонів водню посилюють збудження рецепторів, розташованих в аортальному і сонному тільцях, що підвищує активність центру вдиху.

6. Безпосередня стимуляція нейронів дихального центру. У довгастому мозку розташовані хеморецептори, вибірково чутливі до  $CO_2$ , сильне збудження яких у разі гіперкапнії спричинює розвиток задишки.

7. Рефлекси з дихальних м'язів. Відчуття недостатності дихання може виникнути внаслідок надмірного розтягнення міжреберних м'язів і сильного збудження рецепторів розтягу, імпульсація з яких надходить у вищі відділи ЦНС.

8. Стимуляція дихального центру продуктами власного метаболізму. Йдеться про накопичення  $CO_2$ , кислих продуктів обміну і зниження тиску кисню безпосередньо в нервових центрах внаслідок порушення мозкового кровообігу.

Дихання під час задишки, як правило, *част е і глибоке*. Посилюється як вдих, так і видих, який має активний характер і здійснюється за участю експіраторних м'язів. Проте в деяких випадках може переважати або вдих, або видих, і тоді говорять про *інспірат орну* (посилений вдих) або *експірат орну* (посилений видих) задишку. *Інспірат орна задишка* спостерігається у першій стадії асфіксії, під час загального збудження ЦНС, фізичного навантаження у хворих з недостатністю кровообігу. *Експірат орна задишка* трапляється рідше, переважно в хворих на бронхіальну астму, емфізему.

## Лекція 13

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ТРАВЛЕННЯ

1. Порушення травлення в ротовій порожнині.
2. Порушення травлення в шлунку. Розлад секреторної та рухової функції шлунку.
3. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки.
4. Порушення кишкового травлення.
5. Панкреатит.
6. Непрохідність кишок.

1. Функція системи травлення забезпечує надходження в організм їжі й води і перетворення їх на прості, які здатні засвоюватися, хімічні сполуки, потрібні для підтримування життя та постачання енергетичними і пластичними матеріалами.

**Порожнина рота** – перший відділ травного каналу, що стикається з їжею, - особливо багата на рецептори, які реагують на фізичні властивості та хімічний склад харчових продуктів.

У порожнині рота їжа подрібнюється зубами і змочується слиною. Порушення подрібнення їжі (жування) виникає внаслідок ушкодження або відсутності зубів, розладу функції жувальних м'язів чи ураження висково-нижньощелепних суглобів. Причиною ушкодження або втрати зубів здебільшого є **карієс** і **пародонтит**. До порушення жування можуть спричинитися також захворювання слизової оболонки порожнини рота.

**Карієс зубів** – патологічний процес, що характеризується прогресуючою деструкцією твердих тканин зуба (емалі й дентину) з утворенням дефекту у вигляді порожнини. Поширеність карієсу зубів у деяких районах земної кулі досягає 100 %.

**Етіологія.** Головною причиною виникнення карієсу є мікроорганізми зубного нальоту, які руйнують тверді тканини зубів. Особливого значення надають стрептококам групи А. Етіологічна роль мікроорганізмів підтверджується тим, що у гнотобіонтів (безмікробних тварин) карієс змодельовати не вдається.

**Патогенез.** У патогенезі карієсу важливу роль відіграють процеси, що виникають на поверхні емалі. Слина справляє на емаль зубів захисний вплив. Порушення слиновиділення сприяє утворенню на поверхні емалі зубного нальоту, який складається переважно з адгезивних полігліканів, що синтезуються з глюкози наявними в нальоті мікроорганізмами. Останні переварюють залишки їжі (особливо вуглеводної) з утворенням органічних кислот, що розчиняють мінеральні солі емалі.

Поряд з екзогенними впливами у патогенезі карієсу важливу роль відіграють розлади ендогенних процесів на шляху пульпа-тверді тканини зуба. Зокрема, має значення порушення трофічної функції зубної лімфи.

Певну роль у патогенезі карієсу зубів відіграє також спадкова схильність і зниження імунної та неспецифічної реактивності організму.

**Пародонтит** трапляється у всьому світі у 30-50 % людей у віці після 30 років. Це запально-дистрофічний процес, що характеризується ураженням пародонта, тобто комплексу оточуючих корінь зуба тканин (періодонт, кісткова тканина зубної комірки, ясна, окістя). Проявом пародонтиту є резорбція зубних комірок, гноетеча з ясенних закутків, розхитування і випадання зубів.

В **етіології** пародонтиту важливу роль відіграє емоційне перенапруження, а також інші надзвичайні (стресорні) впливи.

У зв'язку з цим пародонтит нерідко розглядають у числі "**хвороб адаптації**". Етіологічними чинниками є також зниження загального фізичного і жувального навантаження, мікрофлора зубного нальоту і ясенних закутків, неповноцінне харчування, а надто нестача аскорбінової кислоти, біофлавоноїдів і токоферолу (вітамінів С, Р і Е).

Як показали дослідження, вирішальну роль у патогенезі пародонтиту відіграє **нервово-дистрофічний чинник**, а також зміна функції слинних залоз. В умовах неадекватного трофічного забезпечення тканини пародонту ушкоджуються ферментами слини, а також активними факторами лейкоцитів, що справляють трофічний і захисний вплив на нормальні тканини порожнини рота. У разі розладу слиновиділення і розвитку мікрофлори відбувається утворення зубного каменя, який порушує кровопостачання тканин пародонта. В **патогенезі** пародонтиту важливого значення надають імунному ушкодженню тканин, дії бактеріальної та лейкоцитарної колагенази, а також ендокринним порушенням (гіпогонадізм, гіпотиреоз, гіпоінсулінізм, гіперпаратиреоз, зниження інкреторної функції слинних залоз).

2. Основними функціями шлунка є **секреторна** і **рухова**, які забезпечують хімічну та фізичну обробку їжі, депонування хімусу і транспортування його до кишків. Шлунок виконує також інкреторну, всмоктувальну та екскреторну функції.

Порушення шлункової секреції виникає внаслідок органічних уражень шлункових залоз (зміна числа, гіпертрофія чи атрофія клітин), а також при зміні функціональної активності їх. Так, середнє число парієтальних клітин шлункових залоз становить у здорової людини  $0,82 \cdot 10^9$ . Воно збільшується у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки і знижується при виразковій хворобі шлунка, раку шлунка і, особливо, при анемії.

Порушення виділення шлункового соку (за нормальних умов виробляється близько 2 л шлункового соку на добу) може проявлятися у вигляді **гіпер-** та **гіпосекреції** його.



**Гіперсекреція шлункового соку** характеризується звичайно не тільки збільшенням кількості секрету, а й підвищеним утворенням хлороводневої кислоти.

Гіперсекреція спостерігається при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, гастриті, під впливом охолодження, прийому алкоголю, гарячої їжі та деяких лікарських засобів.

Оскільки гіперсекреція супроводжується підвищенням кислотності і здатності шлункового соку перетравлювати їжу, на цьому фоні можливе ушкодження слизової оболонки шлунка – від невеликих дифузних до гострих ерозивних змін.

**Гіпосекреція шлункового соку** звичайно поєднується із зниженням кислотності шлункового вмісту. Гіпосекреція шлунка спостерігається при гострому і хронічному гастриті, пухлинах шлунка, зневодненні організму.

Гіпосекреція спричинює зниження перетравлювальної здатності шлункового соку. Внаслідок зниження бактерицидної дії хлороводневої кислоти можливий розвиток процесів бродіння і гниття.

Розлад рухової функції шлунка проявляється у зміні його перистальтики (*гіпер- і гіпокінез*) та м'язового тонусу (*гіпер- і гіпотонія*), що супроводжується сповільненням чи прискоренням евакуації харчових мас із шлунка.

Посилення перистальтики – *гіперкінез* – звичайно зумовлене збільшенням числа імпульсів, що надходять до м'язової оболонки шлунка волокнами блукаючого нерва, або підвищенням подразливості його. Подразнення симпатичних нервів, а також катехоламіни знижують силу і ритм скорочень непосмугованої м'язової тканини шлунка.

У механізмі порушення рухової функції шлунка важливу роль відіграють розлади *гуморальної регуляції*.

Підвищення перистальтики спричинюють груба їжа, алкоголь, гістамін, а також тривога, гнів.

Рухова функція шлунка може підвищуватися при гастриті та виразковому ураженні шлунка, а також під час ниркової або печінкової кольки і супроводжуватися скороченнями окремих груп м'язових волокон, що є основною причиною виникнення болю в шлунку.

Посилення перистальтики шлунка звичайно поєднується з підвищенням кислотності шлункового соку. Кислі харчові маси, потрапляючи в дванадцятипалу кишку, спричинюють тривале закриття ворота і сповільнення евакуації шлункового вмісту.

Зниження перистальтики шлунка – *гіпокінез* – здебільшого спостерігається при гастриті, схудненні та ослабленні загального тонусу організму. Сповільненню перистальтики шлунка сприяють вживання жирної їжі, неприємні смакові відчуття, страх, печаль.

Порушення рухової функції шлунка може виявлятися в появі *блювання і відрижки*.

**Блювання** – складний рефлексорний акт, наслідком якого є виверження вмісту шлунка (і кишок) назовні через рот. Блюванню звичайно

передують **нудота, салівація, прискорене дихання і серцебиття**. Початок блювотних рухів супроводжується почуттям слабкості, блідістю, посиленням потовиділенням, брадикардією і зниженням артеріального тиску. Відбувається глибокий вдих, опускається надгортанник, і піднімається гортань, що захищає дихальні шляхи від потрапляння в них блювотних мас. В акті блювання важливу роль відіграє скорочення діафрагми і м'язів передньої стінки живота. Після блювання артеріальний тиск відновлюється і спостерігається **тахікардія**.

Блювання часто має захисне значення, звільняючи шлунок від недоброякісної їжі, токсичних речовин. Разом з тим тривале неспинне блювання зумовлює втрату організмом води, хлоридів та іонів водню, внаслідок чого розвивається **зневоднення й ахлоридна кома** з явищами **алкалозу**, а в хронічних випадках – виснаження організму.

**Відрижка** виникає внаслідок виходу із шлунка повітря чи газів, що утворилися в результаті бродильних або гнильних процесів (CO<sub>2</sub>, сірководень, метан тощо).

3. Виразкова хвороба характеризується появою дефектів на слизовій оболонці шлунка чи дванадцятипалої кишки і хронічним перебігом. Поширеність виразкової хвороби різко зросла за останні 100 років. В окремих країнах хворіють до 10-15 % дорослого населення.

В етіології виразкової хвороби велике значення мають надзвичайні впливи на організм: психічна травма, емоційне і фізичне перенапруження, різні стресові ситуації.

Певну етіологічну роль відіграють місцеві несприятливі впливи на шлунок, нерегулярне харчування, вживання надміру гарячої їжі, алкоголю, зловживання гострими, солоними стравами, куріння, а також спадкова схильність, зокрема переважання тону парасимпатичної частини вегетативної нервової системи.

Останнім часом припускають етіологічну роль у розвитку виразкової хвороби інфекційних агентів – вірусу герпесу, а також грамнегативної спіральної бактерії *Helicobacter (Campylobacter) pylori*, яка, згідно з отриманими даними, спричинює порушення захисного слизового бар'єра.

У патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки основне значення має порушення рівноваги між ушкоджувальними та захисними факторами. До факторів агресії належать дія кислого шлункового соку, механічне, термічне й хімічне ушкодження слизової оболонки шлунка їжею та лікарськими речовинами тощо. Захисну роль відіграє слизовий бар'єр, який перешкоджає зворотній дифузії іонів H<sup>+</sup> та ушкоджувальній дії їх, адекватне кровопостачання і високий регенеративний потенціал слизової оболонки. Таку саму роль виконує нейтралізація кислого секрету слиною і панкреатичним соком.

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

Важливу захисну роль відіграє слиз, що покриває слизову оболонку шлунка. У філогенезі в людини сформувався слабкий слизовий бар'єр шлунка, властивий рослиноїдним ссавцям, проте за високим кислотовиділенням людина близька до м'ясоїдних.

Важливого значення в патогенезі виразкової хвороби надають гуморальним порушенням – **збільшенню концент рації гіст аміну** в крові та в слизовій оболонці шлунка, а також **зниж енню акт ивност і гіст амінази**.

Встановлено загострення або появу нових виразок у шлунку або дванадцятипалій кишці внаслідок тривалого введення з лікувальною метою глікокортикоїдів або кортикотропіну. Вважають також, що при виразковій хворобі знижується вироблення мінералокортикоїдів, наслідком чого є збільшення концентрації іонів калію всередині клітин і в плазмі крові.

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

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

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

Відповідно до сучасних уявлень кишкові крипти (залози Ліберкюна) беруть участь у виділенні рідкого компонента кишкового соку і не секретують ферментів. Ферменти продукуються стовпчастими клітинами кишкових ворсинок. Виділяючись на поверхню клітин, ферменти беруть участь у мембранному травленні. Проникнення ферментів у кишковий сік відбувається в основному внаслідок відторгнення і розпаду стовпчастих клітин (за нормальних умов цикл оновлення їх становить 3 дні). Отже, слизову оболонку кишок в цілому можна розглядати як єдиний залозистий апарат.

Найважливішим відділом тонкої кишки є дванадцятипала кишка, в яку зливаються секрет залоз, жовч, сік підшлункової залози.

Досліди з повним або частковим видаленням дванадцятипалої кишки у тварин уперше показали життєво важливе значення її для організму. У дванадцятипалій кишці виробляються секретин, холецистокінін, мотилін, гастроінгібуючий та вазоактивний пептиди та інші інкрети, що регулюють діяльність системи травлення.

**Порушення мембранного травлення.** Мембранне травлення здійснюється ферментами, фіксованими на поверхні посмугованої кайми, утвореної мікроворсинками стовпчастих клітин кишкових ворсинок. Характеризується поєднанням процесів ферментації і всмоктування харчових речовин, високою швидкістю гідролізу і стерильністю, зумовленою невеликими розмірами пор між мікроворсинками (10-20 нм), в які не можуть проникнути мікроорганізми. Ферменти мембранного травлення синтезуються всередині стовпчастих клітин і транслюються на поверхню клітинної оболонки, а також частково адсорбуються з хімусу.

Розлади мембранного травлення спричинюють такі фактори: порушення структури ворсинок та ультраструктури поверхні стовпчастих клітин; зміна ферментативного шару кишкової поверхні та сорбційних властивостей клітинної оболонки; розлади перистальтики, за яких порушується перенесення субстратів з порожнини кишки на поверхню її.

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

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

Розлад всмоктування в тонкій кишці може спостерігатися у випадку ослаблення порожнинного травлення, яке готує харчові речовини до завершального гідролізу на мембрані клітин, при порушенні рухової функції кишок і рухливості ворсинок, а також при розладах кровообігу і лімфообігу. Розлади кровообігу порушують виведення речовин, що всмоктуються, їхні концентраційні градієнти та енергетичне забезпечення активного транспорту. Ослаблення активного транспорту поживних речовин виникає також під впливом токсинів, які блокують активність ферментів, і в разі порушення водно-електролітної рівноваги. Особлива роль належить іонам натрію та енергії АТФ в активному транспорті глюкози, амінокислот та інших сполук.

Із всмоктувальною функцією кишок тісно пов'язана екскреторна (видільна) функція їх.

**Розлад рухової функції кишок** може виявлятися посиленням чи послабленням перистальтичних і локальних рухів.

Підвищення рухової функції кишок виникає при запальних процесах, під впливом механічних або хімічних подразнень недостатньо перетравленою їжею, внаслідок дії бактеріальних токсинів, при розладах нервової та гуморальної регуляції. Скорочення м'язової оболонки кишок посилюється і гальмується при стимуляції блукаючого нерва. Серотонін, гастрин, мотилін активізують перистальтику кишок, а вазоактивний інтестинальний пептид і глюкагон – гальмують її.

Прикладом порушення нервової і гуморальної регуляції рухової функції кишок є **синдром подразненої кишки**, при якому негативні емоції змінюють перистальтику і всмоктувальну функцію кишок, стають причиною виникнення болю і поносу, що часто змінюється запором.

Посилення перистальтики звичайно спричинює прискорене пересування харчових мас у кишках, погіршує перетравлювання і всмоктування, призводить до розвитку поносу. Сприяючи звільненню організму від токсичних речовин або надлишку неперетравленої їжі, понос може відігравати захисну роль. Проте тривалий понос, особливо в дитячому віці, спричинює зневоднення організму і втрату електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ).

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

В **етіології** панкреатиту істотного значення надають зловживанню алкоголем і переїданню, що супроводить його; надмірному вживанню жирної їжі; жовчним каменям і поліпам протоки підшлункової залози; механічному ушкодженню підшлункової залози і сфінктера печінково-підшлункової ампули під час травм і хірургічних втручань; інфекційному фактору; інтоксикації, в тому числі деякими лікарськими засобами.

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

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

6. Гостра непрохідність кишок буває **механічною** (при здавленні, завороті, закупорці каловими масами) та **динамічною** (внаслідок спазму або паралічу м'язової оболонки кишок). Непрохідність кишок можуть спричинювати вроджені аномалії, гельмінтоз, вона може розвиватися як післяопераційне ускладнення, а також при недоїданні та вживанні недоброякісної їжі.

Початкові ланки **патогенезу** непрохідності багато в чому визначаються причинами, що зумовили її. Так, паралітична непрохідність

(післяопераційна чи при перитоніті) часто спричинюється активізацією рецепторів, що гальмують скорочення м'язової оболонки кишок. Спастична непрохідність при карциноїді може бути пов'язана з підвищеною активністю м'язової оболонки кишок під впливом надлишку серотоніну.

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

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

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

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

## Лекція 14

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ НИРОК

1. порушення основних функцій нирок.
2. Гостра недостатність нирок.
3. Хронічна недостатність нирок.
4. Загальна характеристика основних захворювань нирок.  
Гломерулонефрит.
5. Нефротичний синдром.
6. Пієлонефрит.
7. порушення недіуретичних функцій нирок.

1. Нирки відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу, який у нормі характеризується сталістю об'єму рідин (*ізоволемією*), осмотичної концентрації їх (*ізотонією*), іонного складу (*ізоіонією*), концентрації іонів водню (*ізогідрією*). У зв'язку з цим ті чи інші порушення діяльності нирок можуть спричинюватися до вторинних змін зазначених показників. Крайній ступінь зміни цих показників свідчить про порушення основних гомеостатичних констант, яке неможливо компенсувати, і про недостатність нирок.

Не менш важливою є роль нирок щодо виведення з організму продуктів азотистого обміну, чужорідних речовин. Відповідно порушення екскреції речовин є одним з основних проявів недостатності нирок у разі безпосереднього ушкодження їх, а також внаслідок дії позаниркових факторів.

Нирки характеризуються інтенсивним кровопостачанням, високим рівнем енергетичного обміну, що визначає підвищену чутливість їх до порушень кровообігу, дії різних токсичних агентів і навіть лікарських речовин з розвитком патологічних синдромів, зокрема гострої недостатності нирок.

Нирки є найважливішим не тільки екскреторним, а й інкреторним органом, що бере участь у *регуляції тонусу судин* та *еритропоезу* (еритропоетин, інгібітор еритропоезу).

Білковий склад ниркової тканини, особливо клубочків, характеризується антигенною спільністю з білками сполучної тканини та деяких мікроорганізмів, зокрема стрептококів. Це зумовлює взаємозв'язок деяких захворювань нирок з дифузними ураженнями сполучної тканини і захворюваннями стрептококової природи, а також визначає важливу роль у патогенезі гострого і хронічного гломерулонефриту імунного й аутоімунного механізмів.

Нарешті, оскільки сеча може бути живильним середовищем для мікроорганізмів, а опірність нирок щодо патогенних мікроорганізмів невелика, виникнення деяких захворювань нирок часто пов'язане з гематогенною або висхідною інфекцією (гострий і хронічний пієлонефрит).

Кількість сечі, що утворюється нирками за одиницю часу, дорівнює різниці між кількістю рідини, профільтрованої в клубочках і реабсорбованої в каналцях. Збільшення добової кількості сечі (діурез, у нормі 1,5 л) називається **поліурією**, зменшення (менше 500 мл) – **олігурією**, відсутність виділення сечі або зменшення добового діурезу нижче 100 мл – **анурією**. В основі змін діурезу можуть лежати як ізольовані, так і поєднані порушення функцій клубочків (фільтрації) і каналців (реабсорбції та секреції).

2. Під недостатністю нирок розуміють таку зміну ниркових функцій, яка призводить до порушення стану внутрішнього середовища організму. Розрізняють **гостру** і **хронічну недостатність нирок**. Кожна з цих форм поділяється на **тубулярну** і **отальну**, зумовлену поєднанням порушень функцій клубочків і каналців.

Гостра недостатність нирок характеризується гострим порушенням сталості внутрішнього середовища організму внаслідок значного і різкого зниження швидкості клубочкової фільтрації (у нормі 120 мл/хв, при оліго-, анурії – 1-10 мл/хв).

**Етіологія.** Фактори, що зумовлюють розвиток гострої недостатності нирок (ГНН), можуть бути поділені на три групи: **преренальні, ренальні, пост ренальні**.

**Преренальні фактори.** 1) крововтрата, опік, неспинне блювання, профузний понос, різке зменшення об'єму внутрішньосудинної та позаклітинної рідини при застосуванні діуретиків; 2) судинні форми шоку, колапс, що супроводжуються збільшення ємності судинного русла і падінням артеріального тиску; 3) гостра та хронічна недостатність серця.

**Ренальні фактори:** 1) місцеві порушення кровообігу в нирках (тромбоз, емболія ниркової артерії, тромбоз ниркових вен, ішемія, зумовлена преренальними факторами; 2) гострі запальні захворювання нирок; 3) нефротоксичні впливи (антибіотики, солі важких металів, органічні розчинники, грибна і зміїна отрута, анаеробна інфекція; ендогенна інтоксикація при токсикозі вагітних, діабетичній комі, сепсисі, недостатності печінки); 4) ушкоджувальна дія пігментів.

**Пост ренальні фактори.** 1) обструкція сечоводів (камені, пухлина, згустки; пухлина, збільшені лімфатичні вузли, спайки – ззовні); 2) затримка виділення сечі на рівні виходу з сечового міхура.

**Патогенез.** Основним механізмом розвитку ГНН є тимчасова ішемія нирок, переважно коркової речовини, зумовлена гіповолемією, спазмом аферентних артеріол. Наслідком цього є значне зниження фільтраційного тиску і клубочкової фільтрації, випадіння функції певної кількості нефронів. Якщо порушення ниркової течії крові нетривале, то ГНН є зворотним станом (функціональна фаза ГНН). Затяжна ішемія зумовлює необоротні структурні зміни клубочків і каналців, що відповідає структурній фазі:

ГНН.

У разі дії нефротоксичних факторів, разом з порушенням коркової течії крові, важливе значення має пряме ушкодження структур клубочків і



каналів. При цьому швидкість клубочкової фільтрації може зменшуватися і вторинно — у зв'язку з обструкцією просвіту каналів некротичними масами або у зв'язку з виходом фільтрату крізь стінку ушкоджених каналів в інтерстиціальну тканину. Підвищення тиску в капсулі клубочка або в інтерстиціальній тканині спричинюється падіння ефективного фільтраційного тиску.

Припускається можливість вторинного зниження швидкості клубочкової фільтрації за механізмом клубочково-каналцевого зворотного зв'язку. В умовах ушкодження клітин проксимальної частини каналів порушується реабсорбція іонів  $\text{Na}^+$ . Підвищена концентрація іонів  $\text{Na}^+$  в дистальних відділах каналів сприймається щільною плямою (*macula densa*), що спричинює активізацію ренін-ангіотензинної системи, спазм аферентних артерій, зменшення течії крові і швидкості клубочкової фільтрації.

При обструкції сечових шляхів причиною зменшення швидкості клубочкової фільтрації є раннє (строком до 12 год) підвищення тиску в капсулі клубочка. В подальшому знижується й інтенсивність ниркової течії крові (під впливом ангіотензину і тромбоксану  $\text{A}_2$ ).

У клінічному перебігу ГНН виділяють чотири стадії: 1) початкову, 2) оліго-, анурії, 3) поліурії, 4) одужання.

Найбільш значні розлади спостерігаються у стадії оліго-, анурії, які зумовлені порушенням гомеостазу. Разом з різким зниженням (або відсутністю) діурезу спостерігається гіперазотемія, порушення обміну води й електролітів і кислотно-основної рівноваги. Основні клінічні вияви цієї стадії: набряк головного мозку, інтерстиціальний набряк легень, тяжкі порушення діяльності органів кровообігу (зниження скоротливої здатності міокарда, порушення ритму серця у вигляді екстрасистолії, брадикардії, блокади, артеріальна гіпотензія з наступним переходом у гіпертензію), дихання за типом Куессмауля, тяжкі розлади функцій нервової системи (головний біль, блювання, арефлексія, порушення свідомості, судороги, кома), прогресуюча анемія тощо.

При гострій недостатності нирок більшість хворих гинуть на висоті цієї стадії. У випадку більш сприятливого перебігу, а головне при проведенні ефективних терапевтичних заходів, через 5—10 днів захворювання переходить у стадію відновлення діурезу і поліурії. Підвищення клубочкової фільтрації зумовлене як відновленням цього процесу в діючих нефронах (на початку поліурії), так і наступним (через кілька місяців) збільшенням МДН.

Одночасно, хоч і не завжди паралельно, відновлюються й інші функції нирок (концентраційна, амоніо- та ацидогенез тощо).

Хронічна недостатність нирок. Уремія. В етіології хронічної недостатності нирок (ХНН) відіграють роль хронічні прогресуючі захворювання нирок запальної (хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит тощо), судинної (гіпертонічна хвороба, стеноз ниркової артерії) і метаболічної (діабетичний гломерулосклероз, амілоїдоз, подагра) природи.

**П а т о г е н е з .** ХНН розвивається внаслідок одночасного або послідовного зменшення маси діючих нефронів і відповідно зміни ниркових функцій.

Початкові ознаки ХНН з'являються в разі зниження МДН до 50—30 % вихідної кількості нефронів, клінічно виражена картина розвивається при зниженні МДН до 30—10 % і величини клубочкової фільтрації нижче 20 %. Подальше зниження МДН і клубочкової фільтрації (нижче 10 %) призводить до уремії (термінальна стадія недостатності нирок). Основні вияви ХНН зумовлені передусім азотемією внаслідок зниження екскреції кінцевих продуктів азотистого обміну. Ступінь азотемії відбиває ступінь зменшення МДН. Виявлено понад 200 токсичних речовин, накопичення яких у крові при ХНН визначає інтоксикацію організму та пов'язані з нею анорексію (відсутність апетиту), диспепсичні явища (блювання, понос), зниження маси тіла, загальну слабкість, головний біль, апатію, порушення смаку, слуху, нестерпне свербіння шкіри, поліневрит, розлад дихання, прогресуючу анемію, уремічний перикардит, міокардит, плеврит, артрит, судороги, кому.

У початковій стадії ХНН діурез дещо посилений (поліурія), що зумовлене різким обмеженням реабсорбції води в дистальній частині каналців нефронів і збиральних трубочках, зниженням концентраційної здатності нирок (гіпо-, ізостенурія). Олігурія характерна лише для термінальної стадії ХНН. (Порушення осмотичного і об'ємного гомеостазу при ХНН не такі сталі і не відіграють вирішальної ролі, як при ГНН.) Ці явища, а також азотемія значною мірою визначаються зниженням МДН. У разі поліурії можливі також гіповолемія, внутрішньо- та позаклітинна дегідратація, гіпонатріємія, більш сталі гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпермагніємія. В олігоануричній стадії ХНН спостерігається гіпер-волемія, гіпергідратація поза- і внутрішньоклітинного простору, тобто картина водного отруєння (набряк головного мозку, легень), гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, з якою пов'язують розвиток остеодистрофії та остеомалії. Істотне значення мають також порушення кислотно-основного стану у вигляді ренального (азотемічного) ацидозу.

#### **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА. ОСНОВНИХ СИНДРОМІВ І ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК**

Захворювання нирок різної природи спостерігаються у 1,5—2 % населення. Вони становлять близько 5,5—6 % загальної захворюваності, характеризуються затяжним перебігом і високою летальністю.

В основі розвитку захворювань нирок лежать різні за характером патологічні процеси — запалення, в тому числі алергічної природи, типові розлади місцевого кровообігу, метаболічні порушення, пухлинне переродження тощо.

Різні етіологічні фактори й патологічні процеси досить часто зумовлюють схожі морфологічні, функціональні та клінічні вияви ниркових і позаниркових порушень. В основі цього лежить схожість безпосередніх механізмів, відповідальних за ушкодження ниркових структур. Саме з цим пов'язаний розвиток «великих» клінічних синдромів (гостра і хронічна недостатність нирок, нефро-тичний синдром) при різних нозологічних формах.

Водночас деякі етіологічні фактори за різних умов справляють дію, яка характеризується значним поліморфізмом змін у нирках, напевно, і відмінностями їх патогенезу. Прикладом може бути діабетична нефропатія.

### ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Гломерулонефрит — найчастіше двостороннє дифузне захворювання нирок запальної природи. Різноманітні зміни в клубочках нефронів зумовлені поєднанням ексудативного і проліферативного процесів, що розвиваються інтракапілярно. У разі тяжкого перебігу захворювання з розвитком некротичних змін відбувається повна деструкція клубочків. У патологічний процес втягується вся маса клубочків обох нирок. Розрізняють гострий і хронічний гломерулонефрит.

Гострий (дифузний) гломерулонефрит. Експериментальні моделі. У 1901 р. В. К. Ліндемман у лабораторії І. І. Мечникова спостерігав основні прояви нефриту у кроля після внутрішньовенного введення йому нефротоксичної сироватки гвінейської свинки, попередньо імунізованої суспензією нирки кроля. Застосовуючи аналогічну схему, японський учений Masugi в 1933 р. відтворив клінічну картину нефриту у кроля введенням йому сироватки крові качок, імунізованих тканиною нирки кроля. Інший варіант моделі нефриту Masugi здійснив за схемою щур — крізь — щур.

У 1909 р. російський хірург П. О. Герцен, намагаючись з'ясувати механізм виникнення «окопного» нефриту (нефрит воєнного часу), дістав його експериментальну модель у кроля шляхом охолодження (заморожування хлоретилем) нирки. При цьому в крові піддослідних тварин було виявлено специфічні протиниркові антитіла. Особливістю розглядуваної моделі виявилось ушкодження не тільки охолодженої, а й інтактною нирки. Ця модель уперше навела на думку про можливість аутоімунної природи згаданого захворювання.

Італійськими вченими подружжям Ковелті (1945) було відтворено гломерулонефрит у кролів шляхом введення їм у черевну порожнину клітинної суспензії ниркової тканини і культури стрептококів. З достатньою надійністю гострий гломерулонефрит відтворюється шляхом введення тваринам чужорідного білка, сироватки.

Stablay (1962) відтворив гломерулонефрит у овець імунізацією їх базальними мембранами клубочків нефрона нирки людини з повним ад'ювантом Фрейнда.

Neumann і співавт. (1965) відтворили експериментальний нефрит у щурів шляхом активної імунізації суспензією гомологічної або аутологічної нирки з повним ад'ювантом Фрейнда. У новозе-: ландських мишей лінії NZB/BL виявлено спонтанне виникнення серологічних і морфологічних ознак аутоімуного гломерулонефриту та інших аутоімунних захворювань: системного червоного вовчаку, аутоімунної гемолітичної анемії. На базальній мембрані уражених клубочків виявлений аутологічний у-глобулін, що являє собою аутоантитіла проти ниркових аутоантигенів. Поява захворювання реєструється з 3—5-місячного віку.

Таким чином, у патогенезі експериментального гломерулонефриту можна виділити дві фази: гетерологічну, зумовлену фіксацією нефротоксичних антитіл (IgM, IgG) на базальній мембрані клубочків нефрона, та аутологічну, пов'язану з утворенням ком-плементфіксуючих антитіл на нефротоксичний глобулін. Деякі автори припускають можливість і третьої, аутоімунної, фази, зумовленої антитілами проти змінених судинних клубочків.

Етіологія. Гострий гломерулонефрит виникає на фоні (або після) будь-якої інфекції, переважно стрептококової. Вважається,

що гемолітичний стрептокок групи А (типи 4, 12) є специфічним «нефритогенним» штамом. Певну роль відіграють і інші інфекції (вірусні, паразитарні). З'ясована етіологічна роль у виникненні гломерулонефриту охолодження, опіку, дифузних уражень сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликовий періартеріт), попередньої вакцинації або лікування гетерологічними сироватками-

ПАТОГЕНЕЗ ВІДСУТНІСТЬ НЕРДКО ІНФЕКЦІЙНОГО НАЧАЛА, наприклад стрептококів, у нирках при розвитку в них дифузного запального процесу, наявності латентного періоду (1—3 тижні) в перебігу постінфекційного гломерулонефриту, виникнення його при захворюваннях аутоімунної природи, сироватковій хворобі, після вакцинації, при експериментальному моделюванні за допомогою імунологічного втручання, результати серологічних та імунофлюоресцентних досліджень дають змогу припускати алергічну й ауто-алергічну природу захворювання. Відповідно до цього виділяють два основних механізми ураження клубочків.

1. Ураження базальної мембрани клубочків антитілами протиї антигенів — нефротоксичний гломерулонефрит (відрізняється швидко прогресуючим перебігом) (рис. 96, 1, 2).

Носієм антигенних властивостей базальної мембрани є глікопротеїд.

2. Розвиток запального процесу в клубочках внаслідок фіксації на базальній мембрані та інтрамембранно імунних комплексів— імунокомплексний гломерулонефрит (див. рис. 96, 3).

Як антиген при цьому механізмі виступає екзогенна (інфекційного чи неінфекційного походження) або ендогенна (тканинний білок, ДНК.) субстанція. Утворювані антитіла (IgG, IgM) безпосередньо у сироватці крові взаємодіють з антигенами, потім у вигляді імунних комплексів (антиген — антитіло — комплемент) надходять у клубочки, відкладаючись на їхній базальній мембрані. Реалізація ушкоджувальної дії імунних комплексів, як і нефротоксичних антитіл, здійснюється шляхом індукції імунного запалення. У більшості випадків (не менше 80 %) гломерулонефрит є імунокомплексним, у тому числі гломерулонефрит, що розвивається після стрептококової інфекції, при системному червоному вовчаку, сироватковій хворобі тощо.

Клінічні й патофізіологічні прояви гострого гломерулонефриту відбивають зміни ниркових, в основному клубочкових, і позаниркових функцій. Класичний перебіг захворювання характеризується бурхливим початком,

олігурією, протеїнурією, азотемією, артеріальною гіпертензією, набряком (внаслідок затримання натрію, гі-попротешемії, гіперволемії, підвищення проникності стінки капілярів), гематурією, порушеннями з боку центральної нервової системи.

Хронічний (дифузний) гломерулонефрит — тривале прогресуюче захворювання, яке характеризується дифузним двостороннім ураженням нирок запальної природи, неоднорідне за походженням, клінічним виявам і патогенезом.

Етіологія. Хронічний гломерулонефрит може виникнути як наслідок гострого, проте здебільшого розвивається первинно. Виділяють такі форми хронічного гломерулонефриту: 1) інфекційну (постстрептококовий, при затяжному бактеріальному ендокардиті, малярії, сифілісі, туберкульозі та інших інфекціях); 2) неінфекційну (сироватковий, поствакцинальний, медикаментозний, травматичний, при отруєнні різними отрутами, охолодженні, тромбозі ниркових вен, дифузних захворюваннях сполучної тканини — ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, геморагічному васкуліті тощо); 3) окрему (постекламписичний, променевий, спадковий тощо).

Патогенез. Загальноновизнаною є імунологічна концепція розвитку хронічного гломерулонефриту. Разом з двома основними механізмами, з якими пов'язують розвиток як гострого, так і хронічного гломерулонефриту, певне значення має гіперчутливість сповільненого типу.

За клінічними особливостями функціонально-компенсованої фази хронічного гломерулонефриту виділяють чотири форми захворювання.

Латентна форма (65 % усіх хворих на хронічний гломерулонефрит) виявляється ізольованим сечовим синдромом — помірною протеїнурією, гематурією. У частини хворих (20—25 %) спостерігається набряк і транзиторна гіпертензія.

Гіпертензивна форма (32% хворих) характеризується стійким підвищенням артеріального тиску. У 1/3 хворих відзначається набряк, у 2/3 — гематурія, у половини — циліндрурія і лейкоцитурія, у всіх хворих — протеїнурія.

Нефротична форма (2—4 % хворих), яку відрізняють набряковий синдром (у 2/3 хворих), значна протеїнурія і циліндрурія (у всіх хворих), характерні зміни в крові (гіпопротеїнемія, гіперліпідемія).

4. Змішана, або нефротично-гіпертензивна, форма (2,4 % хворих), якій властиві набряк і гіпертензія (у всіх хворих), зміни в сечі, як і при нефротичній формі, проте, на відміну від неї, відсутність характерних змін у крові.

Порушення клубочково-канальцевої рівноваги у функціонально-компенсованій фазі хронічного гломерулонефриту характеризується переважними, порівняно з клубочковими (невелике зменшення клубочкової фільтрації), змінами тубулярних функцій у формі ізольованих або комбінованих синдромів (підвищення реабсорбції іонів натрію і води у проксимальній частині канальців, зниження екскреції «осмотично вільної»

води, концентраційної здатності, секреції аміаку та іонів водню). Маса діючих нефронів у більшості хворих збережена або дещо зменшена.

У фазі декомпенсації у зв'язку із значними склеротичними змінами і зниженням внаслідок цього МДН хронічний гломерулонефрит виявляє себе синдромом хронічної недостатності нирок.

### НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ

Нефротичний синдром розвивається при різних за етіологією, патогенезом і морфогенезом патологічних станах нирок та інших органів. Характеризується поєднанням таких ознак: набряку, значної протеїнурії і гіпопротеїнемії, диспротеїнемії, гіперліпідемії.

Етіологія. Нефротичний синдром за походженням поділяють на первинний і вторинний.

Первинний нефротичний синдром не пов'язаний з будь-яким попереднім захворюванням нирок. Здебільшого причиною його є генетично зумовлений дефект обміну речовин (ліпоїдний нефроз) або трансплацентарне перенесення специфічних протиниркових антитіл від матері до плода (уроджений сімейний нефроз).

Вторинний нефротичний синдром зумовлений деякими захворюваннями нирок (гломерулонефрит) або інших органів (нефропатія вагітних, цукровий діабет, амілоїдоз, системний червоний вовчак, сироваткова хвороба, стафілококовий сепсис та ін.). Спостерігається також при отруєнні солями важких металів, поширених опіках, променевому ураженні, у разі відторгнення ниркового трансплантата, застосування деяких лікарських засобів (сульфаніламід, пеніцилін, кортикостероїди), порушення кровопостачання нирок.

Для експериментального моделювання нефротичного синдрому використовують солі важких металів, пуроміцин, а також імунні впливи (наприклад, введення суспензії з тканини гомологічної нирки або протиниркової цитотоксичної сироватки).

Патогенез. У більшості випадків розвиток нефротичного синдрому зумовлений імунними механізмами, переважно гіпер-чутливістю сповільненого типу. При цьому антигени можуть бути як екзогенного походження (бактеріальні, вірусні, паразитарні/лікарські, харчові, сполуки важких металів тощо), так і ендогенного (ДНК, денатуровані нуклеопротейди, білки пухлинного походження, тиреоглобулін). Антитіла, що утворюються у відповідь на надходження антигенів, належать переважно до класу IgM.

Ураження клубочків ниркових тілець пов'язують з відкладанням на поверхні або в самій базальній мембрані капілярів амілоїду, гліко- і ліпопротеїдів, фібриногену, з активізацією гуморальних і клітинних механізмів запальної реакції. В результаті втрачається структурна цілісність базальної мембрани, змінюються її склад і фізико-хімічні властивості, різко підвищується проникність для білків плазми крові.

У тих випадках, коли імунний характер нефротичного синдрому не доведений, найвірогіднішими є метаболічний і фізико-хімічний механізм розвитку. При цьому нефротична протеїнурія пояснюється зменшенням

постійного електричного заряду стінки капілярів, зникненням з неї сіалопротеїну, який у нормі тонким шаром вкриває ендотелій і його відростки. У місцях, де втрата аніонів і сіалопротеїнів максимальна, накопичуються поліморфноядерні лейкоцити, лізосомні ферменти яких справляють безпосередню ушкоджувальну дію на базальну мембрану капілярів.

Протеїнурія, у свою чергу, зумовлює вторинні зміни каналців нефронів і строми нирок, а також загальні зміни в організмі: гіпо-протеїнемію і диспротеїнемію- (гіпоальбумінемія, гіпер-ссг-глобулі-немія), набряковий синдром. Певну роль у виникненні набряків, крім гіпопротеїнемії та збільшення проникності мембран, відіграє вторинний гіперальдостеронізм, що розвивається внаслідок гіпо-волемії (причиною є перехід рідини у тканини), зниження ниркового кровотоку і підвищення продукції реніну.

Власлива нефротичному синдрому гіперліпідемія характеризується підвищенням рівня головним чином тригліцеридів і холестерину та патогенетично пов'язана з порушеннями білкового обміну, а також пригніченням ліполітичної активності плазми крові.

### ПІЄЛОНЕФРИТ

Пієлонефрит — інфекційно-запальне захворювання, при якому у процес втягується слизова оболонка сечових шляхів і паренхіма нирок (одночасно або послідовно) з переважним ураженням інтер-стиціальної тканини нирок.

Етіологія і патогенез. Інфекція потрапляє у нирки гематогенним шляхом або поширюється у висхідному напрямку сечовими шляхами. Збудниками здебільшого є кишкова паличка, коки.

Виникненню захворювання, переходу гострого пієлонефриту в хронічний сприяють різні фактори, які зумовлюють застій сечі (звуження, закупорка сечоводів, аденома передміхурової залози), порушення трофіки сечових шляхів, захворювання і стани, що знижують реактивність організму (цукровий діабет, атеросклероз, ожиріння, хронічна інтоксикація тощо).

Починається пієлонефрит гостро і найчастіше (за винятком випадків повного видужання) через латентну, бідну на симптоми фазу переходить у хронічну форму, яка закінчується зморщуванням і недостатністю нирок.

Клінічно пієлонефрит характеризується ознаками тяжкого інфекційного процесу; інтоксикацією (особливо у гострому періоді); артеріальною гіпертензією (у 25% випадків у початковій стадії і в 75 % — у стадії розвитку); помірно виявленим набряковим синдромом та анемією; сечовим синдромом (поліурія, у пізній стадії — олігурія, полакіурія — часте сечовиділення, гіпостенурія, у заключній стадії — ізостенурія, лейкоцитурія, гематурія, помірна — 5—10 г/л — протеїнурія, циліндрурія).

Порушення клубочково-каналцевої рівноваги характеризується переважанням каналцевих дисфункцій над клубочковими, особливо на початкових стадіях захворювання (своєрідна функціональна дисоціація). Про це свідчить зниження здатності нирок до концентрування сечі внаслідок порушення процесу реабсорбції рідини, ранній і тяжкий каналцевий ацидоз, пов'язаний з порушенням ацидо- та амоніогенезу, втрата солей, в основі якої лежить різке зниження каналцевої реабсорбції іонів натрію і кальцію.

Як наслідок можуть розвиватися небезпечні для життя порушення водно-мінерального обміну і кислотно-основної рівноваги.

Прогресування пієлонефриту супроводжується наростанням описаних порушень, зниженням МДН і переходом тубулоінтерстиціальної недостатності у хронічну недостатність нирок.

### ПОРУШЕННЯ НЕДІУРЕТИЧНИХ ФУНКЦІЙ НИРОК

Артеріальна гіпертензія розвивається внаслідок зменшення ниркової течії крові, здебільшого при гострому або хронічному ураженні клубочків нефронів (осередковий і дифузний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, діабетичний гломерулосклероз), у разі звуження або закриття просвіту ниркових артерій або їхніх гілок внаслідок аномалії розвитку, атеросклерозу, тромбозу, емболії, здавлення рубцем чи пухлиною.

Механізми виникнення ниркової гіпертензії викладено в розділі «Патологічна фізіологія системного кровообігу».

Анемія. При захворюваннях нирок, які супроводжуються порушенням екскреторної функції клубочків нефронів (гострий і хронічний гломерулонефрит та ін.), часто спостерігається анемія. Як правило, вона є нормоцитарною, нормохромною, гіпорегенераторною.

Патогенетично виникнення такого роду анемії пов'язують, переважно, з підвищенням секреції інгібітора еритропоезу і (або) зниженням продукції еритропоетину на фоні збільшеної секреції інгібітора еритропоезу. Наслідком зменшення або випадіння еритропоетичної функції юстагломерулярного апарату нирок є гальмування синтезу ДНК в еритропоетинчутливих клітинах кісткового мозку, порушенню їх поліферації і диференціації, пригнічення дозрівання нормоцитів і викиду ретикулоцитів з кісткового мозку у кров.

Додаткову роль у розвитку ниркової анемії відіграє пригнічення функцій кісткового мозку азотвмісними речовинами, гематурія, наявність геморагічного діатезу, а також зумовлений цими факторами і зниженою реабсорбцією дефіцит заліза, втрата трансферину з сечею при значній протеїнурії, дефіцит ціанокобаламіну.

Порушення гемокоагуляції. Дослідження зсідальної та проти-зсідальної систем крові при захворюваннях нирок (осередковий нефрит, дифузний гострий і хронічний гломерулонефрит) дало змогу встановити, з одного боку, гіперкоагуляцію крові і, з другого — зниження активності фібринолізу. Лише в термінальній стадії недостатності нирок розвивається гіпокоагуляція крові з клінічними проявами геморагічного синдрому. Основними причинами розвитку його є дефіцит деяких факторів зсідання крові (тромбопластин, проконвертин), тромбоцитопенія, підвищення рівня антикоагулянтів плазми крові (гепарин), активізація фібринолізу.



## Лекція 15

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

В регуляції основних фізіологічних процесів важливу роль відіграє ендокринна система. Специфічна функція ендокринних залоз (гіпофіза, щитовидної, статевих, надниркових тощо) реалізується гормонами — фізіологічно активними речовинами, що беруть участь у підтриманні гомеостазу, в адаптації до умов існування і впливають на ріст, розвиток і розмноження, психіку й функціональну активність усіх органів.

#### ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ

Серед численних етіологічних факторів ендокринних порушень можна виділити основні: психічну травму, некроз, пухлину, запальний процес, бактеріальні та вірусні інфекції, інтоксикації, місцеві розлади кровообігу (крововилив, тромбоз), аліментарні порушення (дефіцит йоду й кобальту в їжі та питній воді, надлишкове вживання вуглеводів), іонізуюче випромінювання, уроджені хромосомні та генні аномалії.

У виникненні ендокринних порушень велика роль належить спадковим факторам, які часто виявляються під час медико-гене-тичного обстеження, наприклад, хворих на цукровий діабет та їхніх родичів. Виникнення уроджених аномалій статевого розвитку (дис-генезія гонад, справжній і несправжній гермафродитизм) пов'язане з порушенням розподілу хромосом у мейозі або з генною мутацією в ембріональному періоді розвитку.

Провідне значення у патогенезі більшості ендокринних розладів має недостатня (гіпофункція) або підвищена (гіперфункція) активність ендокринних залоз.

Проте гіпо- і гіперфункцією не вичерпується весь спектр ендокринної патології. Пояснюється це тим, що кожний ендокринний орган є джерелом двох чи більшої кількості гормонів. В одному лише гіпофізі виробляється не менше десяти різних гормонів білкової і поліпептидної природи. З коркової речовини надниркових залоз виділено близько п'ятдесяти стероїдних сполук, багато з яких мають гормональну активність. В одних випадках ендокринні захворювання зумовлені посиленням або ослабленням продукції гормонів даною залозою. Наприклад, некроз аденогіпофіза (передньої частки гіпофіза), що виникає внаслідок запального процесу або крововиливу, спричинює припинення продукції всіх його гормонів (тотальна аденогіпофізарна недостатність). Для інших ендокринних розладів характерне ізольоване порушення секреції того чи іншого гормону, яке визначають як парціальну гіпер- або гіпофункцію. Таким є, наприклад, походження деяких форм гіпо-гонадотропного гіпогонадізму. Тому поняття про гіпер- і гіпофункцію стосуються не тільки ендокринного органа, а й окремих гормонів.

Доцільно також як самостійну форму ендокринопатій виділити дисфункцію ендокринних залоз. Вона характеризується різно-спрямованими змінами продукції гормонів і фізіологічно активних попередників біосинтезу їх в одному й тому самому ендокринному органі або утворенням і надходженням

у кров атипових гормональних сполук. Так, патогенез уродженого адреногенітального синдрому, що зумовлює виникнення псевдогермафродитизму, пов'язаний з блокадою певних ферментів біосинтезу стероїдів, внаслідок якої різко зменшується утворення гідрокортизону й підвищується продукція андрогенів. Аденогіпофіз може виробляти структурно змінені білкові гормони, що спричинює повну або часткову втрату ними біологічної активності.

Ендокринні порушення відтворюють в експериментах на тваринах видаленням, деструкцією залоз, введенням гормонів та хімічних речовин, що вибірково впливають на біосинтез, транспорт, секрецію гормонів або реалізацію їхньої біологічної дії в клітин-мишенях.

Роль ендокринних взаємозв'язків у патогенезі ендокринопатій. Усі ланки ендокринної системи функціонують у тісній взаємодії. Тому розлад функції однієї ендокринної залози неминуче зумовлює ланцюгову реакцію гормональних порушень. Так виникають поєднані (корелятивні) ендокринні розлади — недостатність статевих залоз при цукровому діабеті, функціональне перенапруження, а потім виснаження р-клітин панкреатичних островців при гіперфункції коркової або мозкової речовини надниркових залоз. В експерименті видалення щитовидної залози спричинює пригнічення активності статевих залоз та коркової речовини надниркових залоз. Після кастрації розвивається і гіпертрофія коркової речовини надниркових залоз.

Реакція ендокринної залози на первинне пошкодження іншої ланки ендокринної системи нерідко є компенсаторною і спрямована на збереження гомеостазу.

Спрямування поєднаних порушень в ендокринних органах визначається характером впливу гормонів, що виробляються ними, на фізіологічні й біохімічні процеси. За цією ознакою гормони поділяють на антагоністи і синергісти. Так, гіпоглікемічний ефект інсуліну може бути нейтралізований введенням гідрокортизону або адреналіну. Якщо в собак з видаленою підшлунковою залозою видалити також надниркові залози, вияв цукрового діабету буде значно слабшим. Певні гормони характеризуються однонаправленим впливом на обмін речовин, наприклад адреналін і глюкагон, які мають гіперглікемічну дію.

Такий поділ гормонів значною мірою умовний. Хоч інсулін і гідрокортизон по-різному впливають на рівень глюкози у крові, їхня дія спрямована на поліпшення постачання тканин вуглеводами; гідрокортизон сприяє підвищенню концентрації глюкози в крові, інсулін полегшує проникнення її всередину клітини.

Співвідношення між гормонами—антагоністами і синергістами займають центральне місце в патогенезі деяких ендокринних розладів. Так, порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія можуть розвинути внаслідок посиленого виділення контрінсулярних гормонів — глюкагону, соматотропіну або кортикостероїдів. У фізіології та патології ендокринної системи важливе значення має пермісивна функція гормонів. Вона полягає в забезпеченні одними гормонами оптимальних умов для вияву фізіологічної

активності інших. За умови дефіциту інсуліну стимулюючий вплив соматотропіну на ріст не виявляється. В адреналектомованих тварин фізіологічні ефекти адреналіну різко ослаблені, але вони відновлюються після попереднього введення мінімальної дози гідрокортизону.

У патогенез ендокринопатій нерідко втягуються гормоноподібні речовини — «тканинні» гормони, гормоніди (простагландини, брадикінін, серотонін тощо).

Роль аутоімунних процесів у патогенезі ендокринних порушень. Відхилення в системі імунного гомеостазу при ендокринних захворюваннях виявляються в утворенні антитіл проти антигенів тканин залози або гормонів, що циркулюють у крові. Класичним прикладом може бути аутоімунний тиреоїдит, що виникає внаслідок ушкодження щитовидної залози органоспецифічними антитілами. Після травми яєчка іноді розвивається аутоімунний орхіт, виникнення якого пов'язують з порушенням проникності гематотестикулярного бар'єра.

Якщо алергічна реакція активізує секреторні клітини залози, наслідком аутоагресії є посилення функції залози. Стимулюючий вплив антитіл на продукцію гормонів доводиться в експерименті підвищенням функціональної активності статевих залоз і коркової речовини надниркових залоз після введення тваринам невеликих доз відповідних органоспецифічних цитотоксичних сироваток.

Аутоантитіла проти гормонів здатні нейтралізувати біологічну активність їх. У крові хворих нерідко виявляють антитіла проти інсуліну, соматотропіну, тиротропіну. Одним із способів експериментального моделювання цукрового діабету є введення гвінейським (морським) свинкам антисироватки, що містить антитіла проти інсуліну.

Основні механізми ендокринних захворювань. Залежно від рівня ушкодження ендокринної системи розрізняють такі механізми ендокринних захворювань: 1) порушення центральної регуляції ендокринних функцій; 2) порушення біосинтезу і секреції гормонів; 3) порушення транспорту, метаболізму й реалізації біологічної дії гормонів.

Порушення центральної регуляції ендокринних функцій. Незважаючи на певну автономність, ендокринні залози підпорядковані регуляторним впливам нервової системи. Порушення нервової регуляції нерідко призводить до розвитку ендокринопатії. Так, психічна травма може стати причиною цукрового діабету, тиреотоксикозу. Існування психогенних ендокринопатій підтверджує важливе значення кори великого мозку в патогенезі порушень діяльності ендокринних залоз.

Руйнування або стимуляція певних ділянок лімбічної системи, сітчастого утвору, проміжного мозку порушує секрецію гормонів.

Доведено важливу роль периферичної нервової системи у фізіології та патології ендокринної системи. Електричне подразнення правого блукаючого нерва посилює секрецію інсуліну, а симпатичних нервів — викликає викид адреналіну з надниркових залоз.

Центральна регуляція ендокринних функцій здійснюється двома шляхами — нейрогуморальним (нейроендокринним, трансгіпо-фізарним) та нервово-провідниковим (парагіпофізарним).

Розлади нейроендокринної регуляції зумовлені первинним ураженням гіпоталамуса або пов'язаних з ним вище-розташованих відділів головного мозку. Саме в гіпоталамусі зосереджені головні центри регуляції секреції гормонів гіпофіза і, отже, низки підпорядкованих йому ендокринних залоз. Тому при ураженні центральних механізмів регуляції можуть виникати множинні (плюригландулярні) захворювання ендокринної системи.

В гіпоталамусі виявлені нейросекреторні клітини, які виробляють рилізінг-фактори (нейрогормони) — речовини оліго- і поліпептидної природи, які здійснюють стимуляцію (л і б е р и н и) або гальмування (с т а т и н и) секреції аденогіпофізарних гормонів. До перших належать кортиколіберин, тироліберин, соматоліберин, гонадоліберин, пролактоліберин, меланоліберин; до других—со-матостатин, меланостатин тощо. Нейрогормони надходять аксонами нервових клітин у серединне підвищення гіпоталамуса, звідки судинами ніжки гіпофіза з кров'ю приносяться в аденогіпофіз.

Вибіркове порушення утворення того чи іншого гіпоталамічного рилізінг-фактора спричинює зміну секреції відповідного тропного гормону гіпофіза.

Гормони, виявлені в нейрогіпофізі (задній частці гіпофіза),— вазопресин і окситоцин — утворюються у великоклітинних ядрах передньої гіпоталамічної ділянки. Звідси вони надходять аксонами нервових клітин у нейрогіпофіз, де депонуються. Переносниками вазопресину та окситоцину є спеціальні білки — нейрофізини. Ураження надзорового і пришлуночкових ядер гіпоталамуса супроводжується порушенням синтезу і транспорту вазопресину та окситоцину.

Розлади секреції гіпофізарних гормонів можуть виникати внаслідок порушення регуляторних функцій ендогенних опіатів, кате-холамінів, гамма-аміномасляної кислоти та інших нейромедіаторів.

Деякі ендокринні розлади пов'язані з порушеннями механізму зворотного зв'язку між периферичними ендокринними залозами та гіпоталамо-гіпофізарною системою. Ендокринна рівновага в організмі підтримується за принципом саморегуляції. Цей принцип уперше був сформульований М. М. Завадовським під назвою «плюс-мінус взаємодія». Суть його полягає в тому, що посилення секреції гормону периферичної ендокринної залози гальмує виділення відповідного тропного гормону гіпофіза, внаслідок чого секреція гормону периферичної залози знижується до нормального рівня. Навпаки, у разі зниження секреції гормону периферичної залози розгальмовується виділення тропного гормону, що також нормалізує функцію цієї залози. Такий вид саморегуляції називають негативним зворотним зв'язком.

Одне з численних експериментальних доведень існування негативного зворотного зв'язку полягає в тому, що видалення в щура чи собаки однієї надниркової залози спричинює гіпертрофію тієї, що залишилася, внаслідок підвищення секреції кортикотропіну. Тривале введення великих доз

тестостерону пропіонату зумовлює атрофію яєчок, а гідрокортизон в аналогічних дослідах викликає атрофію коркової речовини надниркових залоз. В обох випадках це пов'язано з пригніченням продукції відповідних тропних гормонів гіпофіза.

Порушення нормального функціонування механізму зворотного зв'язку є найважливішою патогенетичною ланкою деяких ендокринних розладів. Так, патогенез хвороби Іценка—Кушінга харак теризується підвищенням порога збудливості гіпоталамічних нейронів до гальмівної дії кортикостероїдів, що, в свою чергу, спричинює гіперсекрецію кортикотропіну та вторинну гіперплазію коркової речовини надниркових залоз. В разі затримання статевого дозрівання у хлопчиків (центрального генезу) спостерігається зниження порога збудливості гіпоталамічного центру негативного зворотного зв'язку до гальмівної дії тестостерону.

У деяких випадках гормони периферичних залоз не пригнічують, а стимулюють гіпоталамо-гіпофізарну систему (позитивний зворотний зв'язок). Втрата нею здатності реагувати на естрогени викидом у кров великої кількості гонадотропних гормонів спричинює, ановуляторну безплідність і полікістоз яєчників.

Порушення біосинтезу та секреції гормонів. Місцеві патологічні процеси в ендокринних залозах змінюють їхню функціональну активність. Гіпофункція розвивається внаслідок зменшення маси паренхіми залози (атрофія, некроз), недостатності ферментних систем і кофакторів біосинтезу гормонів (НАДФН<sub>2</sub>, фолієва кислота, мікроелементи тощо), блокади механізмів депонування та секреції. Навпаки, джерелом надлишкової продукції гормонів (гіперфункції) є збільшення маси залозистого епітелію (гіперплазія, гіпертрофія, доброякісні та злоякісні пухлини), активація ферментів біосинтезу гормонів тощо. Особливістю гормонально-активних пухлин залоз, що контролюються гіпофізом, є автономний характер секреції гормонів. Тому зменшення секреції відповідного тропного гормону аденогіпофізом за механізмом зворотного зв'язку не знижує секрецію гормонів у пухлинних клітинах периферичної ендокринної залози.

Ендокринна дисфункція нерідко є результатом спадкового чи набутого дефекту ферментів біосинтезу гормонів (адре-ногенітальний синдром, гіпотиреоз).

Порушення швидкості утворення і виділення гормонів є наслідком зміни чутливості залоз до нервових і гуморальних регуляторів. Так, зменшення кількості рецепторів лю-тропіну на мембранах інтерстиціальних клітин яєчок, спричинюване тривалою стимуляцією статевих залоз екзогенним хоріогона-дотропіном, зумовлює недостатню відповідь на ендогенний гонадотропін і зниження утворення тестостерону. Надлишок прогестерону в циркулюючій крові пригнічує чутливість гонадотропних клітин гіпофіза до рилізінг-фактора лютропіну. Причиною зміненої чутливості залози може стати порушення трофічної іннервації. Наприклад, після перерізання симпатичних нервів змінюється реакція коркової речовини надниркових залоз на стимуляцію кортикотропіном.

Функціональна активність тих залоз, які не перебувають під контролем рилізінг-факторів і тропних гормонів гіпофіза, безпосередньо залежить від інгредієнтів крові, що специфічно регулюються гормонами цих залоз. (З-Клітини панкреатичних ostrivciv reaguyut na zbilshennya koncentracii glyukozy u krvi posilenням секретії інсуліну. Гіпокальціємія є стимулюючим фактором для клітин прищитовидних залоз, які виробляють паратирин. Порушення саморегуляції на рівні цих ендокринних органів ведуть до зміни інкреторної активності їх.

Розрізняють абсолютну й відносну (приховану) недостатність ендокринних залоз. Остання виявляється у разі підвищеної потреби організму в гормонах, тоді як за умов фізіологічного спокою показники утворення й секретії гормонів мають нормальні величини. Невідповідність продукції кортикостероїдів потребам організму нерідко виявляють, наприклад, при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях.

Відносний дефіцит інсуліну виникає в організмі тварин після нейтронного опромінення на фоні підвищеної концентрації цього гормону в крові. Гіперсекреція інсуліну при цьому спрямована на ліквідацію порушень енергетичного й вуглеводного обміну, зумовлених надлишковою продукцією кортикостероїдів, але вона недостатня для повного усунення їх. Введення препаратів інсуліну опроміненим тваринам усуває відносний дефіцит гормону і нормалізує енергетичний обмін.

Неповноцінність гормональних резервів визначають за допомогою спеціальних функціональних проб. Зокрема, навантаження глюкозою з наступним визначенням вмісту інсуліну в крові дає змогу виявити в частини хворих на цукровий діабет та ожиріння виснаження резервних можливостей клітин, що виробляють інсулін.

Порушення транспорту, метаболізму та реалізації біологічної дії гормонів. Зазначені порушення формують позазалолистий механізм ендокринних розладів, які виникають на фоні нормальної секретії гормонів.

Більша частина гормонів, що циркулюють у крові, з білками плазми утворює комплекси. Тиреоїдні гормони комплексуються з тироксинзв'язувальним глобуліном, андрогени — з тестостерон-естрадіолзв'язувальним глобуліном, естрогени — з цим самим глобуліном та альбуміном, гідрокортизон і прогестерон — з транскортином і т. д. Зв'язування досягає 98 % загальної кількості гормону, наявного в крові, виводить гормон зі сфери біологічної дії та водночас запобігає інактивації і деградації його. Як правило, лише вільна фракція гормону фізіологічно активна.

Відомі гормональні порушення, зумовлені зміною концентрації зв'язувальних білків плазми крові. Гіпертиреоз може розвинути внаслідок зменшення концентрації тироксинзв'язувального глобуліну. В жінок з ознаками вірилізації (ріст волосся за чоловічим типом, низький голос, недорозвинення вторинних статевих ознак) нерідко виявляють зменшення тестостерон-естрадіолзв'язувальної здатності плазми крові.

Досить поширений механізм порушення активності гормонів полягає в інактивації їх аутоантитілами. У разі порушення процесів метаболізму гормонів (цироз, гепатит, низька чи висока активність ферментів метаболізму) також виникають гормональні розлади.

Дія гормонів на ефекторні органи-мішені реалізується трьома шляхами: 1) впливом на біологічні мембрани; 2) стимуляцією або пригніченням активності ферментів; 3) впливом на генетичний апарат клітини. Першим і обов'язковим етапом при цьому є взаємодія гормонів із специфічними клітинними рецепторами. Рецептори інсуліну, соматотропіну, рилізінг-факторів та інших білкових гормонів вбудовані в клітинну мембрану. Їхня дія на клітину опосередковується переважно аденілатциклазною системою або кальцій-залежними механізмами.

Стероїди ж проникають всередину клітини і зв'язуються з цитоплазматичними білками. Потім активований стероїд-рецепторний комплекс переміщується в ядро, де зв'язується з акцепторними ділянками хроматину. Результатом цього є зміна активності генів, відповідальних за синтез певних ферментів та інших білків. Припускається можливість взаємодії стероїдів з плазматичною мембраною клітини.

Порушення гормональної рецепції в клітинах органів-мішеней змінює біологічні ефекти гормонів. Наприклад, при уродженій відсутності клітинних рецепторів андрогенів розвивається синдром тестикулярної фемінізації. Він характеризується появою жіночих вторинних статевих ознак в осіб з чоловічим генотипом і наявністю яєчок, що продукують достатню кількість тестостерону. Ідіопатичний гірсутизм пов'язують з підвищеною чутливістю волосяних фолікулів до ендогенних андрогенів.

Гірсутизм — надлишковий ріст волосся за чоловічим типом у жінок.

Гіперінсулінемія, що виникає у відповідь на гіперглікемію, зумовлену надлишковим вживанням вуглеводів, знижує кількість рецепторів інсуліну. В результаті зменшується чутливість тканин до інсуліну, що сприяє підвищенню рівня глюкози в крові з подальшим зменшенням кількості рецепторів інсуліну.

Компенсаторно-пристосувальні механізми. У патогенезі ендокринних, як і інших, захворювань розрізняють, з одного боку, механізми ушкодження, тобто виникнення і розвитку гормональних порушень, а з другого — механізми компенсації і відновлення. До останніх належить, наприклад, компенсаторна гіпертрофія яєчника або яєчка після гемікастрації. Гіпертрофія і гіперплазія секреторних клітин коркової речовини надниркових залоз здатні повністю компенсувати адренкортикальну недостатність при видаленні більшої частини паренхіми залози. Ці реакції забезпечуються негативним зворотним зв'язком між гіпофізом і периферичними ендокринними органами.

Один з ефективних шляхів пристосування організму до патологічних розладів у секретії гормонів полягає в регуляції зв'язування гормонів білками крові.

Так, підвищене зв'язування гліко-кортикоїдів з транскортином плазми, що виявляється при адрено-кортикальній недостатності, захищає ці гормони від метаболічної інактивації і тим самим сприяє підтриманню нормальної концентрації їх у крові. Навпаки, при гіперсекреції глікокортикоїдів зв'язування їх з транскортином зменшується, внаслідок чого вони швидше інактивуються і виводяться з організму.

Усунення несприятливого впливу гіпо- та гіперсекреції гормонів досягається також зміною активності ферментів печінки та інших органів, у яких ці гормони руйнуються й інактивуються.

Роль ендокринних порушень у патогенезі неендокринних захворювань. Порушення гормональної рівноваги в організмі створює передумови для виникнення і розвитку неендокринних захворювань. Так, відносний чи абсолютний дефіцит кортикостероїдів сприяє розвитку ревматизму, бронхіальної астми. Артеріальна гіпертензія може бути посилена надлишковою секрецією глікокортикоїдів, альдостерону, катехоламінів.

#### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ГІПОФІЗА

Пангіпопітуїтаризм, або повну недостатність гіпофіза, відтворюють в експерименті видаленням усієї залози або передньої частки її. Найдокладніше наслідки гіпофізектомії вивчено в собак і щурів. У молодих тварин після видалення гіпофіза розвивається складний симптомокомплекс, зумовлений дезорганізацією обміну речовин і регуляції ендокринних функцій. Найбільш помітним зовнішнім виявом цього стану є різке порушення росту і загального розвитку тварин. Зупинка росту пов'язана з випадінням соматотропної, пролактинової і тиреотропної функцій гіпофіза. Більшість інших порушень зумовлена недостатнім утворенням гормонів у периферичних залозах — щитовидній, надниркових і статевих, які піддаються атрофії внаслідок випадіння відповідних функцій гіпофіза.

У гіпофізектомованих тварин спостерігається млявість і мало-рухливість, зниження основного обміну, схильність до гіпоглікемії, гіпотермія, гіпотензія, зниження резистентності до різних несприятливих впливів.

У людини повна недостатність функцій гіпофіза буває уродженою і набутою. Найчастіше причиною захворювання є пухлина, післяпологовий некроз гіпофіза, травма основи черепа, запалення, тромбоз, вірусна інфекція. Ураження залози в ембріональному або препубертатному періоді призводить до карликовості, статевого недорозвинення, ослаблення функцій щитовидної залози, ендокринно-обмінних порушень, зниження реактивності.

При руйнуванні понад 95 % маси залози у дорослих людей розвивається гіпофізарна кахексія, або хвороба Сіммондса, що характеризується виснаженням, атрофією щитовидної, надниркових і статевих залоз, м'язової тканини, внутрішніх органів, руйнуванням кісткової тканини, випадінням зубів і волосся, розладом функцій вегетативної нервової системи, гіпоглікемією, підвищеною чутливістю до інсуліну. Більшість порушень пов'язана з припиненням синтезу соматотропіну і кортикотропіну.



Гіпофункція аденогіпофіза. Патогенез і симптоми гіпофункції аденогіпофіза в основному такі самі, як при пангіпопітуїтаризмі.

Для парціальної недостатності аденогіпофіза характерне зменшення продукції якогось одного гормону. Наприклад, раннє випадіння або пригнічення соматотропної функції спричинює розвиток карликовості, або гіпофізарного нанізму. Генералізоване зменшення швидкості синтезу білків зумовлює атрофію м'язової і сполучної тканин, що зовні виявляється загальним постарінням, в'ялістю шкіри. Статеві органи залишаються в інфантильному стані.

Парціальна гонадотропна недостатність зумовлює інфантилізм: у дівчаток — відсутність менструацій, безплідність, у хлопчиків — гіпоплазію яєчок, фізичне і статеве недорозвинення.

Гіперфункція аденогіпофіза. Більшість патологічних змін, що спостерігаються в людини при гіперфункції аденогіпофіза, можна відтворити в експерименті введенням екстрактів гіпофіза або окремих гормонів.

Гіперпродукція соматотропіну в людини виявляється у вигляді гіпофізарного гігантизму або акромегалії, залежно від того, в якому віці виникла патологія. Гіпофізарний гігантизм розвивається при надлишковій секреції соматотропіну в молодому віці, до закриття епіфізарних хрящів. Аналогічні гормональні зрушення в більш пізньому віці, після закриття епіфізарних швів і завершення росту, є причиною акромегалії.

Джерелом підвищеної секреції соматотропіну при акромегалії є еозинофільна аденома гіпофіза. Окремі частини тіла при цьому непропорційно збільшуються, риси обличчя також збільшені. Одночасно розвивається спланхномегалія (збільшення печінки, селезінки, серця тощо). Ці зміни зумовлені посиленням періостального росту і розростанням м'яких тканин.

При акромегалії концентрація соматотропіну в крові може перевищувати нормальні показники у 100 разів і більше. Патологічний вплив надлишку соматотропіну на організм визначається здатністю гормону підвищувати проникність клітинних оболонок для амінокислот, прискорювати включення їх у синтезований білок, гальмувати розпад білків. Внаслідок посиленого ліполізу і гальмування утворення жиру з вуглеводів збільшується мобілізація жиру з депо, вміст неестерифікованих жирових кислот у крові, окиснення їх у печінці й утворення кетонових тіл. Через вплив соматотропіну на різні ланки регуляції вуглеводного обміну при акромегалії часто спостерігається гіперглікемія, зниження толерантності до вуглеводів, зменшення чутливості до інсуліну.

Патологічна дія соматотропіну на сполучну, кісткову і хрящову тканину при акромегалії зумовлена, зокрема, здатністю гормону стимулювати утворення оксипроліну (найважливішого компонента колагену) і хондроїтинсульфату. Ці та ряд інших ефектів соматотропіну опосередковуються особливим білковим фактором — соматомедином, який утворюється в печінці під впливом соматотропіну.

Інша поширена форма гіперфункції аденогіпофіза — хвороба Іценка—Кушінга, вона характеризується збільшенням секреції кортикотропіну і, як

наслідок, надмірною секрецією гідрокортизону та інших глікокортикоїдів наднирковими залозами.

Гіперпролактинемія, причиною якої здебільшого є доброякісна пухлина з лактотропоцитів аденогіпофіза, викликає в жінок синдром галактореї-аменореї. В основі його лежить стимуляція утворення і виділення молозива, а також порушення дозрівання фолікулів у яєчниках і пригнічення овуляції. У чоловіків підвищена секреція пролактину може бути причиною пригнічення сперматогенезу і безплідності.

Ефекти підвищення секреції кортикотропіну, тиротропіну і гонадотропінів зводяться переважно до гіперфункції надниркових, щитовидної і статевих залоз і будуть розглянуті у відповідних розділах.

Порушення функцій нейрогіпофіза. Підвищення секреції вазопресину сприяє накопиченню рідини в організмі. Воно відіграє важливу роль у патогенезі рефлекторної анурії (наприклад, при больовому шоку) і набряків, зокрема при цирозі печінки, коли порушується інактивація гормону. Наслідком надмірної секреції вазопресину або введення його лабораторним тваринам є також підвищення тону периферичних судин.

Дефіцит вазопресину виникає після видалення нейрогіпофіза, при ураженні надзорового, пришлуночкових ядер гіпоталамуса або гіпоталамо-гіпофізарного нервово-провідникового шляху. В результаті розвивається нецукровий діабет, або нецукрове сечовиснаження.

У деяких хворих нецукровий діабет розвивається на фоні нормального або навіть підвищеного вмісту вазопресину в крові. Мабуть, у таких випадках патогенез захворювання пов'язаний з підвищеною інактивацією гормону або, що більш імовірно, з недостатньою чутливістю до нього дистальних частин каналців нефро-нів, у яких відбувається зворотне всмоктування води.

І абсолютний, і відносний дефіцит вазопресину порушує реабсорбцію води в каналцях нефронів, що призводить до поліурії, полідипсії та гіпотензії. Хворі виділяють за добу 3—8 л сечі низької відносної густини. Нерідко діурез становить 10—12 л, а в окремих випадках доходить до 40—43 л.

Деякі патологічні зміни, що спостерігаються після видалення нейрогіпофіза, пов'язані, ймовірно, з дефіцитом окситоцину. Вважають, що зміна секреції окситоцину відіграє роль у патогенезі порушення пологової діяльності і лактації, дискінезії жовчних шляхів.

### НЕЙРОЕНДОКРИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Одні й ті самі патологічні процеси можуть розвиватися як при ураженні гіпоталамуса, так і в разі первинного порушення функцій гіпофіза. І при нецукровому діабеті, і при порушенні статевого розвитку чи росту нерідко виявляють ознаки зміни нейросекреції, розладу функцій гіпоталамо-гіпофізарної системи. Навіть у тих випадках, коли первинний патологічний осередок з'являється в гіпофізі, у процес завжди втягується гіпоталамус. Так, еозинофільна аденома гіпофіза, яка є джерелом підвищеної продукції соматотропіну і причиною гігантизму або акромегалії, може супроводжуватися нецукровим діабетом. Багато розладів обміну речовин, терморегуляції, статевого і фізичного розвитку, що ускладнюють перебіг основного

ендокринного захворювання, зумовлені ураженням проміжного мозку. Іноді порушення нейроендокринної регуляції виникають внаслідок ураження позагіпоталамічних структур — мигдалеподібного тіла, гіпокампа та інших.

Ендокринно-обмінні порушення гіпоталамо-гіпофізарного походження виділяють у групу нейроендокринних захворювань. Типовим прикладом є адипозогенітальна дистрофія, яка виникає внаслідок ослаблення гонадотропної активності гіпофіза і порушення гіпоталамічної регуляції ліпідного обміну. Це призводить до затримки статевого розвитку, гіоплазії статевих органів, крипторхізму, аменореї. Розвивається ожиріння з характерним відкладенням жиру в ділянці плечей, живота, таза і стегон. Основний обмін і температура тіла знижені, у деяких випадках спостерігають поліурію, спрагу і постійне відчуття голоду.

Нейроендокринні порушення можуть бути наслідком патологічних впливів на головний мозок у ранньому онтогенезі. Деякі форми ендокринної безплідності в жінок, зумовлені порушенням статевої циклічності, пов'язують з прийманням їхніми матерями під час вагітності гормональних та інших лікарських засобів. В експерименті згадану патологію відтворюють одноразовим введенням тестостерону новонародженим щурам-самкам. До пубертатного віку такі тварини за своїм зростом і розвитком зовні нічим не відрізняються від інтактних щурів того самого поносу. Проте тоді, як у контрольних щурів статевозрілого віку спостерігається регулярний 4—5-денний естральний цикл, у андрогенізованих тварин виявляється постійна тічка, полікістоз яєчників.

Перелічені порушення зумовлені первинним впливом андрогенів на структурні утворення гіпоталамуса, відповідальні за циклічну секрецію лютропіну гіпофізом, яка забезпечує процеси овуляції.

Експериментально доведена можливість формування нейроендокринної патології внаслідок неадекватного впливу на мозок, що розвивається, нейромедіаторів, ендогенних опіатів, глікокортикоїдів, тироксину та інших гормонів, а також пренатального стресу. Це явище відоме як гормонально-нейромедіаторний імпринтинг нейроендокринної патології (О. Г. Резников).

## ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ІНШИХ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Гіпофункція щитовидної залози. Гіпотиреоз відтворюють у тварин повним або частковим видаленням залози, зруйнуванням її за допомогою радіоактивного йоду, який вибірково накопичується в паренхімі залози, а також введенням тиреостатичних препаратів, які перешкоджають синтезу і виділенню тиреоїдних гормонів (ме-тилтіоурацил, мерказоліл, бетазин, калію перхлорат).

Тиреоїдектомовані тварини малорухливі. Розлади функцій вищих відділів центральної нервової системи виявляються у відсутності утворення умовних рефлексів, переважанні процесів гальмування, порушеннях диференціації.

Етіологічними факторами розвитку гіпотиреозу в людей є вроджені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів; уроджена гіоплазія або аплазія

щитовидної залози; аутоімунні та інфекційні запальні процеси в залозі; видалення великої кількості залозистого епітелію при хірургічному втручанні; ушкодження залози тирео-статичними препаратами, радіоактивним йодом внаслідок перевищення допустимих лікувальних доз, а також під впливом іонізуючого випромінювання тощо. Найчастіше причиною гіпотиреозу є недостатнє надходження в організм йоду і, можливо, кобальту.

У разі тяжкої недостатності щитовидної залози (якщо захворювання виникло у ранньому дитинстві або є вродженим) розвивається кретинізм, у дорослих людей — мікседема (гіпотиреоз, який супроводжується слизовим набряком шкіри).

Характерні для гіпотиреозу порушення психічної діяльності, трофіки, водно-мінерального, білкового і ліпідного обміну, росту і статевого розвитку, терморегуляції та інших функцій організму при кретинізмі досягають крайнього ступеня.

Для мікседеми типовим є зниження обміну речовин, ожиріння, малорухливість, зниження температури тіла. Внаслідок посиленої гідратації шкіри і підшкірної клітковини та надлишкового накопичення в них гідрофільних слизових речовин обличчя хворого стає одутлим, з бідною мімікою, стовщеним носом і губами. Спостерігаються ламкість нігтів, випадіння волосся та інші трофічні порушення. Статева функція поступово згасає, знижується інтелект, погіршується пам'ять, з'являються апатія, сонливість, а в пізньому періоді хвороби — недоумство.

Збільшення щитовидної залози при дефіциті йоду відоме під назвою ендемічний зоб. Це захворювання поширено в Альпах, Кар-нафах, Гімалаях, Андах та інших гірських районах земної кулі, де ґрунт і вода містять мало йоду. Дефіцит йоду зумовлює зниження синтезу тироксину і трийодтироніну, внаслідок чого в гіпофізі посклюється вироблення тиротропіну. Це, в свою чергу, зумовлює гіперплазію щитовидної залози, маса якої іноді досягає кількох кілограмів.

Етіологічну роль дефіциту йоду в розвитку ендемічного зобу підтверджує такий експеримент. Якщо собаку протягом перших півтора року життя напувати водою, яка не містить йоду, маса щитовидної залози досягає 100 г при нормі 1 г. Найбільш переконливим доказом є успішна профілактика йодом ендемічного зобу в осередках його поширення. Як показує досвід багатьох ендокринологів, додавання натрію чи калію йодиду до питної води або до кухонної солі запобігає розвитку захворювання.

Гіперфункція щитовидної залози. Підвищення продукції тирео-їдних гормонів (гіпертиреоз), ослаблення міцності зв'язку тироксину з тироксинзв'язувальним глобуліном, порушення метаболізму гормонів щитовидної залози або підвищення чутливості тканин-мішеней до їх дії зумовлюють розвиток тиреотоксикозу. Найпоширенішим виявом його є дифузний токсичний зоб (базедова хвороба, хвороба Грейвса).

Дифузний токсичний зоб характеризується типовим симптомо-комплексом: збільшенням щитовидної залози, екзофтальмом, підвищенням основного обміну, посиленням теплопродукції, тахікардією, тремтінням

пальців рук, підвищенням психічної збудливості. Ці та багато інших патологічних явищ зумовлені токсичною дією тироксину і трийодтироніну, які виробляються в надлишковій кількості.

Найважливішим етіологічним фактором тиреотоксикозу в людини є психічна травма. Розвиткові захворювання сприяють інфекція, переохолодження, а також, фізіологічні коливання функціональної активності залози, пов'язані з менструальним циклом.

Уявлення про гіперпродукцію тиротропіну як провідну патогенетичну ланку дифузного токсичного зоба нині піддані перегляду. Основного значення надають порушенню імунних процесів і збільшенню чутливості адренорецепторів до катехоламінів. У крові хворих наявний тривало діючий стимулятор щитовидної залози (англ. long acting thyroid stimulator—LATS) — імуноглобулін типу IgG (див. розділ «Алергія»). Доведено патогенну роль простагландинів щитовидної залози у порушеннях її функції. У патогенезі тиреотоксикозу та його ускладнень мають значення також циркулюючі з кров'ю антитіла проти білків тканин головного мозку, тиреоглобуліну, рецепторів тиротропіну, мітросомних та інших антигенів. Екзофтальм зумовлюється екзофтальмічним фактором, який має гіпофізарне походження і подібний за низкою ознак до тиротропіну. Ці фактори діють і після хірургічного лікування хворих і можуть спричинити посттиреотоксичну енцефалооптальмопатію або гіпертензію.

Основні прояви тиреотоксикозу вивчені на тваринах, яким вводили препарати тиреоїдних гормонів або додавали до їжі висушену щитовидну залозу. При цьому в собак спостерігалися втрата маси тіла, посилення діяльності серця і легень, підвищення основного обміну, температури тіла, трофічні розлади, понос, блювання. Підвищувалася чутливість до гіпоксії, посилювалася збудливість усіх ланок рефлексорної дуги, збільшувалася рухова активність.

Провідним механізмом токсичної дії надлишку тироксину і трийодтироніну є збільшення проникності мітохондріальної мембрани. Порушення функціональної інтеграції мітохондрій зумовлює роз'єднання окисного фосфорування, в результаті чого зменшується акумуляція енергії в макроергічних фосфатних зв'язках аденозинтрифосфорної кислоти та інших сполук. Вільна енергія окиснення при цьому виділяється у вигляді тепла.

Негативний азотистий баланс при тиреотоксикозі свідчить про переважання катаболізму білків. Внаслідок посиленого розпаду глікогену в печінці та м'язовій тканині спостерігається гіперглікемія. Утилізація глюкози тканинами прискорена, активність гексокінази підвищена.

Надлишок тиреоїдних гормонів гальмує перехід вуглеводів у жири, прискорює розпад холестерину та його утилізацію в тканинах, інтенсифікує окиснення жирів у печінці, а також підвищує чутливість жирової тканини до ліполітичної дії адреналіну. Наслідком перелічених змін є посилена мобілізація жиру з депо, що пояснює схуднення хворих на тиреотоксикоз, гіпохолестеринемію та гіперкетонемію.

Тиреоїдні гормони порушують метаболізм серцевого м'яза. Виявляються дистрофічні зміни в міокарді, порушення передсердно-шлуночкової провідності, перевантаження лівого шлуночка. Порушується перекисне окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів, енергетичне і пластичне забезпечення серцевої діяльності. «Тиреотоксичне» серце неадекватно реагує на холінергічні й адренергічні впливи.

Порушення секреції кальцитоніну. Деякі наслідки тиреоїдектомії, очевидно, зумовлені випадінням секреції білкового гормону щитовидної залози — кальцитоніну. Утворення кальцитоніну порушується також при гіпофункції щитовидної залози, спричиненій тиреостатичними речовинами, і гіпертиреозі ендогенного та екзогенного походження. Іноді надлишкова секреція кальцитоніну пов'язана з пухлинами, що походять з інтерфолікулярних С-клітин щитовидної залози, в яких синтезується цей гормон.

Про порушення секреції кальцитоніну в людини відомо дуже мало. Можливо, зі збільшенням її пов'язане походження несправжнього гіпаратиреозу — захворювання, під час якого, незважаючи на нормальне функціонування прищитовидних залоз, спостерігаються гіпокальціємія та інші розлади фосфорно-кальцієвого обміну.

#### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ПРИЩИТОВИДНИХ ЗАЛОЗ

Гіпофункція прищитовидних залоз. Випадіння функції прищитовидних залоз зумовлює розвиток паратиреопривної тетанії. В експерименті її відтворюють видаленням залоз у собак і кішок. Через одну-дві доби після операції тварини стають млявими, відмовляються від їжі, у них спостерігається спрага, зниження температури тіла, задишка. Внаслідок зменшення концентрації кальцію в крові (з 2,25—2,99 до 1—1,25 ммоль/л) змінюється співвідношення одновалентних ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) і двовалентних ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) іонів. Наслідком цього є різке підвищення нервово-м'язової збудливості. З'являється м'язова ригідність, порушується хода. При цьому спостерігаються множинні фібрилярні скорочення м'язів усього тіла, до яких потім приєднуються приступи клонічних судорог. Клонічні судороги переходять у тонічні, розвивається опі-стотонус (різке вигинання тулуба з закинутою головою). Судорожні скорочення можуть поширюватися і на внутрішні органи (пілороспазм, ларингоспазм). Під час одного з таких приступів тварина гине.

На фоні гіпокальціємії у крові збільшується вміст неорганічного фосфору. Порушення мінерального обміну зумовлені гальмуванням резорбції кісткової тканини, всмоктування кальцію в кишках і збільшенням реабсорбції фосфатів у канальцях нефронів.

У патогенезі паратиреопривної тетанії певного значення надають порушенням дезінтоксикаційної функції печінки. Годування м'ясом собак, яким видалено прищитовидні залози, посилює тетанію внаслідок недостатнього знешкодження продуктів азотистого обміну, зокрема ослаблення здатності печінки перетворювати аміак на сечовину.

У разі наявності додаткових прищитовидних залоз (у кролів, щурів) або збереження під час операції шматочка прищитовидної залози у тварин розвивається хронічний гіпаратиреоз, клінічна картина якого відома як

паратиреопривна кахексія. Вона характеризується схудненням, анорексією, підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, диспепсією та різноманітними трофічними розладами.

Гіпопаратиреоз у людини розвивається найчастіше внаслідок випадкового ушкодження або видалення прищитовидних залоз під час оперативного втручання на щитовидній залозі. Відносна гіпофункція залоз спостерігається при інтенсивному рості, вагітності, лактації та інших станах, що характеризуються підвищеною потребою організму в солях кальцію.

Патогенез і клінічна картина гіпопаратиреозу в людини близькі до тих, що спостерігаються в експерименті. Підвищення нервово-м'язової збудливості встановлюють за появою м'язових скорочень під час подразнення рухових нервів гальванічним струмом певної сили, при здавлюванні руки вище ліктя або легкому постукуванні по шкірі в місці виходу лицевого нерва спереду від зовнішнього слухового проходу.

У дітей на першому-другому році життя, звичайно в поєднанні з рахітом, нерідко спостерігається спазмофілія — періодичні судороги м'язів, що виникають при підвищенні навколишньої температури та інших несприятливих впливах. Особливо небезпечний ларингоспазм, який може спричинити асфіксію і смерть.

Гіперфункція прищитовидних залоз. Внаслідок підвищеної секреції паратирину посилюється утворення й активність остеоклас-тів, що здійснюють резорбцію кістки, і гальмується диференціація їх в остеобласти, які беруть участь в новоутворенні кісткової тканини. Разом з тим підвищується всмоктування кальцію в кишках, зменшується зворотне всмоктування фосфатів у канальцях нефронів, підвищується утворення розчинних солей кальцію в кістковій тканині та нерозчинного фосфату кальцію в різних органах, у тому числі в нирках (див. розділ «Порушення водно-мінерального обміну», с. 325).

Гіперпаратиреоз в експериментальних тварин відтворюють введенням екстракту прищитовидних залоз тварин або очищеного паратирину. Під впливом великих доз гормону рівень кальцію в крові досягає 4,99 ммоль/л, концентрація неорганічного фосфору знижується, посилюється виділення фосфору з сечею. Хоч паратирин і посилює дещо канальцеву реабсорбцію іонів кальцію, виведення їх із сечею підвищується за рахунок значної гіперкальціємії. Виникає зневоднення організму, блювання, гарячка, гостра недостатність нирок, внаслідок чого тварина гине.

Експериментальний хронічний гіперпаратиреоз відрізняється від гострої інтоксикації паратерином. При цьому спостерігається прогресуюче розрідження кісткової тканини (остеопороз), відкладення солей кальцію в нирках, легенях, серці та інших внутрішніх органах аж до повної їх кальцинації. Стінки судин стають твердими і ламкими, тиск крові підвищується. Тварини гинуть, як правило, від уремії.

Походження гіперпаратиреозу в людей пов'язують з аденомою або гіперплазією прищитовидних залоз. Генералізована фіброзна остеодистрофія, що розвивається при цьому, характеризується болем у м'язах, кістках і

суглобах, розм'якшенням кісток, різкою деформацією скелета. Мінеральні компоненти вимиваються з кісткової тканини і відкладаються у м'язах та внутрішніх органах (це явище образно називають переміщенням скелета в м'які тканини). Розвивається нефрокальциноз, звуження просвіту каналців нефронів і закупорка їх каменями (нефролітіаз) і в підсумку — тяжка недостатність нирок. Внаслідок відкладень солей кальцію в стінках магістральних судин порушується гемодинаміка і кровопостачання тканин.

### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Гіпофункція коркової речовини надниркових залоз. Уперше Броун-Секар встановив, що видалення обох надниркових залоз (адреналектомія) спричинює в організмі патологічні зміни, несумісні з життям. При цьому вирішальне значення має випадіння функції коркової речовини, в той час як недостатність мозкової речовини компенсується виробленням катехоламінів хромафініними клітинами симпатичної частини вегетативної нервової системи.

Гостра недостатність коркової речовини надниркових залоз розвивається в собак, кішок та гвінейських свинок, тобто в тих тварин, які не мають додаткової адренкортикальної тканини.

Через один-два дні після адреналектомії з'являється м'язова слабкість, анорексія, блювання, понос. Тварини апатичні, слабо реагують на зовнішні подразники. Температура тіла знижується. Адреналектомовані тварини досить чутливі до інфекції, інтоксикації, переохолодження тощо. Симптоми гострої недостатності надниркових залоз прогресують з часом.

Після адреналектомії вичерпується депо глікогену в печінці та м'язах. Внаслідок зменшення активності глюкозо-6-фосфатази знижується швидкість глікогенолізу в клітинах печінки. Водночас уповільнюється утворення глюкози з амінокислот (гліконеогенез). Усе це призводить до гіпоглікемії, зменшує чутливість до інсуліну, підвищує толерантність до глюкози.

Порушення обміну білків і нуклеїнових кислот характеризується переважанням процесів дисиміляції, гіперазотемією.

У пізній стадії недостатності надниркових залоз знижується артеріальний тиск. Гіпотензія зумовлена зменшенням об'єму циркулюючої крові, брадикардією та ослабленням судинозвужувальної дії катехоламінів, для яких кортикостероїди є пермісивними факторами.

У генезі гострої недостатності надниркових залоз найважливішу роль відіграють порушення водно-мінерального обміну. У фізіологічних умовах альдостерон підтримує роботу натрієвого насоса, забезпечує реабсорбцію іонів натрію в дистальних частинах каналців нефронів, а глікокортикоїди підвищують клубочкову фільтрацію. Після видалення надниркових залоз внаслідок втрати іонів натрію з сечею знижується його вміст у плазмі крові. Спочатку спостерігається поліурія, а потім олігурія та анурія. Одночасно розвивається водне отруєння, тобто посилена гідратація клітин. Це пояснюється тим, що внаслідок порушення роботи натрієвого насоса збільшується внутрішньоклітинна концентрація іонів натрію і підвищується осмотичний тис\*к. Різке підвищення концентрації іонів калію у плазмі крові є



причиною порушення біоелектричних процесів, сили і ритму скорочень серця (аж до миготливої аритмії), ослаблення скоротливої здатності м'язів.

У термінальній стадії гострої недостатності надниркових залоз повністю припиняється сечовиділення, сповільнюється пульс, дихання. Тварина впадає в коматозний стан і гине. Тривалість життя адреналектомованих собак і кішок коливається від 2—3 до 9—11 діб.

Відсутність мозкової речовини надниркових залоз і негативні наслідки операційної травми утруднюють патофізіологічний аналіз змін, зумовлених випадінням функції коркової речовини в адреналектомованих тварин. Інший, метод експериментального моделювання гіпофункції коркової речовини надниркових залоз ґрунтується на застосуванні хімічних речовин (інгібіторів), які при введенні в організм вибірково гальмують секрецію кортикостероїдів. Найефективнішим є введення собакам хлодитану.

Гостра адренокортикальна недостатність у людини може виникнути внаслідок крововиливу в надниркові залози.

Хронічна недостатність коркової речовини надниркових залоз у людини відома під назвою аддісонової, або бронзової, хвороби. Вона виникає здебільшого при туберкульозі надниркових залоз, а також атрофії коркової речовини після перенесених тяжких інфекційних захворювань або тривалого лікування кортикостероїдними препаратами.

Для хронічного гіпоадренокортицизму характерні схуднення, швидка фізична і психічна втомлюваність, поганий апетит, дисфункція травного каналу, артеріальна гіпотензія, прогресуюча гі-перпігментація шкіри. Механізм гіперпігментації пов'язаний з посиленням меланоцитостимулюючої активності гіпофіза, яка супроводжує збільшення секреції кортикотропіну, що виникає при гіпоадренокортицизмі. Різні патогенні впливи — травма, інфекція, крововтрата і навіть екстракція зуба — у хворого на аддісонову хворобу можуть спричинити гостру недостатність коркової речовини надниркових залоз.

Гіперфункція і дисфункція коркової речовини надниркових залоз. Провідними патогенетичними ланками, що визначають клінічну картину гіперфункції та дисфункції коркової речовини надниркових залоз, є надлишкова секреція гідрокортизону (хвороба і синдром Іценка—Кушінга), альдостерону (гіперальдостеронізм), андрогенів (адреногенітальний синдром, андростерома) або естрогенів (кортикоестрома).

Етіологія хвороби і синдрому Іценка—Кушінга різна, проте клінічні симптоми й патогенез порушень схожі. Хвороба виникає внаслідок надмірної секреції кортикотропіну у зв'язку з пухлиною аденогіпофіза або порушенням гіпоталамічної регуляції, синдром — у зв'язку з первинним ураженням коркової речовини надниркових залоз пухлиною.

Під'впливом надлишкової кількості глікокортикоїдів виникають тяжкі ендокринно-обмінні порушення. Розвивається ожиріння з переважним відкладанням жиру на тулубі, обличчя стає місяцеподібним, гіперемійованим, на шкірі живота з'являються синьо-багрові смуги розтягу. Негативний азотистий баланс свідчить про переважання катаболічних процесів.

Підвищення розпаду білків призводить до дистрофічних змін у м'язах, кістках і суглобах. Osteo-пороз може досягати такого ступеня, при якому виникають спонтанні компресійні переломи хребців.

Під впливом глікокортикоїдів у печінці підвищується вміст глікогену, розвивається стійка гіперглікемія (стероїдний діабет). Остання є наслідком інтенсивного гліконеогенезу й підвищеної активності глюкозо-6-фосфатази в печінці.

Внаслідок збільшення об'єму крові та сенсibiliзації судинної стінки до дії катехоламінів підвищується артеріальний тиск. Улім-фоїдній тканині відбувається посилений розпад нуклеопротейдів. Надлишок глікокортикоїдів зумовлює лімфоцитопенію та еозино-пенію, пригнічує продукцію антитіл і реакції клітинного імунітету. Нерідко виникають виразкові ураження слизової оболонки шлунка й кишок, множинні крововиливи.

Аденома, що походить з клітин клубочкової зони коркової речовини надниркових залоз, може стати джерелом надлишкового утворення альдостерону." В результаті розвивається первинний гі-перальдостеронізм, або хвороба Конна. Секреція глікокортикоїдів при цьому не порушена.

Під впливом надлишку альдостерону в організмі затримуються іони натрію і вода. Збільшення концентрації іонів натрію в клітинах, зокрема судинної стінки, підвищує чутливість їх до симпатичних медіаторів, що зумовлює розвиток артеріальної гіпертензії. Втрата значної кількості іонів калію і хлору є причиною міастенії та парезів, приступів судом скелетних м'язів, порушення скоротливої функції міокарда. Канальці нефронів зазнають дистрофічних змін і втрачають здатність реагувати на вазопресин. Так виникає поліурія, яка пояснює відсутність набряків при первинному гіперальдостеронізмі.

Адреногенітальний синдром у дітей є клінічним виявом уродженої гіперплазії коркової речовини надниркових залоз. Виникнення синдрому пов'язують з генетично зумовленою блокадою синтезу гідрокортизону. При цьому розгальмовується секреція кортикотропіну, який, -, у свою чергу, стимулює вироблення андрогенів наднирковими залозами. Останні справляють вірилізуючу дію (поява й посилення ознак чоловічої статі) вже у внутрішньо-утробному періоді. Наслідки гормональних порушень різні — від легкої маскулінізації до грубих анатомічних аномалій фізичного і статевих розвитку.

У хлопчиків така патологія зумовлює передчасний розвиток вторинних статевих ознак, дівчатка часто народжуються з явищами псевдогермафродитизму.

Один з варіантів адреногенітального синдрому в дітей характеризується більш глибоким ушкодженням ферментів біосинтезу стероїдних гормонів і супроводжується тяжкими порушеннями водно-мінерального обміну (синдром втрати солі). Без замісної терапії кортикостероїдами діти гинуть у ранньому віці.

Якщо синтез гормонів блокований на завершальній стадії, що каталізується 11-гідроксилазою, утворюється надлишок

дезоксикортикостерону — стероїду з властивостями мінералокортикоїдів. В результаті розвивається тяжка артеріальна гіпертензія.

Гіперандрогенізація та гіперестрогенізація організму можуть спостерігатися в дітей і дорослих внаслідок пухлинного переродження сітчастої (внутрішньої) зони коркової речовини надниркових залоз. Залежно від характеру гормональної секреції та відповідності її статі хворого спостерігається вірилізація (в жінок), фемінізація (в чоловіків) або передчасний статевий розвиток в осіб обох статей.

Порушення функцій мозкової речовини надниркових залоз.

Надмірна секреція катехоламінів спостерігається при феохромо-цитомі — пухлині, що походить з мозкової речовини надниркових залоз. Вона супроводжується пароксизмальною або стійкою артеріальною гіпертензією або приступами, під час яких виникає тахікардія, підвищується артеріальний тиск, з'являється різкий біль у надчеревній ділянці, ясне потовиділення. Приступи пояснюються масивним викидом у кров адреналіну й норадреналіну під впливом психічного або фізичного навантаження та інших провокуючих факторів.

### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

Гіпофункція статевих залоз. Недостатність ендокринної функції статевих залоз може бути зумовлена видаленням їх хірургічним шляхом (кастрація), руйнуванням запальним процесом, токсинами, іонізуючим випромінюванням, розладами гіпоталамо-гіпо-фізарної регуляції. Окрему групу становлять уроджені порушення статевого розвитку, зумовлені хромосомними аномаліями або мутацією генів. Неопущення яєчок у мошонку (крипторхізм), гіпоплазія яєчок та яєчників, уроджена відсутність статевих залоз, псевдогермафродитизм — усі ці аномалії розвитку супроводжуються гіпогонадізмом.

Наслідки кастрації найбільш демонстративні у тих видів тварин, у яких чітко виражений статевий диморфізм.

Кастрація тварин, що ростуть, призводить до видовження й стоншення кісток, зменшення маси м'язової тканини, надлишкового відкладання жиру. У самців спостерігається недорозвинення статевого члена, сім'яних міхурців і передміхурової залози; в самиць — недорозвинення матки та її придатків, відсутність циклічних змін. Ці порушення зумовлені випадінням морфогенетичної, анаболічної та специфічної (андрогенної й естрогенної) дії статевих стероїдів.

Кастрація після статевого дозрівання відбивається переважно на обміні речовин і функції статевих органів, спричинюючи атрофію їх, зникнення статевих інстинктів, припинення циклічних процесів у матці, піхві та маткових трубах, інволюцію вторинних статевих ознак. Рано розвивається атеросклероз, змінюється співвідношення процесів збудження і гальмування в корі великого мозку.

Зміни, зумовлювані кастрацією або гіпогонадізмом у людей до настання статевої зрілості, дуже схожі на ті, що спостерігаються в експерименті. Відповідний клінічний синдром називається євнухізмом.

Зменшення синтезу прогестерону внаслідок гормональної недостатності жовтого тіла може бути причиною спонтанних абортів, оскільки прогестерон бере участь у секреторних процесах в ендометрії та розслабленні міометрія. Введення в цих випадках препаратів прогестерону дає змогу зберегти вагітність. Згасання гормональної активності статевих залоз з віком лежить в основі клімаксу в жінок і чоловіків. Клімактеричний синдром іноді набуває патологічного перебігу і потребує лікування.

Гіперфункція статевих залоз. Посилення гонадотропної функції гіпофіза або гормонально-активна пухлина яєчок та яєчників у ранньому віці зумовлюють передчасне статеве дозрівання. Під впливом надлишкової кількості андрогенів хлопчики перетворюються на «маленьких геркулесів» з короткими кінцівками і сильними м'язами. У разі збільшеної секреції гонадотропінів у сім'яних канальцях яєчка знаходять зрілі сперматозоони. Зовнішні статеві органи, а та--кож яєчка гіпертрофовані, що дає змогу відрізнити цю патологію від адреногенітального синдрому. Гіперандрогенізація спричинює ранню появу вторинних статевих ознак — низький голос, оволосіння лобка, обличчя, пахвових ямок тощо. У дівчаток під впливом надлишку естрогенів дуже рано з'являється менструація, спостерігається ріст молочних залоз, оволосіння лобка, відкладання жиру в ділянці таза і стегон.

Підвищена секреція гормонів яєчника в дорослих жінок зумовлює порушення менструального циклу та інші розлади. Так, надмірне надходження у кров естрогенів внаслідок персистенції фолікула (стан, при якому фолікул не досягає повного дозрівання і не настає овуляція) часто спричинює маткові кровотечі. Підвищена секреція прогестерону супроводжується аменореєю, збільшенням об'єму матки і молочних залоз.

### СТРЕС І ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ

Одним з досягнень сучасної медицини є розкриття важливої ролі ендокринних залоз, зокрема системи гіпофіз — коркова речовина надниркових залоз, в адаптації організму до дії патогенних факторів. Широко відома теорія канадського вченого Ганса Сельє про стрес.

Терміном «стрес» (від англ. stress — напруження) позначають неспецифічну реакцію організму, що виникає під впливом будь-яких сильних подразників (стресорів) і супроводжується перебудовою захисних систем організму. Сельє звернув увагу на те, що, незважаючи на розмаїття стресорів (травма, інфекція, переохолодження, інтоксикація, наркоз, м'язове навантаження, сильні емоції тощо), всі вони зумовлюють однотипні зміни у вилочковій, надниркових залозах, у лімфатичних вузлах, складі крові та обміні речовин. У дослідях на щурах він спостерігав типову тріаду: гіпертрофію коркової речовини надниркових залоз, інволюцію вилочно-лімфатичного апарату і геморагічні виразки на слизовій оболонці шлунка й дванадцятипалої кишки.

Стрес проявляється у вигляді загального адаптаційного синдрому, який проходить три послідовні стадії: реакцію тривоги, стадію резистентності та стадію виснаження. Реакція тривоги означає негайну мобілізацію захисних сил організму. Вона складається з фази шоку і

протишоку. У фазі шоку спостерігається гіпотонія м'язів і артеріальна гіпотензія, гіпотермія, гіпоглікемія, згущення крові, еозинопенія, підвищення проникності стінки капілярів. Інволюція лімфоїдної тканини, негативний азотистий баланс, виразкові ураження шлунка свідчать про переважання процесів катаболізму. Фаза протишоку характеризується змінами у зворотному напрямі (підвищення артеріального тиску, м'язового тону, вмісту глюкози в крові), що зумовлюють розвиток наступної стадії — резистентності. Основна патогенетична ланка фази протишоку — стійке посилення секреції кортикотропіну і кортикостероїдів. У стадії резистентності коркова речовина надниркових залоз гіпертрофується і секретує велику кількість гормонів, активізуються анаболічні процеси, посилюється гліконеогенез.

Захисні реакції організму, що зумовлюють можливість життя в умовах стресу, Сельє назвав *с и н т о к с и ч н и м и*.

У разі тривалої дії ушкоджувального агента адаптація порушується. Різке зменшення функціональних резервів та атрофія коркової речовини надниркових залоз, зниження артеріального тиску, розпад білкових речовин характеризують перехід стадії резистентності в стадію виснаження.

Наслідки стресу залежать від сили й тривалості дії стресора та потенціальних можливостей захисних сил організму.

Недостатність адаптації або її відхилення у протилежний бік є, за Сельє, причиною розвитку хвороб адаптації. Експериментальне підтвердження цього положення полягає у виникненні гіпертензії, нефросклерозу, гіалінозу органів, посиленні запальних реакцій після введення великих доз дезоксикортикостерону, який має про-запальні властивості. Введення тваринам глікокортикоїдів (протизапальні гормони) гальмує запалення, але водночас пригнічує імунні реакції, зумовлює виразкове ураження шлунка і дванадцятипалої кишки, створює умови для виникнення некрозу міокарда. Недостатність секреції глікокортикоїдів сприяє гіперергічному перебігу імунних процесів, знижує стійкість до хвороботворних дій. Хворобами адаптації, за Сельє, є ревматизм, бронхіальна астма, деякі хвороби нирок, серця й судин, ряд шкірних та інших захворювань. У виникненні їх велике значення надається *к о н д и ц і о - н а л ь н и м* (зумовлюючим) *ф а к т о р а м*. Цими факторами можуть бути переохолодження, перегрівання, фізична перевтома, обтяжена спадковість, надлишкове споживання солі. Спільне введення кортикостероїдів і натрію хлориду створює фон, на якому різні подразники зумовлюють некротичні зміни в серцевому м'язі.

Теорія Сельє виникла на основі вивчення ендокринних механізмів пристосувальних реакцій організму. Між тим ще раніше працями У. Кеннона, Л. А. Орбелі та їхніх учнів було створено вчення про адаптаційно-трофічну роль симпатичної частини вегетативної нервової системи в захисно-компенсаторних реакціях. Деякі ознаки стресу (поява виразок) спостерігаються у гіпофізекто-мованих тварин. Отже, неможливо зводити численні вияви стресу до однієї лише гормональної перебудови. Стрес є складною реакцією, в

розвитку якої беруть участь нервова система та ендокринні залози. Разом з тим слід підкреслити, що теорія Сельє справила і продовжує справляти великий вплив на розвиток медицини. Вона дала теоретичне обґрунтування кортикостероїдній терапії. На основі цієї теорії розроблено новий підхід до проблеми старіння, дістала пояснення неспецифічна терапія (кровопускання, аутогемотерапія, голковколювання). Основні положення цієї теорії успішно розробляються і в наш час.

## Лекція 16

### ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

#### ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЙ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Порушення функцій нервової системи можуть виникати внаслідок дії на організм різноманітних екзогенних і ендогенних факторів, що впливають на метаболізм, структуру і функцію нервових клітин.

Передусім слід зазначити, що нервова система і, особливо, її центральні відділи дуже чутливі до гіпоксії. Головний мозок споживає близько 20 % усього кисню, який надходить в організм. При раптовому припиненні надходження кисню до мозку (вдихання безкисневих газових сумішей, порушення мозкового кровообігу) людина через 6—7 с може знепритомніти, а через 15 с припиняється нормальна біоелектрична активність мозку. Повне відновлення функцій мозку можливе тоді, коли кровообіг припинився не більш як на 5—6 хв. Якщо ішемія мозку триває довше, пам'ять та інтелект необоротно порушуються. Слід зазначити, що різні відділи центральної нервової системи неоднаково чутливі до кисневого голодування. Філогенетично старі структури стійкіші проти гіпоксії. Наприклад, нейрони мозкового стовбура, які входять до складу дихального і судинорухового центрів, можуть переносити аноксію тривалістю до 30 хв.

Патогенно впливати на нервову систему можуть також фізичні фактори — іонізуюче випромінювання, електричний струм, шум, вібрація, електромагнітне поле, механічна травма, висока і низька температура. При підвищенні температури тіла (перегрівання, гарячка) посилюються обмін речовин, процеси збудження в нервовій системі з наступним розвитком гальмування і виснаженням енергетичних ресурсів у нервових клітинах. У разі охолодження (загального чи місцевого) знижується швидкість обмінних процесів у нейронах, здатність їх генерувати потенціал дії і проводити його через нервові відростки.

Функції нервової системи порушуються під впливом різних токсичних речовин природного або штучного походження. Виділяють велику групу нейротропних отрут, які можуть вибірково порушувати біоенергетичні процеси в нервових клітинах, утворення, транспорт, виділення і метаболізм нейромедіаторів, впливати на проникність іонних каналів у нейронах.

Розладом діяльності нервової системи, насамперед її центральних відділів, можуть супроводжуватись порушення обміну речовин в організмі.

Головний мозок дуже чутливий до гіпоглікемії. Практично весь кисень, який споживається головним мозком, витрачається на окиснення глюкози. Різде зниження рівня глюкози у крові зумовлює порушення біострумів мозку і може призвести до знепритомнення. Тривала гіпоглікемія спричинює необоротні зміни в корі великого мозку. При значній гіпоглікемії порушуються також функції, які регулюються стовбурними механізмами.

Розлади діяльності нервової системи спостерігаються при зміні вмісту в крові електролітів та іонів водню.

Голодування, зокрема вітамінне, нерідко призводить до порушення нервової діяльності. Особливо важливими щодо цього є вітаміни групи В.

До глибоких порушень функцій нервової системи, особливо її вищих відділів, може призвести патологія ендокринних залоз.

Безперечним є вплив віку на будову і функції нервової системи. Механізм цього впливу вивчений недостатньо, однак його результатом є збідніння на клітини всіх вузлів периферичної нервової системи і головного мозку, в тому числі й кори.

Існує точка зору, згідно з якою у людини, починаючи приблизно з 25 років, щодня відмирає певна кількість нейронів, причому в міру старіння темп загибелі нервових клітин зростає. Однак останнім часом з'явилися дані про те, що з віком нейрони не гинуть, а лише атрофуються, що призводить до зменшення маси головного мозку. При цьому в різних зонах мозку маса нейронів зменшується з неоднаковою швидкістю, і починається цей процес у різний час.

Функції нервової системи можуть порушуватись рефлекторно під впливом сильних або незвичайних подразників на зовнішні і внутрішні рецептори.

Серед причин порушення функцій нервової системи важливе місце займають соціальні фактори. Для людини властива друга сигнальна система. За допомогою образів, символів, понять в її уявленні будується модель навколишнього світу. Друга сигнальна система тісно пов'язана із соціальним життям людини, є результатом взаємовідносин індивідуума із соціальним середовищем. Вплив цього середовища, який здійснюється переважно через словесну сигналізацію, на психіку людини, її інтелект, емоційний стан величезний. Людина постійно оцінює своє становище в суспільстві, ступінь своєї волі в ньому, можливості задоволення своїх потреб, ставлення до неї інших людей тощо. Все це, а також інтенсивна трудова діяльність вимагають від людини емоційної і розумової напруженості. Конфліктні ситуації, які виникають часто або існують тривалий час і пов'язані як з особистістю індивідуума, так і з характером його соціального оточення та устроєм суспільства в цілому, з умовами праці, побуту, можуть призводити до надмірного збудження емоційних центрів і порушення психічної діяльності людини, розвитку невротичних станів, психічних захворювань і пов'язаних з ними різних психосоматичних розладів. Особливо велика роль у цьому слова, навіювання (в тому числі самонавіювання), які істотно впливають на перебіг фізіологічних процесів у нервовій системі і можуть виявляти як патогенний, так і сприятливий, лікувальний вплив.

Патологія нервової системи може бути спадковою. Це виражається в незавершеності розвитку окремих структур нервової системи і порушеннях метаболізму в різних групах нейронів. Інколи ураження нервової системи при спадкових хворобах мають вторинний характер. Наприклад/ при фенілкетонурії первинним є порушення обміну фенілаланіну, а нервова система уражується внаслідок інтоксикації продуктами порушеного обміну цієї амінокислоти.



Розлад функцій нервової системи можливий внаслідок розвитку типових патологічних процесів — запалення, пухлини, місцевих порушень кровообігу.

Пухлина подразнює той чи інший нервовий центр, спричинюючи надмірне збудження його. У міру росту пухлини атрофуються нервові клітини і волокна, а це призводить до випадіння їх функцій. Крім того, збільшення маси пухлини супроводжується підвищенням внутрішньочерепного тиску, зменшенням кровонаповнення головного мозку та його ішемією.

Причиною порушень функцій нервової системи досить часто є запалення. У разі запалення периферичних нервових волокон виникає порушення чутливості, руху або діяльності внутрішніх органів. Запалення, яке виникло в центральній нервовій системі, найчастіше — в мозкових оболонках, призводить до порушення продукції і відтоку спинномозкової рідини, підвищення внутрішньочерепного тиску, розладу мозкового кровообігу. Запалення може охоплювати і речовину мозку (енцефаліт). У патогенезі енцефаліту істотну роль відіграє аутоалергічна реакція, оскільки організм не має імунологічної толерантності до власної нервової тканини.

Стосовно патогенезу розладів функцій нервової системи досить добре вивчені лише механізми порушення функцій нейронів. Такими універсальними механізмами є втрата нервовою клітиною здатності підтримувати певну величину мембранного потенціалу, генерувати потенціали дії і проводити їх через відростки, передавати збудження з однієї нервової клітини на іншу. Докладніше ці механізми розглядатимуться далі. Інтегративні й аналітичні здатності нервової системи багато в чому визначаються множинними контактами нервових клітин одна з одною. Зменшення кількості контактів між нейронами при деяких патологічних процесах, очевидно, також є одним із суттєвих механізмів порушення функцій нервової системи.

Важливою ланкою у патогенезі багатьох розладів діяльності нервової системи може бути порушення синтезу, виділення і розпаду медіаторів. Крім того, є численні дані відносно того, що на діяльність нервової системи, і особливо її вищих відділів, дуже впливають речовини пептидної природи (нейропептиди), які виробляються як нервовими, так і іншими клітинами і можуть виконувати медіаторні й немедіаторні функції. Найбільше вивчені опіатні системи мозку, робота яких регулюється ендорфінами й енке-фалінами. Однак у мозку людини і тварин виявлено десятки інших олігопептидів, введення яких у шлуночки мозку або безпосередньо в нервові центри може спричинити різні емоційні стани і реакції поведінки, впливати на вироблення умовних рефлексів, здатність до запам'ятовування, навчання тощо. Очевидно, в патогенезі порушення функцій нервової системи може мати значення недостатнє або надмірне утворення нейропептидів, зміна чутливості до них нервових клітин. Зокрема, на моделі епілепсії було показано, що в головному мозку хворих тварин виробляються пептиди, які можуть справляти епілептичний вплив при введенні їх іншим тваринам. Водночас були виділені речовини, які можуть пригнічувати епілептичну активність мозку.

Слід зазначити, що в патогенезі функціональних порушень центральних відділів нервової системи може мати значення поява в нервових центрах групи нейронів, які працюють з тією чи іншою мірою автономності і є джерелом надмірного збудження. Такі нейрони називаються генераторами патологічно посиленого збудження (Г. М. Крижановський). У нормі активність нейронів або нервових центрів контролюється і обмежується відповідними механізмами гальмування. При ушкодженні цих механізмів і виникає генератор патологічно посиленого збудження, який залежно від його локалізації може бути причиною чутливих, рухових і вегетативних розладів, а також порушень психічної діяльності.

### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ НЕРОВОЇ СИСТЕМИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ НЕРВОВИХ КЛІТИН І ПРОВІДНИКІВ

Найважливішими функціями нервової клітини є генерування потенціалу дії, проведення збудження через нервові волокна і передача його на іншу клітину (нервову, м'язову, залозисту). Функція нейрона забезпечується обмінними процесами, які відбуваються в ньому. Одним з призначень метаболізму в нейроні є створення асиметричного розподілу іонів на поверхні і всередині клітини, що визначає потенціал спокою і потенціал дії. В ході обмінних процесів натрієвий насос набуває енергії, потрібної для активного подолання електрохімічного градієнта на мембрані.

Це свідчить, що всі речовини і процеси, які порушують метаболізм і зменшують вироблення енергії в нервовій клітині (гіпоксемія, отруєння ціанідами, динітрофенолом, азидами та ін.), різко пригнічують збудливість нейронів.

Функція нейрона порушується і при зміні вмісту одно- і двовалентних іонів у середовищі, що його оточує. Зокрема, нервова клітина цілком втрачає здатність до збудження, якщо вмістити її в середовище, в якому немає іонів  $\text{Na}^+$ . Значний вплив на величину мембранного потенціалу нейрона мають також іони  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ . Мембранний потенціал, який визначається ступенем проникності для іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Cl}^-$  та їх концентрацією, може підтримуватися лише тоді, коли мембрана стабілізована кальцієм. Як правило, підвищення рівня кальцію у середовищі, де перебувають нервові клітини, призводить до гіперполяризації їх, а його часткове або повне видалення — до депольаризації.

Функція нервових волокон — провідників збудження може порушуватися при дистрофічних змінах мієлінової оболонки (наприклад, при дефіциті тіаміну або ціанокобаламіну), здавлюванні або охолодженні нерва, при запаленні, гіпоксії, під впливом деяких отрут і токсинів мікроорганізмів.

Як відомо, збудливість нервової тканини характеризується кривою сила — тривалість, яка відображує залежність порогової сили подразнювального струму від тривалості його впливу. У разі ушкодження нервової клітини або дегенерації нерва крива сила — тривалість значно змінюється, зокрема збільшується хронаксія.

Внаслідок дії різних патогенних факторів на нерв може розвинути особливий стан, який М. Є. Введенський назвав парабіозом. Залежно від ступеня ушкодження нервових волокон розрізняють кілька фаз парабіозу.

При вивченні явищ парабіозу в руховому нерві на нервово-м'язовому препараті видно, що в разі незначного ушкодження нерва настає момент, коли на сильне і слабе подразнення м'яз відповідає однаковими за силою тетанічними скороченнями. Це зрівняльна фаза. У міру поглиблення альтерації нерва виникає парадоксальна фаза, коли на сильне подразнення нерва м'яз відповідає слабкими скороченнями, тоді як на помірне подразнення м'яз реагує енергійніше. Нарешті, в останній фазі парабіозу — фазі гальмування ніякі подразнення нерва не можуть викликати скорочення м'яза.

Якщо внаслідок ушкодження нерва втрачається його зв'язок з тілом нейрона, нерв зазнає дегенерації. Основним механізмом, який призводить до дегенерації нервового волокна, є припинення аксоплазматичної течії і транспорту речовин аксоплазмою. Процес дегенерації, детально описаний Уоллером, полягає в тому, що вже через добу після травми нерва мієлін починає відходити від вузлів нервового волокна (перехватів Ранв'є). Потім мієлін збирається у великі краплі, які поступово розсмоктуються. Нейрофібрили піддаються фрагментації. Від нерва залишаються вузькі трубочки, утворені нейролемоцитами. Через кілька днів після початку дегенерації нерв втрачає збудливість. У різних групах волокон втрата збудливості настає в різні строки, що, очевидно, залежить від запасу речовин в аксоні. У нервових закінченнях дегенеруючого нерва зміни настають тим швидше, чим ближче до закінчення перерізаний нерв. Незабаром після перерізування нейролемоцити починають виявляти фагоцитарну активність щодо вільних нервових закінчень — їхні відростки проникають у синаптичну щілину, поступово відокремлюючи нервові закінчення від постсинаптичної мембрани і фагоцитуючи їх.

Після травми нерва настають зміни і в проксимальному відділі нейрона (первинне подразнення), ступінь яких залежить від виду та інтенсивності ушкодження, його локалізації (віддаленість від тіла нейрона), типу і віку нейрона. При пораненні периферичного нерва зміни в проксимальному відділі нейрона, як правило, мінімальні, і надалі нерв регенерує. В центральній нервовій системі нервові волокна, навпаки, дегенерує ретроградно на значному протязі і нерідко нейрон гине.

#### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ СИНАПСІВ

Синапси — це спеціалізовані контакти, через які здійснюється передача збуджувальних чи гальмівних впливів (збуджувальні і гальмівні синапси) з нейрона на нейрон або іншу клітину (наприклад, м'язову). У ссавців передача в синапсах здійснюється переважно хімічним шляхом — за допомогою медіаторів. На рис. 106 схематично показано основні структурні компоненти холінергічно-го синапсу і процеси, які відбуваються в ньому.

Процес утворення медіаторів пов'язаний із затратами енергії, яку постачають мітохондрії, що є у великій кількості в нейроні і нервових закінченнях. Отже, порушення цього процесу може бути зумовлене блокадою метаболічних процесів у мітохондріях і зниженням вмісту макроергів у нейроні (при гіпоксії, токсичних впливах тощо).

Порушення транспорту медіатора. Медіатор може синтезуватись як у тілі нейрона, так і безпосередньо в нервовому закінченні. Медіатор, що утворюється при цьому, транспортується по аксону в пресинаптичну частину. В механізмі транспорту велику роль відіграють цитоплазматичні мікротрубочки, побудовані з особливого білка тубуліну, який за своїми властивостями близький до скорочувального білка актину. Мікротрубочками в нервовому закінченні надходять медіатори, ферменти, що беруть участь в обміні медіаторів, та ін. Мікротрубочки легко розпадаються під впливом анестетиків, підвищеної температури, протеолітичних ферментів, речовин типу колхіцину, що призводить до зменшення кількості медіаторів у пресинаптичних елементах. Наприклад, гемохолін блокує транспорт ацетилхоліну в нервові закінчення, тим самим порушуючи передачу нервових впливів у холінергічних синапсах. Порушення депонування медіатора в нервових закінченнях. Медіатори зберігаються в пресинаптичних пухирцях, у яких міститься суміш молекул медіатора, АТФ і специфічних білків. Вважають, що пухирці формуються в цитоплазмі нейрона, а потім транспортуються по аксону до синапсу. Деякі речовини можуть порушувати процес депонування медіатора. Наприклад, резерпін перешкоджає накопиченню в пресинаптичних пухирцях норадреналіну і серотоніну.

Порушення секреції медіатора в синаптичну щілину. Процес виходу медіатора в синаптичну щілину може порушуватись під впливом деяких фармакологічних препаратів і токсинів. Зокрема, правцевий токсин перешкоджає виходу медіатора гальмування гліцину, ботулінічний токсин блокує викид ацетилхоліну. Очевидно, в секреції медіатора відіграє роль скорочувальний білок тубулін, який входить до складу пресинаптичної мембрани. Блокада цього білка колхіцином пригнічує виділення ацетилхоліну. На секрецію медіаторів нервовими закінченнями впливають також іони кальцію і магнію, простагландини.

Порушення взаємодії медіатора з рецептором. Є багато речовин, які впливають на зв'язок медіаторів із специфічними рецепторними білками, що локалізовані на постсинаптичній мембрані. Це переважно речовини, для яких властивий конкурентний тип дії, тобто вони легко вступають у зв'язок з рецепторами. До таких речовин належать тубокурарин, який блокує Н-холінорецептори, стрихнін, що блокує рецептори, чутливі до гліцину, та ін. Ці речовини блокують дію медіатора на ефекторну клітину.

Порушення видалення медіатора із синаптичної щілини. Для того щоб синапс функціонував нормально, медіатор після взаємодії з рецептором повинен вийти із синаптичної щілини. Існують три механізми виходу: 1) руйнування медіатора ферментами, що локалізовані на постсинаптичній мембрані; 2) зворотне захоплення медіатора нервовим закінченням; 3) дифузія медіатора із синаптичної щілини у позаклітинну рідину. Ацетилхолін, наприклад, руйнується в синаптичній щілині холінестеразою. Продукт розщеплення (холін) знову захоплюється пресинаптичним пухирцем і використовується для синтезу ацетилхоліну. Порушення цього процесу може бути зумовлене інактивацією холінестерази, наприклад, за допомогою

фосфорорганічних сполук. При цьому ацетилхолін на тривалий час зв'язується з великою кількістю холінорецепторів, виявляючи спочатку збуджувальну, а потім пригнічувальну дію.

В адренергічних синапсах припинення дії медіатора відбувається переважно за рахунок зворотного захоплення його симпатичним нервовим закінченням. У разі впливу токсичних речовин може порушуватися транспорт медіатора із синаптичної щілини в пре-синаптичні пухирці.

### ПОРУШЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ

Усі види чутливості від шкіри, м'язів, суглобів і сухожилків (соместезія) передаються в центральну нервову систему через три нейрони. Перший нейрон міститься у спинномозкових вузлах, другий — у задніх рогах спинного мозку (больова і температурна чутливість) або в тонкому і клиноподібному ядрах довгастого мозку (глибока і тактильна чутливість), третій нейрон — у таламусі, від нього аксони спрямовані до чутливих зон кори великого мозку.

Патологічні процеси і пов'язані з ними порушення чутливості можуть локалізуватись у будь-якій ділянці сенсорного шляху. При ушкодженні периферичних нервів (перерізування, запалення, авітаміноз) у відповідній зоні порушуються всі види чутливості. Втрата чутливості називається анестезією, зниження — гіпестезією, підвищення — гіперестезією. Залежно від характеру втраченої чутливості розрізняють анестезію тактильну (власне анестезію), больову (анальгезію), термічну (термоанестезію), а також втрату глибокої, або пропріоцептивної чутливості.

Якщо патологічний процес локалізується у спинному чи головному мозку, порушення чутливості залежить від того, які саме висхідні шляхи уражені.

Є дві доцентрові системи чутливості. Одна з них називається лемнісковою і містить нервові волокна великого діаметра, які проводять імпульси від про-пріорецепторів м'язів, сухожилків, суглобів і частково від шкірних рецепторів дотику й тиску (тактильних рецепторів). Волокна цієї системи входять у спинний мозок і йдуть у складі задніх стовпів у довгастий мозок. Від ядер довгастого мозку починається медіальна петля (лемнісковий шлях), яка переходить на протилежний бік і закінчується у задньобічних вентральних ядрах таламуса, нейрони яких передають добуту інформацію в соматосенсорну зону кори великого мозку.

Друга висхідна система — це спіно-таламічний (передній і боковий) цілях, який несе больову, температурну і частково тактильну чутливість. Його волокна йдуть угору у складі передніх і бічних канатиків спинного мозку і закінчуються у клітинах ядер таламуса (антеролатеральна система).

Досить характерні зміни чутливості спостерігаються при перерізуванні правої чи лівої половини спинного мозку (синдром Бро-ун-Секара): на стороні перерізування нижче від нього зникає глибока чутливість, тоді як температурна і больова зникає на протилежному боці, оскільки провідні шляхи, які належать до антеролатеральної системи, перехрещуються у спинному мозку. Тактильна чутливість частково порушена з обох боків.

Порушення лемніскової системи можливе при ушкодженні периферичних нервів (товстих мієлінових волокон), а також при різних патологічних процесах у спинному мозку (порушення кровообігу, травма, запалення). Ізольоване ушкодження задніх канатиків спинного мозку трапляється рідко, однак поряд з іншими провідними шляхами вони можуть бути ушкоджені пухлиною або під час травми.

Порушення провідності у волокнах медіальної петлі спричинює різні розлади чутливості, ступінь яких залежить від ступеня ушкодження системи. При цьому може втрачатися здатність визначати швидкість і напрям руху кінцівок. Значно порушується відчуття роздільного сприйняття дотику одночасно у двох місцях, а також здатність відчувати вібрацію і оцінювати масу піднятого предмету. Досліджуваний не може на дотик визначити форму предметів та ідентифікувати літери й числа, якщо їх написати на шкірі: він відчуває лише механічний дотик і не може точно визначити його місце і силу. Відчуття болю і температурна чутливість при цьому зберігаються.

Ушкодження зацентральної звивини кори великого мозку.

У мавп видалення зацентральної звивини спричинює розлади чутливості на протилежному боці тіла. Певною мірою характер цих розладів можна визначити на основі знань, які ми маємо, про функції лемніскової системи, пов'язавши таку операцію з лемнісковою денервацією на протилежному боці, на якому, однак, зберігаються елементи антеролатеральної системи. Розлад полягає, очевидно в тому, що втрачається м'язово-суглобова чутливість. Тварина часто перестає рухатись, залишаючись у незручній позі протягом тривалого часу. Тактильна, больова і температурна чутливість на цьому боці зберігається, хоч поріг її може підвищуватись. У людини ізольоване ушкодження зацентральної звивини спостерігається дуже рідко. Наприклад, хірурги іноді видаляють частину цієї звивини для лікування хворих на епілепсію коркового походження. В такому разі виникають вже описані розлади — втрачається відчуття положення кінцівок у просторі, здатність на дотик визначати форму предметів, їхні розміри, масу, характер поверхні (гладенька, шорстка та ін.), втрачається дискримінаційна чутливість.

## БІЛЬ

Поняття болю вміщує, по-перше, своєрідне відчуття і, по-друге, реакцію на це відчуття, яка характеризується певним емоційним забарвленням, рефлексорними змінами функцій внутрішніх органів, руховими безумовними рефlekсами і вольовими зусиллями, спрямованими на звільнення від больового фактора. Ця реакція за своїм характером близька до відчуття страждання, якого зазнає людина при існуванні загрози для її життя, і надзвичайно індивідуальна, оскільки залежить від факторів, серед яких основне значення мають місце і ступінь ураження тканин, виховання людини, емоційний стан у момент нанесення больового подразнення.

Спостереження показують, що при дії ушкоджувального фактора людина може відчувати два різновиди болю. Якщо, наприклад, гарячим сірником доторкнутися до шкіри, то спочатку виникає відчуття, подібне до уколу, — «перший» біль. Цей біль чітко локалізується і швидко затухає. Через

деякий час виникає дифузний пекучий «другий» біль, який може тривати досить довго. Такий подвійний характер болю спостерігається при ушкодженні шкіри і слизової оболонки деяких органів.

Значне місце у симптоматиці різних захворювань займає вісцеральний біль, тобто біль, який виникає у внутрішніх органах. Цей біль важко піддається локалізації, має розлитий характер, супроводжується тяжкими переживаннями, пригніченістю, зміною діяльності вегетативної нервової системи. Вісцеральний біль подібний до «другого» болю.

Дослідження, проведені переважно на людях під час оперативних втручань, показали, що не всі анатомічні утворення можуть бути джерелом больових відчуттів. Органи черевної порожнини не чутливі до звичайних хірургічних впливів (розрізування, зшивання), болісними є лише брижа і парієтальна очеревина. Однак усі внутрішні органи з непосмугованою м'язовою тканиною болісно реагують на розтяг, спазм або судорожне скорочення.

Дуже чутливі до болю артерії. Звуження артерій або раптове розширення їх спричинює гострий біль.

Тканина легень і вісцеральна плевра не чутливі до больового подразнення, дуже чутлива до цього парієтальна плевра.

Результати операцій на людях і тваринах показали, що серцевий м'яз, очевидно, не чутливий до механічної травми (укол, розріз). Якщо ж у тварини потягти одну з вінцевих артерій, виникає больова реакція. Дуже чутливий до болю перикард.

Складним є питання про те, які нервові утворення беруть участь у сприйнятті і проведенні болю. Щодо цього існують дві принципово протилежні точки зору. Згідно з однією з них, біль є специфічним, особливим відчуттям, і немає спеціальних нервових приладів, які б сприймали виключно больові подразнення. Будь-яке відчуття, що ґрунтується на подразненні тих чи інших рецепторів (температурних, тактильних та ін.), може перейти в біль, якщо сила подразнення досить велика і перевершує відому межу. З цієї точки зору больове відчуття відрізняється від інших лише кількісно — відчуття тиску, теплоти може стати больовим, якщо подразник, який спричинив його, має надмірну силу (теорія інтенсивності).

Згідно з другою точкою зору, яка нині набула великого поширення, існують спеціальні больові рецептори, спеціальні аферентні шляхи, що передають больове подразнення, і спеціальні структури в головному мозку, які переробляють больову інформацію (теорія специфічності).

Дослідження показують, що рецептори шкіри і видимої слизової оболонки, які реагують на больові стимули, належать до двох типів чутливих волокон антеролатеральної системи — тонких мієлінових Аβ зі швидкістю проведення збудження 5—50 м/с і безмієлінових С-волокон зі швидкістю проведення 0,6—2 м/с. Активність у волокнах Аβ викликає відчуття гострого колючого болю, тоді як збудження повільнопровідних С-волокон зумовлює відчуття печіння.

Питання про механізм активації больових рецепторів остаточно не з'ясоване. Деякі факти свідчать про те, що сильна деформація вільних нервових закінчень (наприклад, при стиску або розтягу тканини), значне підвищення температури шкіри (вище 45°C) або зниження її (нижче 15 °C) є адекватними стимулами для рецепторів болю, впливають на проникність їх мембрани для іонів і зумовлюють виникнення потенціалу дії.

Але припускають також, що вільні нервові закінчення, які належать до Аб або С-волокон, містять одну або кілька специфічних речовин, що виділяються під впливом ушкоджувальних факторів, взаємодіють з рецепторами зовнішньої поверхні мембрани нервових закінчень і спричиняють збудження їх. Надалі ці речовини руйнуються відповідними ферментами, які оточують нервові закінчення, і відчуття болю зникає. Вважають, що активаторами рецепторів можуть бути гістамін, серотонін, брадикінін, соматостатин, субстанція Р, простагландини, іони калію. Водночас не всі названі речовини виявлено у нервових закінченнях, однак багато які з них утворюються у тканинах при ушкодженні клітин і розвитку запалення, і з накопиченням їх пов'язують виникнення болю.

Припускають також, що ендogenous біологічно активні речовини у невеликих (підпорогових) кількостях знижують поріг реакції больових рецепторів на адекватні стимули (механічні, термічні та ін.), що є фізіологічною основою для стану підвищеної больової чутливості (гіперальгезії, гіперпатії), який супроводжує деякі патологічні процеси. У механізмах активації больових рецепторів може мати значення і підвищення концентрації іонів водню.

Питання про те, які центральні механізми беруть участь у формуванні больового відчуття і складних реакцій організму у відповідь на больову стимуляцію, вивчається. Із сучасних теорій болю найбільш розробленою і визнаною є теорія входних воріт, запропонована Melzack і Wall.

Одним з основних положень цієї теорії є те, що передача нервових імпульсів від аферентних волокон до нейронів спинного мозку, які передають сигнали у головний мозок, регулюється спі-нальним ворітним механізмом — системою нейронів драглистої речовини (substantia gelatinosa — SG). Припускається, що біль виникає при великій частоті розрядів у нейронах Т. На тілі цих нейронів закінчуються як товсті мієлінові волокна (М), що належать до лемніскової системи, так і тонкі волокна (V) антеро-латеральної системи. Крім того, колатералі тих і других волокон утворюють синаптичні зв'язки з нейронами драглистої речовини. Відростки нейронів SG, у свою чергу, утворюють аксо-аксонні си-напси на закінченнях волокон М і V і здатні гальмувати передачу імпульсів з волокон обох видів на нейрони Т. Самі нейрони SG збуджуються імпульсами, які надходять волокнами лемніскової системи, і гальмуються при активації тонких волокон (на рисунку збудливий вплив показано знаком «+», а гальмівний — знаком «—»). Отже, нейрони SG можуть відігравати роль воріт, що відкривають або закривають шлях імпульсам, якими збуджуються нейрони Т. Ворітний механізм обмежує передачу нервових імпульсів до нейронів Т при збудженні аферентних волокон



лемніскової системи («закриває ворота») і, навпаки, полегшує проходження нервових імпульсів до нейронів Т у випадках, коли зростає аферентний потік через тонкі волокна («відкриває ворота»).

Коли збудження нейронів Т перевищує критичний рівень, ім-пульсація їх призводить до збудження системи дії. В цю систему входять нервові структури, які забезпечують форми поведінки при дії больового подразника, рухові, вегетативні й ендокринні реакції і де формуються відчуття, характерні для болю.

Функцію спінального ворітного механізму контролюють різні відділи головного мозку, чиї впливи передаються нейронам спинного мозку волокнами низхідних шляхів (докладніше див. далі про антиноцицептивні системи мозку). Система центрального контролю болю активізується імпульсами, які надходять товстими волокнами лемніскової системи.

Теорія вхідних воріт дає змогу пояснити природу фантомного болю і каузалгії. Фантомний біль виникає в людей після ампутації кінцівок. Протягом тривалого часу хворий може відчувати ампутовану кінцівку і сильний, іноді нестерпний біль у ній. Під час ампутації звичайно перерізуються великі нервові стовбури з безліччю товстих нервових волокон, перериваються канали для надходження імпульсації з периферії. Нейрони спинного мозку стають менш керованими і можуть давати спалахи на різні несподівані стимули.

Каузалгія — жорстокий, нестерпний біль, який спостерігається при ушкодженні соматичного нерва. Будь-який, навіть найнезначніший вплив на хвору кінцівку спричинює різке посилення болю. Каузалгія виникає частіше внаслідок неповного перерізування нерва, коли ушкоджується більша частина товстих мієлінових волокон. При цьому збільшується потік імпульсів до нейронів задніх рогів спинного мозку — «ворота відкриваються». Отже, і при фантомному болю, і при каузалгії у спинному мозку або вище з'являється генератор патологічно посиленого збудження, утворення якого зумовлене розгальмуванням групи нейронів внаслідок порушення зовнішнього апарату контролю, який локалізований в ушкодженій структурі.

Запропонована теорія дає зміру—пояснити і той давно відомий у лікувальній практиці фактично біль помітно згасає, коли застосовувати відтяжні процедури — зігрівання, розтирання, масаж, гірчичники тощо. Всі ці прийоми посилюють імпульсацію у товстих мієлінових волокнах, а це зменшує збудження нейронів анте-ролатеральної системи.

При розвитку в деяких внутрішніх органах патологічних процесів може виникати відбитий (рефлекторний) біль. Наприклад, при захворюваннях серця виникає біль у ділянці лівої лопатки і в зоні іннервації ліктьового нерва лівої руки; в разі розтягу жовчного міхура біль локалізується між лопатками; при проходженні каменя через сечоводи біль з ділянки попереку поширюється в пахвинну ділянку. Рефлекторний біль пояснюється тим, що ушкодження внутрішніх органів зумовлює збудження, яке аферентними волокнами вегетативних нервів досягає тих самих нейронів задніх рогів спинного мозку, на яких закінчуються аферентні волокна від шкіри. Посилена аферентна

імпульсація від внутрішніх органів знижує поріг збудження так, що подразнення відповідної ділянки шкіри сприймається як біль.

Експериментальні і клінічні спостереження свідчать про те, що у формуванні больового відчуття і реакції організму на біль беруть участь багато які відділи центральної нервової системи.

Через спинний мозок реалізуються рухові й симпатичні рефлексі, там же відбувається первинна обробка больових сигналів.

Різноманітні функції з. переробки больової інформації виконує сітчастий утвір (ретиккулярна формація). До цих функцій належать: підготовка і передача больової інформації у вищі соматичні й вегетативні відділи головного мозку (таламус, гіпоталамус, лім-бічну систему, кору), полегшення захисних сегментарних рефлексів спинного мозку і стовбура мозку, залучення у рефлекторну відповідь на больові стимули вегетативної нервової системи, дихального і судинорухового центрів.

Таламус забезпечує аналіз якості больового відчуття (інтенсивність, локалізацію тощо).

Больова інформація активізує нейрогенні й нейрогуморальні структури гіпоталамуса. Це супроводжується розвитком вегетативних, ендокринних і емоційних реакцій, спрямованих на перебудову всіх систем організму в умовах дії больових стимулів. Больове подразнення, яке йде із зовнішніх покривів, а також від деяких органів при травмі, супроводжується загальним збудженням і активізацією симпатичної нервової системи — посиленням дихання, підвищенням артеріального тиску, тахікардією, гіперглікемією та ін. Активізується гіпофізарно-надниркова система, спостерігаються всі компоненти стресу. Надмірний больовий вплив може призвести до розвитку шоку. Біль, який йде з внутрішніх органів і за своїм характером подібний до «другого» болю, найчастіше супроводжується загальним пригніченням і вагусними ефектами — зниженням артеріального тиску, гіпоглікемією тощо.

Лімбічна система відіграє важливу роль у створенні емоційного забарвлення поведінки людини у відповідь на больову стимуляцію.

Мозочок, пірамідна й екстрапірамідна системи здійснюють програмування рухових компонентів реакцій поведінки при виникненні больового відчуття.

За участю кори великого мозку реалізуються свідомі компоненти поведінки під час болю.

Антиноцицептивні (анальгетичні) системи мозку. Експериментальними дослідженнями останніх років доведено, що в нервовій системі є не тільки больові центри, збудження яких призводить до формування больового відчуття, а й структури, активізація яких може змінити больову реакцію у тварин аж до її повного зникнення. Показано, наприклад, що електрична стимуляція або хімічне подразнення деяких зон центральної сірої речовини, покривки моста, мигдалеподібного тіла, гіпокампа, ядер мозочка, сітчастого утвору середнього мозку зумовлює чітку анальгезію. Відомо також, що емоції людини впливають на характер реакції-відповіді на больовий стимул: страх посилює реакцію на біль, знижує поріг больової чутливості, агресивність

і лют, навпаки, різко зменшують реакцію. Ці та інші спостереження сформували уявлення про те, що в організмі є антиноцицептивні системи, які можуть пригнічувати сприйняття болю. Є докази того, що таких систем у мозку чотири: нейронна опіатна, гормональна опіатна, нейрон-на неопіатна, гормональна неопіатна.

Нейронна опіатна система локалізована у середньому, довгастому і спинному мозку. Доведено, що центральна сіра речовина, ядра шва й сітчастий утвір містять тіла і закінчення енкефалінергичних нейронів. Частина цих нейронів посиляє свої аксони до нейронів спинного мозку. У задніх рогах спинного мозку також виявлено енкефалінергичні нейрони, які розподіляють свої закінчення на нервових провідниках чутливості. Енкефалін, що виділяється, гальмує больову передачу через синапси до нейронів спинного мозку. В експерименті показано, що ця система активізується при больовій стимуляції тварини.

Функція гормональної опіатної системи полягає в проведенні аферентної імпульсації із спинного мозку в гіпоталамус і гіпофіз з виділенням кортиколіберину, кортикотропіну і р-ліпотропіну, з якого утворюється сильний анальгезуючий поліпептид р-ендорфін. Останній, потрапивши в кровоносне русло, гальмує активність нейронів больової чутливості у спинному мозку і таламусі і збуджує нейрони центральної сірої речовини, які гальмують біль.

Нейронна неопіатна система охоплює серотонінергичні, адренергичні й дофамінергичні нейрони, які утворюють ядра у стовбурі мозку. Стимуляція найважливіших моноамінергичних структур стовбура мозку (ядер шва, блакитного місця, чорної речовини, центральної сірої речовини) зумовлює виражену анальгезію. Всі ці утвори мають прямий вихід на нейрони больової чутливості спинного мозку, і під впливом виділюваних ними серотоніну й норадреналіну відбувається істотне пригнічення рефлекторних больових реакцій.

Гормональну неопіатну систему пов'язують переважно з функцією гіпоталамуса і гіпофіза та їхнім гормоном вазопресином. Відомо, що у щурів з генетично порушеним синтезом вазопресину підвищена чутливість до больових стимулів. Введення вазопресину в кров або в шлуночки мозку спричинює у тварин стан глибокої і тривалої анальгезії. Крім того, вазопресинергичні нейрони гіпоталамуса посиляють свої аксони до різних структур головного і спинного мозку, в тому числі до нейронів драглистої речовини, і можуть впливати на функцію спінального ворітного механізму та інших анальгетичних систем. Є дані про те, що крім вазопресину антиноцицептивну дію мають також інші гормони гіпоталамо-гітіо-фізарної системи, зокрема соматостатин та деякі інші пептиди.

Усі анальгетичні системи взаємодіють одна з одною, вони забезпечують можливість керувати больовими реакціями і послаблювати їх негативні наслідки. При порушенні функції цих систем можуть виникати різні больові синдроми. Тому одним з ефективних напрямів боротьби з болем є розроблення

способів активізації ан-тиноцицептивних систем (акупунктура, навіювання, застосування фармакологічних засобів тощо).

Значення болю для організму. Біль так часто виникає у повсякденному житті людини, що ввійшов у її свідомість як неминучий супутник існування. Однак слід пам'ятати про те, що це явище не фізіологічне, а патологічне. Біль спричинюється різними факторами, єдиною загальною властивістю яких є здатність ушкоджувати тканини організму. Як і будь-який патологічний процес, біль суперечливий за своїм змістом і має, з одного боку, захисно-пристосувальне, а з другого — патологічне значення. Залежно від характеру болю, причини, часу і місця його виникнення можуть переважати або захисні, або власне патологічні елементи. Значення захисних властивостей болю величезне для життя людини і тварин: він є сигналом небезпеки, інформує про розвиток патологічного процесу. Однак, відігравши роль інформатора, біль надалі сам стає компонентом патологічного процесу, іноді дуже грізним.

### ПОРУШЕННЯ РУХОВОЇ ФУНКЦІЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Скорочення скелетних м'язів, а також їхній тонус пов'язані із збудженням а-мотонейронів, що містяться в спинному мозку. Сила скорочення м'яза та його тонус залежать від кількості збуджених мотонейронів і частоти їх розрядів. Мотонейрони збуджуються передусім завдяки імпульсації, яка надходить до них безпосередньо від аферентних чутливих нейронів. Цей механізм лежить в основі всіх спінальних рефлексів. Крім того, функція мотонейронів регулюється численними імпульсами, що надходять до них через провідні шляхи спинного мозку від різних відділів мозкового стовбура, мозочка, базальних ядер і кори великого мозку, які здійснюють контроль рухових реакцій в організмі.

Очевидно, ці регулюючі імпульси впливають або безпосередньо на а-мотонейрони, підвищуючи або знижуючи збудливість їх, або опосередковано через систему Реншоу та фузімоторну систему.

Система Реншоу — це клітини, які виявляють гальмівний вплив на мото-нейрони. Активізуючись імпульсами, які надходять безпосередньо від а-мотонейронів, клітини Реншоу контролюють ритмічність їхньої роботи, виділяючи медіатор гальмування гліцин.

Фузімоторна система — це у'-мотонейрони, аксони яких ідуть до м'язових веретен. Збудження у'-мотонейронів призводить до скорочення веретен, що су4проводжується збільшенням у них частоти імпульсації, яка через аферентні во-локна досягає а-мотонейронів. Наслідком цього є збудження а-мотонейронів і підвищення тонусу відповідних м'язів.

Рухові розлади виникають як при ушкодженні зазначених відділів центральної нервової системи, так і порушенні проведення імпульсів руховими нервами і передавання імпульсів з нерва на м'яз.

Найпоширенішою формою рухових порушень є параліч (втрата рухів) і парез (ослаблення рухів). Параліч м'язів однієї половини тіла називається геміплегією, обох верхніх або нижніх кінцівок — параплегією, усіх кінцівок — тетраплегією. Залежно від патогенезу паралічу тонус уражених м'язів може бути або втрачений —

в'ялий параліч, або підвищений — спастичний параліч. Крім того, розрізняють параліч периферичний і центральний (внаслідок ураження відповідно периферичних або центральних рухових нейронів).

Рухові розлади внаслідок патології кінцевої пластинки і рухових нервів. Нервово-м'язове сполучення являє собою холінергічний синапс. У ньому можуть виникати усі патологічні процеси, розглянуті раніше (див. с. 581).

Одним з найбільш відомих прикладів порушення нервово-м'язової передачі в умовах патології є міастенія. Якщо хворого на міастенію попросити кілька разів підряд стиснути руку в кулак, йому вдасться це зробити тільки перший раз. З кожною наступною спробою сила скорочень швидко зменшується. Така м'язова слабкість стосується багатьох скелетних м'язів хворого, в тому числі мімічних, окорухових, ковтальних та ін. Електроміографічне дослідження показало, що при повторних рухах у таких хворих порушується нервово-м'язова передача. Введення антихолінестеразних засобів певною мірою усуває ці порушення. Етіологія захворювання невідома.

Для пояснення причин міастенії були висунуті різні гіпотези. Одні дослідники припускали, що у крові таких хворих накопичуються курареподібні речовини, інші вбачали причину в надмірному накопиченні холінестерази в ділянці кінцевих пластинок, у порушенні синтезу або виділення ацетилхоліну. Дослідження останніх років показали, що в сироватці крові хворих на міастенію досить часто виявляються антитіла проти ацетилхолінових рецепторів.

Блокада нервово-м'язового проведення може виникати за рахунок сполучення антитіл з рецепторами. Видалення вилючкової залози в таких випадках приводило до поліпшення стану хворих.

При ушкодженні рухових нервів розвивається параліч м'язів, які іннервуються цими нервами (периферичного типу), зникають усі рефлекси, м'язи атонічні (в'ялий параліч) і з часом атрофуються. В експерименті такий тип рухових розладів звичайно можна спостерігати після перерізування передніх корінців спинномозкових нервів або периферичного нерва.

Особливим є рефлексорний параліч, зумовлений тим, що при ушкодженні чутливого нерва імпульси, які йдуть від нього, можуть пригнічувати мотонейрони відповідного м'яза.

Рухові розлади внаслідок порушення функцій спинного мозку. В експерименті порушення функцій спинного мозку можна відтворити його перерізуванням. У хребетних це спричинює різке зменшення рефлексорної активності, пов'язаної з нервовими центрами, що розміщені нижче місця перерізування, — спінальний шок. Тривалість і тяжкість цього стану в різних тварин різні, однак вони тим більші, чим вище стоїть тварина за своїм розвитком. У жаби відновлення рухових рефлексів спостерігається вже через 5 хв, у собаки і кішки — частково через кілька годин, а для повного відновлення потрібні тижні. Найбільш чіткі явища спінального шоку в

людини й мавпи. Так, у мавпи після перерізування спинного мозку колінний рефлекс негативний протягом доби і більше, тоді як у кроля — лише 15 хв.

Картина шоку залежить від рівня перерізування. Якщо мозковий стовбур перерізаний вище довгастого мозку, дихання зберігається і артеріальний тиск майже не знижується. Перерізування стовбура нижче довгастого мозку призводить до повного припинення дихання і різкого зниження тиску крові, оскільки в такому разі життєво важливі центри повністю відокремлюються від ефektor-них органів. Перерізування спинного мозку на рівні п'ятого шийного сегмента не порушує дихання. Це пояснюється тим, що й дихальний центр, і ядра, що іннервують дихальні м'язи, залишаються вище місця перерізування, однак не втрачають зв'язку з ними, підтримуючи його через діафрагмальні нерви.

Спінальний шок не є простим наслідком травми, оскільки після відновлення рефлексорних функцій повторне перерізування нижче попереднього не спричинює шоку. Існують різні припущення стосовно патогенезу спінального шоку. Одні дослідники вважають, що шок виникає внаслідок випадіння збуджувального впливу з боку вищих нервових центрів на активність нейронів спинного мозку. На думку інших, перерізування усуває пригнічувальний вплив вищих рухових центрів на спінальне гальмування.

Через деякий час після зникнення явищ спінального шоку рефлексорна діяльність різко посилюється. В людини при перериванні спинного мозку всі спінальні рефлекси внаслідок іррадіації збудження у спинному мозку втрачають нормальну обмеженість і локалізацію.

Рухові розлади при порушенні функцій стовбурної частини головного мозку. Для вивчення рухових розладів, пов'язаних з порушенням функцій різних структур головного мозку, які здійснюють вищий руховий контроль, найчастіше перерізають мозок на різних його рівнях.

Після перерізування мозку між нижніми і верхніми горбиками покришки середнього мозку спостерігається різке підвищення тону розгинальних м'язів — децеребраційна ригідність. Щоб зігнути кінцівку в суглобі, потрібно докласти значних зусиль. На певній стадії згинання опір раптово слабне — це реакція подовження. Якщо після реакції подовження трохи розігнути кінцівку, опір зги-, натшю відновлюється — реакція вкорочення. Механізм розвитку децеребраційної ригідності полягає в різкому посиленні імпульсації мотонейронами. Підвищення тону м'язів має рефлексорне походження: при перерізуванні задніх канатиків спинного мозку тону м'язів відповідної кінцівки зникає. У децереброваної тварини, поряд із збільшенням тону, спостерігається зниження фазних рефлексів на розтяг, про що свідчить посилення сухожилково-вих рефлексів.

Патогенез децеребраційної ригідності складний. Сьогодні відомо, що і тонічні, і фазні рефлекси регулюються сітчастим утвором, у якому є дві різні за своєю функцією зони. Одна з них, більша, займає ділянку від гіпоталамуса до довгастого мозку. Подразнення нейронів цієї зони призводить до ослаблення впливу на рефлекси спинного мозку, посилює скорочення

скелетних м'язів, зумовлені подразненням кори великого мозку, що, очевидно, пояснюється пригніченням гальмівних імпульсів клітин Реншоу. Друга зона займає лише передньомедіальну частину довгастого мозку. Збудження нейронів цієї зони спричинює гальмування спинномозкових рефлексів і зниження м'язового тону. Імпульси з цієї зони активізуюче впливають на клітини Реншоу і, крім того, безпосередньо знижують активність мотонейронів. Функція нейронів цієї зони підтримується імпульсацією від мозочка, а також від кори великого мозку через екстрапірамідні шляхи. Оскільки у децереброваної тварини ці шляхи перерізані і активність гальмівних нейронів сітчастого утвору знижена, переважає вплив першої зони з різким підвищенням тону м'язів. Активність першої зони підтримується аферентною імпульсацією від чутливих нейронів спинного і вестибулярних ядер довгастого мозку. Ці ядра відіграють важливу роль у підтриманні м'язового тону, і при руйнуванні їх у піддослідної тварини децеребраційна ригідність м'язів на відповідному боці різко слабне.

Рухові розлади внаслідок порушення функцій мозочка. Мозочок є високоорганізованим центром, який виявляє регулюючий вплив на функцію м'язів. До нього стікається потік імпульсів від рецепторів м'язів, суглобів, сухожилків і шкіри, а також від органів зору, слуху і рівноваги. Від ядер мозочка нервові волокна йдуть до гіпоталамуса, червоного ядра середнього мозку, вестибулярних ядер і сітчастого утвору мозкового стовбура. Цими шляхами мозочок впливає на рухові центри, починаючи з кори великого мозку і кінчаючи спинномозковими мотонейронами. Мозочок коригує рухові реакції організму, забезпечуючи точність їх, що особливо яскраво виявляється при мимовільних рухах. Основна його функція — погоджувати фазні й тонічні компоненти рухового акту.

При ураженні мозочка в людини або видаленні його в експериментальних тварин виникає низка характерних рухових порушень. У перші дні після видалення мозочка різко підвищується тонус м'язів, особливо розгинальних. Потім, однак, тонус, як правило, різко слабне і розвивається атонія. Через тривалий час атонія може замінитися знову гіпертонією. Отже, в цьому випадку йдеться про порушення м'язового тону, що, очевидно, пов'язане з відсутністю регулюючого впливу мозочка, зокрема його передньої частки, на у-мотонейрони спинного мозку.

У тварин, позбавлених мозочка, м'язи не здатні до тетанічного скорочення. Це виявляється у постійному дрижанні і хитанні тулуба та кінцівок тварини (астазія). Механізм цього порушення полягає в тому, що, коли немає мозочка, не відбувається гальмування пропріоцептивних рефлексів і кожне м'язове скорочення збуджує пропріоцептори, що викликає новий рефлекс.

У таких тварин порушується і координація рухів (атаксія). Рухи втрачають плавність (асинергія), стають хиткими, незграбними, дуже сильними, розмашистими, що свідчить про розлад взаємозв'язку між силою, швидкістю і напрямом руху (дисметрія). Розвиток атаксії і дисметрії пов'язаний з порушенням регулюючого впливу мозочка на активність

нейронів кори великого мозку. При цьому змінюється характер імпульсів, які кора посиляє корково-спинномозковими шляхами, внаслідок чого корковий механізм мимовільних рухів не може привести їхній об'єм до потрібного. Одним з характерних симптомів порушення функції мозочка є сповільненість мимовільних рухів спочатку і різке посилення їх під кінець.

При видаленні клаптиково-вузликової частки мозочка у мавп порушується рівновага. В лежачому положенні у тварини не виявляються ніякі порушення. Однак сидіти вона може, лише притулившись до стіни, а стояти зовсім нездатна (абазія). Спінальні рефлекси, рефлекси положення тіла і мимовільні рухи при цьому не порушуються.

Нарешті, характерним симптомом, який виникає після видалення мозочка, є астенія (надзвичайно легка стомлюваність).

Рухові розлади внаслідок порушення функцій пірамідних (корково-ядерних і корково-спинномозкових) та екстрапірамідних шляхів. Як відомо, пірамідним шляхом імпульси надходять від великих пірамідних клітин кори великого мозку до мотонейронів спинного мозку. В експерименті для того, щоб звільнити мотонейрони від впливів пірамідних клітин, роблять одно- або двостороннє перерізування пірамідних шляхів. Легше робити таке ізольоване перерізування у стовбурі мозку на рівні трапецієподібних тіл. При цьому, по-перше, у тварини втрачаються або значно порушуються постановочні і стрибкові рефлекси; по-друге, порушуються деякі фазні рухи (дряпання, удари лапою тощо). Одностороннє перерізування пірамідного шляху у мавп показує, що тварина дуже рідко і начебто неохоче користується кінцівкою, яка втратила зв'язок з пірамідною системою. Уражена кінцівка починає рухатися лише після сильного збудження і виконує прості, стереотипні рухи (ходіння, лазіння тощо). Порушуються тонкі рухи пальців, тварина не в змозі взяти предмет. Знижується тонус м'язів в уражених кінцівках. Порушення фазних рухів поряд з гіпотонією м'язів свідчить про зниження збудливості мотонейронів спинного мозку. Після двостороннього перерізування пірамідних шляхів для виконання мимовільних рухів може служити тільки екстрапірамідна система. При цьому спостерігається гіпотонія м'язів як кінцівок, так і тулуба: змінюється постава, випинається живіт. Через кілька тижнів рухові реакції у мавпи відновлюються, однак усі рухи вона виконує дуже неохоче.

Екстрапірамідні шляхи закінчуються на базальних ядрах кори великого мозку (які складаються з двох основних частин — смугастого тіла і блідої кулі), червоному ядрі, чорній речовині, клітинах сітчастого утвору і, очевидно, на інших субкортикальних структурах. Від них' імпульси численними нервовими шляхами передаються мотонейронам довгастого і спинного мозку. Відсутність симптомів гальмування після перерізування пірамідних шляхів дає змогу припустити, що всі гальмівні впливи кори великого мозку на мотонейрони спинного мозку здійснюються через екстрапіра-мідну систему. Ці впливи поширюються як на фазні, так і на тонічні рефлекси.

Однією з функцій блідої кулі є гальмування ядер екстрапіра-мідної системи, що лежать нижче, зокрема червоного ядра середнього мозку. У разі



ушкодження блідої кулі значно підвищується тонус скелетних м'язів, що пояснюється звільненням червоного ядра від гальмівних впливів блідої кулі. Оскільки через бліду кулю проходять рефлекторні дуги, які зумовлюють допоміжні рухи, що супроводжують руховий акт, то при її ураженні розвивається гіпокінезія — рухи стають скованими, незграбними, одноманітними, зникає активність мімічних м'язів.

Смугасте тіло посиляє еферентні імпульси переважно до блідої кулі, регулюючи і частково гальмуючи її функції. Цим, мабуть, пояснюється те, що при його ураженні виникають явища, протилежні тим, які спостерігаються при ураженні блідої кулі. Виникає гіперкінезія — посилення допоміжних рухів при складному руховому акті. Крім того, може виникнути атетоз і хорея. Атетоз характеризується повільними червоподібними рухами, переважно верхніх кінцівок, особливо пальців. При цьому у скороченні одночасно беруть участь м'язи агоністи й антагоністи. Для хореї характерними є швидкі розмахисті неритмічні рухи кінцівок, голови і тулуба.

Чорна речовина бере участь у регуляції пластичного тонуусу і має значення при виконанні дрібних рухів пальців рук, які вимагають великої точності і тонкої регуляції тонуусу. При ушкодженні чорної речовини м'язовий тонус підвищується, однак важко сказати, яку роль у цьому відіграє сама речовина, оскільки порушується її зв'язок із сітчастим утвором і червоним ядром.

Порушення функції чорної речовини лежить в основі паркінсонізму, який характеризується підвищенням м'язового тонуусу і постійним тремором кінцівок і тулуба. Припускають, що при паркінсонізмі порушується рівновага між чорною речовиною і блідою кулею. Руйнування шляхів, які проводять імпульси від блідої кулі, усуває підвищення тонуусу м'язів і тремор при цьому захворюванні.

Рухові розлади внаслідок порушення функцій кори великого мозку. В експерименті ізольоване ушкодження чутливо-рухової ділянки кори, а також повна декортикація тварин призводять до двох основних наслідків: порушення диференційованих рухів і підвищення тонуусу м'язів.

Дуже важливою є проблема відновлення рухових функцій у тварин з видаленими ділянками рухових зон кори. Після видалення всієї кори великого мозку собака або кішка дуже швидко відновлює здатність прямо стояти, бігати, хоч деякі порушення (відсутність стрибкового і постановочного рефлексів) залишаються назавжди. Двостороннє видалення ділянок рухових зон кори у мавп робить їх нездатними підніматись, стояти і навіть їсти, вони безпорадно лежать на боці.

З порушенням функцій кори великого мозку пов'язаний ще один тип рухових розладів — судороги, які спостерігаються при епілепсії.

У тонічній фазі епілептичного припадку ноги хворого різко розігнуті, а руки зігнуті. Ригідність при цьому частково нагадує деце-ребраційну. Потім настає клонічна фаза, яка виражається у чергуванні мимовільних, переривчастих скорочень м'язів кінцівок з розслабленням їх. Як з'ясувалося, в основі епілептичного припадку лежить надмірна синхронізація розрядів у

нейронах кори. Електроенцефалограма, зроблена під час судорожного припадку, складається з пікових розрядів великої амплітуди, які ритмічно йдуть один за одним і дуже поширені в корі (рис. 108). Така патологічна синхронізація втягує в посилену активність безліч нейронів, внаслідок чого вони припиняють виконувати звичайні для них диференційовані функції.

Причиною судорожних припадків може бути пухлина або рубцеві зміни, які локалізуються в руховій або чутливій ділянці кори. У деяких випадках у патологічній синхронізації розрядів бере участь таламус. Відомо, що неспецифічні ядра таламуса в нормі синхронізують розряди клітин кори великого мозку, що й зумовлює характерний ритм електроенцефалограми. Очевидно, підвищена активність цих ядер, пов'язана з виникненням у них генераторів патологічно посиленого збудження, може супроводжуватись розрядами в корі.

В експерименті судорожні розряди можуть бути зумовлені фармакологічними засобами, які діють безпосередньо на поверхню кори. Наприклад, стрихнін викликає серії розрядів великої амплітуди, які свідчать про те, що в їх генерації синхронно беруть участь багато клітин. Судорожну активність можна спричинити також, подразнюючи кору сильним електричним струмом.

Механізм запуску серії судорожних розрядів у корі не встановлений. Вважають, що критичним моментом у виникненні епілептичного розряду є стійка деполяризація апікальних дендритів. Це зумовлює проходження струму через інші клітини і появу ритмічних розрядів.

#### НЕРВОВА ТРОФІКА І ДИСТРОФІЧНИЙ ПРОЦЕС

Під нервовою трофікою розуміють таку дію нервів на тканину, яка зумовлює зміни обміну речовин у ній відповідно до потреб у кожний даний момент. Це означає, що трофічна дія нервів тісно пов'язана з іншими функціями їх (чутливою, руховою, секреторною) і разом з ними забезпечує оптимальну функцію кожного органа.

Перші докази того, що нерви мають трофічну функцію, дістав ще в 1824 р. французький учений Мажанді. В експериментах з перерізуванням трійчастого нерва у кролів він виявив утворення виразок у зоні чутливої денервації (око, губа) (рис. 109). Згодом модель нейрогенної виразки багаторазово відтворювалась, і не лише в зоні розміщення гілок трійчастого нерва. Трофічні розлади виникають у будь-якому органі, якщо порушується його іннервація втручанням на нервах (аферентних, еферентних, вегетативних) або нервових центрах. Медична практика свідчить також про те, що ушкодження нервів (травма запалення) загрожує виникненням виразки або іншими розладами (набряк, ерозія, некроз) у відповідній зоні.

#### БІОХІМІЧНІ, СТРУКТУРНІ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ДЕНЕРВОВАНИХ ТКАНИНАХ

Досвід показує, що патогенні впливи на периферичний нерв завжди призводять до змін обміну речовин (вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо) у відповідному органі. Ці зміни мають не лише кількісний, а і якісний характер. Наприклад, міозин в денервованому м'язі втрачає АТФ-

азні властивості, а глікоген за своєю структурою стає простішим, елементарнішим. Спостерігається перебудова ферментативних процесів, наприклад ізоферментний спектр лактатдегідрогенази (ЛДГ) змінюється у бік переважання ЛДГ<sub>4</sub> та ЛДГ<sub>5</sub>, тобто тих молекулярних форм ферментів, які адаптовані до анаеробних умов. Знижується активність ферменту сукцинатдегідрогенази. Загальна тенденція метаболізму полягає в тому, що він набуває ембріонального характеру, тобто в ньому починають переважати гліколітичні процеси над окисними. Послаблюється потужність циклу Кребса, зменшується вихід ма-кроергів, знижується енергетичний потенціал.

У тканинах при порушенні іннервації виникають істотні морфологічні зміни. Якщо йдеться про рогівку, шкіру або слизову оболонку, то тут послідовно розвиваються всі стадії запалення. Усунення інфекції, травмуючого фактора, висихання не запобігає процесові, хоч і сповільнює його розвиток. В підсумку утворюється виразка, яка не має тенденції до загоювання. Дослідження тонкої структури показало зміни органодів, зокрема зменшення кількості мітохондрій, посвітління їхнього матриксу. Очевидно, з цим пов'язане порушення окисного фосфорування і  $\text{Ca}^{2+}$ -акумулюючої здатності мітохондрій, а одночасно і енергетичних можливостей клітини. В денервованих тканинах знижується мітотична активність.

Стосовно функціональних розладів наслідки денервації залежать від виду тканини. Наприклад, скелетний м'яз при денервації втрачає свою головну функцію — здатність скорочуватися. Серцевий м'яз скорочується навіть при перерізуванні всіх екстракардіальних нервів. Слинна залоза секретуватиме слину, однак характер слини не залежатиме від виду їжі.

Денервована тканина реагує на багато які гуморальні фактори інакше, ніж нормальна. Йдеться насамперед про медіатори нервової системи. В. Кеннон (1937) установив, що скелетні м'язи, позбавлені в одному випадку симпатичних нервів, а в другому — хо-лінергічних, реагують відповідно на адреналін і ацетилхолін сильніше, ніж у нормі. Так було відкрито закон денервації — підвищеної чутливості денервованих структур. Зокрема, це пов'язано з тим, що холінорецептори, які в нормі зосереджені лише в ділянці нервово-м'язових синапсів, після денервації з'являються на всій поверхні мембрани міоцита. Незвичайність відповіді денервованих структур полягає не лише в її посиленні, а й в перекрученні, коли, наприклад, замість розслаблення м'язів судин відбувається скорочення їх, що може серйозно позначитися на стані судин, кровообігу тканин тощо.

Важливим є питання, чи існують спеціальні трофічні нерви. Свого часу Мажанді припускав, що поряд з чутливими, руховими й секреторними нервами є ще особливі трофічні, які регулюють живлення тканини.

Пізніше І. П. Павлов (1883) в експерименті на тваринах серед нервів, які йдуть до серця, знайшов таку гілочку, яка, не впливаючи на кровообіг, підвищувала силу серцевих скорочень. Цей нерв він назвав посилюючим і визнав його суто трофічним. Повну і гармонійну іннервацію органа, на думку І. П. Павлова, можна забезпечити трьома видами нервів: функціональними,

судиноруховими (що регулюють надходження поживних речовин) і трофічними (що визначають остаточну утилізацію цих речовин).

У принципі такої самої думки був і Л. А. Орбелі, який разом з О. Г. Гінецинським у 1924 р. показав, що ізольований (без кровообігу) м'яз жаби, дуже стомлений тривалим подразненням рухо вого нерва, знову починає скорочуватися, якщо почати стимулювання симпатичного нерва. Трофічна функція симпатичного нерва — це вплив на метаболізм, підготовка органа до дії і адаптація його до майбутньої роботи, яка здійснюється завдяки руховому нерву.

Викладене вище, однак, не дає підстав твердити, що трофічні (симпатичні) нерви не виявляють іншої дії на тканину або що руховий нерв не впливає на обмін речовин. О. Д. Сперанський (1935) вважав, що всі нерви впливають на метаболізм, не трофічних нервів немає, «нерв тільки через те і функціональний, що він трофічний».

#### МЕХАНІЗМИ ТРОФІЧНОГО ВПЛИВУ НЕРВІВ

Стосовно трофічного впливу нервів існують дві точки зору. Одні дослідники вважають, що трофіка не є самостійною функцією нервової системи. Нервовий імпульс, приводячи в дію орган (наприклад, м'яз), одночасно змінює обмін речовин у клітині за схемою: медіатор — активація вторинних посередників — активація ферментів. Інші вважають, що трофіку не можна звести до імпульсної (медіаторної) дії нерва. Нові дослідження показали, що у нерва є ще й інша функція — неімпульсна, яка забезпечується течією аксоплазми як в один, так в другий бік. Це потрібно для живлення аксонів. Однак виявилось, що речовини, які переміщуються по відростках нейронів, проникають через синапси і опиняються в клітинах, що іннервуються (м'язових та ін.). Крім того, ці речовини специфічно діють на ефекторну клітину. Дослід показав, що коли нерв, який живить червоний м'яз, після хірургічного втручання в росте в білий м'яз, то в ньому відбувається радикальна зміна метаболізму, він переходить з гліколітичного на окисний шлях обміну речовин.

Отже, трофічна дія нервової системи складається з двох елементів — імпульсного й неімпульсного. Останній пов'язаний з «речовинами трофіки», природа яких з'ясовується.

Патогенез нейрогенної дистрофії. Аналізуючи процес, слід керуватись тим, що трофічна функція здійснюється за принципом рефлексу і треба оцінити значення кожної ланки рефлексу, його «внесок» у механізм розвитку дистрофічного процесу. Чутливий нерв, очевидно, відіграє в цьому особливу роль, оскільки, по-перше, переривається передача інформації в нервовий центр із зони денервації; по-друге, ушкоджений чутливий нерв є джерелом патологічної інформації, в тому числі больової; по-третє, з нього виходять центрифугальні впливи на тканину. Доведено, зокрема, що через чутливі нерви з аксоплазми в тканину надходить речовина Р, яка порушує метаболізм і мікроциркуляцію.

Про значення нервових центрів у розвитку дистрофії свідчать досліді О. Д. Сперанського з вибіркоvim ушкодженням центрів гіпоталамуса. Наслідком цього є утворення трофічних виразок у різних органах на периферії.

Роль еферентних нервів у дистрофії полягає в тому, що припиняється або перекручується їхня функція (рухова, секреторна). Припиняються імпульсна активність, синтез медіаторів (адреналіну, серотоніну, ацетилхоліну тощо), порушується аксональний транспорт «речовин трофіки». У процес втягується геном, порушується синтез ферментів, зменшується вихід макроергів, обмін набуває більш примітивного характеру. Змінюються транспортні функції мембран клітин. Орган з порушеною іннервацією може стати джерелом аутоантигенів. Процес ускладнюється тим, що до суто нейротрофічних змін приєднуються порушення крово- і лім-фообігу (мікроциркуляція) з розвитком гіпоксії.

Отже, нейрогенна дистрофія — це складний, багатофакторний процес, який починається з того, що нервова система перестає керувати обміном речовин у тканинах, а вслід за цим виникають складні порушення метаболізму, структури і функції.

#### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Як відомо, вегетативна нервова система складається з двох частин — симпатичної і парасимпатичної. Симпатичні нерви починаються у вузлах, розміщених уздовж хребтового стовпа. До клітин вузлів підходять волокна від нейронів, розміщених у грудних і поперекових сегментах спинного мозку. Центри парасимпатичної частини вегетативної нервової системи містяться у мозковому стовбурі і в крижовій частині спинного мозку. Нерви, що відходять від них, йдуть до внутрішніх органів і утворюють синапси на вузлах, що містяться поблизу або всередині цих органів.

Більшість органів іннервується і симпатичними, і парасимпатичними нервами, які протилежно впливають на них.

У центрах вегетативної нервової системи підтримується постійний рівень активності, тому внутрішні органи безперервно дістають від них гальмівні або збуджувальні імпульси. Якщо орган з будь-якої причини позбавляється іннервації, наприклад симпатичної, всі функціональні зміни в ньому визначаються переважним впливом парасимпатичних нервів. При парасимпатичній денервації спостерігається протилежне.

В експерименті для порушення вегетативної іннервації того чи іншого органа перерізають відповідні симпатичні й парасимпатичні нерви або видаляють вузли. Крім того, знизити активність будь-якої частини вегетативної нервової системи або на деякий час повністю припинити її можна за допомогою фармакологічних засобів— антихолінергічних (холінолітичних), антиадренергічних (симатолітичних).

Є також метод «імунологічної екстирпації» симпатичної частини вегетативної нервової системи. У мишей у слинних залозах виробляється речовина білкової природи, яка стимулює ріст клітин симпатичних нервів. При імунізації цією речовиною іншої тварини можна одержати сироватку, що містить антитіла проти цієї речовини. Якщо таку сироватку ввести

новонародженим тваринам, вузли симпатичного стовбура припиняють розвиватись і піддаються дегенерації. У цих тварин зникають усі периферичні прояви активності симпатичної частини вегетативної нервової системи, вони мляві й апатичні, в умовах, що потребують напруження організму (перегрівання, охолодження, крововтрата), виявляють меншу витривалість. У них порушується система терморегуляції, і для підтримання температури тіла на нормальному рівні потрібно підвищити температуру навколишнього середовища. Система кровообігу при цьому втрачає властивість пристосовуватися до змін у потребі організму в кисні у відповідь на підвищення фізичного навантаження. У таких тварин знижується резистентність до гіпоксії та інших станів, що в умовах стресу може призвести до загибелі.

Дуги вегетативних рефлексів замикаються у спинному, довгас-. тому і середньому мозку. Ушкодження цих відділів центральної нервової системи може призвести до порушень функцій внутрішніх органів. Наприклад, при спінальному шоку (див. с. 593) крім рухових розладів спостерігається різке зниження артеріального тиску, порушення терморегуляції, потовиділення, рефлексорних актів дефекації й сечовипускання.

При ураженні спинного мозку на рівні останнього шийного і двох верхніх грудних сегментів спостерігається звуження зіниці (міоз), очної щілини і западання очного яблука (енофтальм).

При патологічних процесах у довгастому мозку уражуються нервові центри, які збуджують слезовиділення, секрецію слинних і підшлункової залоз та залоз шлунка, зумовлюють скорочення жовчного міхура, шлунка і тонкої кишки. Уражуються також дихальний і судиноруховий центри.

Вегетативна нервова система підпорядкована вищим центрам, розміщеним у сітчастому утворі, гіпоталамусі, таламусі і корі великого мозку. Вони інтегрують взаємовідношення різних частин самої вегетативної нервової системи, а також зв'язки між вегетативною, соматичною й ендокринною системами.

Із 48 ядер і центрів, які містяться в сітчастому утворі стовбура мозку, більшість беруть участь у регуляції кровообігу, дихання, травлення, екскреції та інших функцій. Поряд із соматичними елементами сітчастого утвору вони забезпечують вегетативний компонент для всіх видів соматичної діяльності організму. Прояви порушення функцій сітчастого утвору різноманітні і можуть стосуватись розладу діяльності серця, тону судин, дихання, функцій травного каналу тощо.

При подразненні гіпоталамуса спостерігаються вегетативні ефекти, близькі до виявлених при стимуляції парасимпатичних і симпатичних нервів. З урахуванням цього в ньому виділяють дві зони. Подразнення однієї з них — динамогенної, яка охоплює задню, латеральну і частину проміжної ділянки гіпоталамуса, спричинює тахікардію, підвищення артеріального тиску, мідріаз, екзофтальм, пілоерекцію, припинення перистальтики кишок, гіперглікемію та інші ефекти симпатичної нервової системи. Подразнення

другої зони — трофогенної, до якої входять передзорові ядра і передня гіпоталамічна ділянка, зумовлює протилежні реакції, характерні для збудження парасимпатичних нервів.

На функції гіпоталамуса значно впливають розміщені вище відділи центральної нервової системи. Після видалення їх вегетативні реакції зберігаються, однак втрачаються ступінь їхньої активності і тонка диференціація контролю.

Структури лімбічної системи зумовлюють вегетативні ефекти, які проявляються в органах дихання, травлення, кровообігу, системі регуляції величини зіниць, терморегуляції. Вегетативні ефекти спричинюються переважно збуджувальними, ніж гальмівними впливами на ці структури.

Мозочок також бере участь у контролі функцій вегетативної нервової системи. Подразнення мозочка спричинює переважно ефекти симпатичної нервової системи — підвищення артеріального тиску, розширення зіниць, відновлення скорочувальної здатності стомлених м'язів. Після видалення мозочка порушується регуляція кровообігу, функцій травного каналу.

Кора великого мозку істотно впливає на регуляцію вегетативних функцій. Топографічна близькість вегетативних і соматичних центрів на рівні як чутливої, так і рухової зон кори зумовлює одночасну інтеграцію в ній вегетативних і соматичних функцій. При електричному подразненні моторної і премоторної ділянок спостерігаються зміни в регуляції дихання, кровообігу, потовиділення, діяльності сальних залоз, рухової функції травного каналу, сечового міхура.

### **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЕМОЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ТА ПОРУШЕНЬ ЇХ**

Факти, які мають принципове значення для розуміння ролі емоцій в організації поведінки вищих тварин, добуті експериментальним шляхом. Насамперед ідеться про метод подразнення електричним струмом через вживлені в різні відділи головного мозку електроди. Інформативною виявилася також методика самоподразнення, суть якої в тому, що електроди, вживлені в мозок, вмикаються самою піддослідною твариною. Встановлено, що в мозку є центри, подразнення яких викликає задоволення, оскільки тварина намагається багато разів подразнювати мозок, іноді до виснаження. Але є і такі центри, які тварина уникає подразнювати,— центри «незадоволення», або точки «покарання». Ці дані свідчать про наявність тісного зв'язку емоційних реакцій з діяльністю певних структур головного мозку, насамперед гіпоталамуса, лімбічної системи і кори великого мозку (зокрема, лобної частки).

Експериментальне ушкодження або подразнення різних утворів лімбічної системи, гіпоталамуса або нової кори призводить до порушення таких найважливіших реакцій поведінки, як статеві, травні, захисні, і пов'язаних з ними емоційних станів.

Значні емоційні порушення спостерігаються при ушкодженні гіпоталамуса, яке призводить у самців і самок до втрати статевої активності,

порушення травної реакції у поведінці. Кішки після ушкодження передньої ділянки гіпоталамуса перетворюються на диких тварин, схильних до реакцій розлюченості і страху. В разі ушкодження обох латеральних ділянок гіпоталамуса емоційні реакції слабнуть, тварини стають млявими.

У людини при пухлинах гіпоталамуса виділяють дві групи емоційних розладів. Перша група — це розлади, пов'язані з ураженням заднього ядра, що характеризуються млявістю, зниженням ініціативи, втратою інтересу до всього, що оточує; друга група — це розлади, які виникають при ураженні передньої ділянки гіпоталамуса і супроводжуються збудженням, ейфорією, сексуальною розгальмованістю.

Різні емоційні розлади виникають при ушкодженні лімбічної системи. Після двостороннього видалення вискових часток, у тому числі гіпокампа та мигдалеподібного тіла, в поведінці тварин виявляються характерні зміни (синдром Клювера-Бьюсі). Зокрема, у мавп спостерігається виражена гіперфагія, гіперсексуальність і глибокі зміни в поведінці, пов'язані із втратою реакцій агресії і страху. Руйнування мигдалеподібного тіла призводить до змін внутрішньогрупових відносин у мавп. Самці, які раніше панували в групі, переходять у підпорядковане становище. Є також численні дані про перетворення диких тварин у ручних після руйнування мигдалеподібного тіла. Електричне подразнення цього утвору і гіпокампа, навпаки, викликає лютість у тварин.

Руйнування центральних і медіальних ядер мигдалеподібного тіла призводить до розладу регуляції травних поведінкових реакцій — тварина повністю перестає приймати корм. Подразнення різних відділів гіпокампа призводить як до підвищення, так і до зниження травних реакцій.

У щурів ушкодження ділянки, яка відповідає поясній звивині, зумовлює порушення поведінки, пов'язаної з материнством, — самки перестають доглядати новонароджених і не оберігають їх від небезпеки.

При патології лімбічної системи порушуються й інші функції нервової системи. У нормі емоційні механізми беруть участь у концентрації уваги, сприяють тому, що мислення зосереджується на розв'язанні завдань доти, доки не буде досягнуто задоволення потреб. Ураження поясної звивини та порушення її зв'язку з корою лобної частки спричиняють у тварин порушення уваги, внаслідок чого вони часто відвертають увагу на інше. Крім того, утруднюються процеси навчання, що свідчить про розлад механізмів пам'яті. Грубі порушення пам'яті на поточні події у людей виникають після двостороннього видалення гіпокампа і мигдалеподібного тіла.

Важливу роль у формуванні емоційних реакцій відіграє кора лобних часток великого мозку. Про це свідчать результати спостережень над людьми, яким за певними показаннями перерізували білу речовину мозку в ділянці лобних часток (лейкотомія). У таких людей почуття втрачають свіжість, силу й гостроту. Ці люди стають добродушними, вони безтурботні, всім задоволені, ні до чого не прагнуть, ні про що не турбуються, не відчувають мук совісті, не мають відчуттів страху, печалі або смутку, не можуть виявляти співчуття, симпатію або антипатію,



відчувати ненависть, втрачають здатність до творчості. Зникають вищі емоції, і всією поведінкою хворих керує принцип «задоволення — незадоволення». Нервові і соматичні порушення при емоційному стресі. Неврози. Емоції завжди супроводжуються вегетативними й-ендокринними реакціями. Це пояснюється тим, що будь-яке емоційне збудження пов'язане передусім з гіпоталамусом. Як відомо, гіпоталамус — це, по-перше, вищий вегетативний центр, який організує всі вегетативні компоненти емоцій (зміну артеріального тиску, частоти скорочень серця, функцій органів травлення та ін.), а по-друге, самостійно і через гіпофіз керує багатьма ендокринними залозами, що й зумовлює виникнення ендокринного компонента емоцій (викид кортикотропіну, соматотропіну, статевих гормонів, кортикостероїдів та ін.). Суть цих реакцій полягає в тому, щоб підготувати організм до майбутньої м'язової роботи, пов'язаної з добуванням корму, втечею від ворога тощо.

У нормі всі емоційні реакції мають певний ступінь виявів, завжди адекватний життєвій ситуації, в якій перебуває організм. Процеси збудження в емоційних центрах характеризуються певною силою і тривалістю. Вони контролюються і своєчасно пригнічуються відповідними гальмівними структурами. Якщо з якихось причин настає надмірне збудження емоційних центрів, що називається емоційним стресом, може виникнути стійке порушення функцій центральної нервової системи, яке клінічно виявляється у вигляді неврозу.

Експериментальні прийоми відтворення емоційного стресу і неврозу були розроблені в лабораторії І. П. Павлова. їхня суть полягає у тому, щоб створити важкі умови для діяльності головного мозку, за яких відбувається перенапруження процесів гальмування і збудження у нервових центрах. Перенапруження процесу збудження досягають застосуванням надсильних подразників (світлових, звукових, больових тощо), одночасним застосуванням багатьох сильних подразників, тривалим впливом сильних подразників, застосуванням незвичайних подразників.

Різке посилення процесів збудження спостерігається і при моделюванні неврозу відчаю, коли тварина в процесі експерименту позбавляється можливості уникнути повторних ударів електричного струму.

Перенапруження гальмівного процесу досягається виробленням дуже тонких і складних диференціювань, застосуванням великої кількості диференціювань в одному стереотипі. Сюди треба віднести і модель неврозу очікування, коли тварина піддається больовим впливам (наприклад, удари струму) через різні інтервали часу.

Класичним прийомом відтворення неврозу у тварин є часта і раптова зміна збудження емоційних центрів, одним з варіантів якого є раптова подача електричного струму в годівницю в момент підкріплення травного рефлексу. При багаторазовому повторенні такої ситуації виснажуються гальмівні процеси, які виключають роботу травного центру в момент дії больового подразника, що призводить до стійкого некерованого збудження захисного центру і порушення функцій центральної нервової системи.

У тварин можна викликати невроз, якщо помістити їх в умови одночасного впливу трьох факторів, які часто трапляються і в житті людини: 1) великого обсягу інформації, яка підлягає обробці і засвоєнню (в тому числі прийняття рішень); 2) постійного дефіциту часу, відведеного на таку роботу мозку; 3) високого рівня мотивації в досягненні позитивного результату.

Дуже часто причиною розвитку емоційного стресу є конфліктна ситуація, за якої людина або тварина під впливом різних обмежувальних факторів не може задовольнити своїх головних біологічних і соціальних потреб. Наприклад, виражений емоційний стрес можна відтворити, стимулюючи емоціогенні центри в умовах іммобілізації при обмеженні часу на задоволення потреб та ін. В конфліктній ситуації, особливо тривалій або такій, що часто повторюється, наростає емоційне напруження, яке внаслідок недостатності процесів гальмування може перейти у стійке збудження певних нервових центрів.

Більшість патогенних факторів, які впливають на нервову систему, ушкоджують насамперед функції тих її структур, які відповідають за процеси гальмування. Тому голодування, інтоксикація, інфекція, гіпоксія, іонізуюче випромінювання, травма головного мозку, ендокринні розлади сприяють розвитку неврозу.

Невроз виявляється різними соматичними розладами. Функціонування некерованого осередку в центральній нервовій системі через вегетативну нервову систему і гіпоталамо-гіпофізарний апарат призводить до порушення діяльності внутрішніх органів і ендокринних залоз, формування стійкої артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, виразкового ураження травного каналу, цукрового діабету, тиреотоксикозу, порушення менструального циклу тощо.

Емоційний стрес може призвести до порушень функцій центральної нервової системи, характер яких залежить від типу нервової системи, способу відтворення емоційного стресу, функції ендокринних органів та інших факторів. Дослідження показали, що такі порушення в експериментальних тварин перебігають з переважанням або процесів збудження, або процесів гальмування. У першому випадку характерними є рухове збудження, агресивна поведінка, втрата раніше виробленого диференціювання і здатності виробляти нове. Ці розлади спостерігаються переважно у тварин із сильним типом нервової системи.

У тварин із слабким типом нервової системи дуже швидко виснажуються процеси збудження і розвивається гальмування. Тварини стають млявими, малорухливими. У них згасають умовні рефлекси, а в деяких випадках зникають безумовні – тварини не приймають корму та ін.

У людини при неврозі порушується емоційна сфера. Спостерігається емоційна нестійкість, швидка зміна настрою, іноді тривалі періоди пригніченого стану. Можуть виникати і незвичайні, неадекватні емоційні стани у вигляді фобії (страху) та ін. Часто порушується пам'ять, здатність до

концентрації уваги, сон. Можуть спостерігатись різні рухові розлади (заїкуватість, гіперкінези та ін.).