федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Утверждаю

Проректор по учебной, воспитательной работе и молодёжной политике д.м.н., доцент И.А. Соловьева

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

по дисциплине **Патология**

для подготовки обучающихся по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре (все специальности)

Красноярск

2023

**Практическое занятие №1**

**Тема:** Динамика раневого процесса (фазы развития); патогенез раневого процесса, его ранние и поздние осложнения; этиология и патогенез инфекционного процесса; периоды течения инфекции; механизмы защиты организма.

**Разновидность занятия:** комбинированное.

**Методы обучения:** объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

**Значение темы** (актуальность изучаемой проблемы): особенности клинического течения раневого и инфекционного процессов могут навести врача на мысль о вероятном наличии у пациента наследственной патологии (заболевания иммунной системы, соединительной ткани, свертывающей системы крови, обмена веществ). С другой стороны, известные наследственные заболевания в анамнезе позволяют спрогнозировать неблагоприятное течение раневого и инфекционного процессов и соответствующим образом дополнить лечение.

**Формируемые компетенции:** УК-1, УК-2, УК-3, ПК-1, ПК-5, ПК-6.

**Место проведения и оснащение практического занятия:** Аудитория № 6 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

**Структура содержания темы** (хронокарта практического занятия)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| п/п | Этапы практического занятия | Продолжительность (мин.) | Содержание этапа и оснащенность |
| 1 | Организация занятия | 5.00 | Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся |
| 2 | Формулировка темы и целей | 10.00 | Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия |
| 3 | Контроль исходного уровня знаний и умений | 20.00 | Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос |
| 4 | Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия | 30.00 | Изложение основных положений темы |
| 5 | Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль) | 180.00 | Выполнение практического задания |
| 6 | Итоговый контроль знаний (письменно или устно) | 20.00 | Тесты по теме, ситуационные задачи |
| 7 | Задание на дом (на следующее занятие) | 5.00 | Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме |
|  | ВСЕГО | 270 |  |

**Аннотация** (краткое содержание темы):

* Патофизиология раневого процесса
* Патофизиология инфекционного процесса
* Связь наследственной патологии с особенностями патогенеза повреждения клеток и тканей
* Связь наследственной патологии с особенностями патогенеза инфекционного процесса

**Содержание темы**

**Инфекционный процесс**─ типовой патологический процесс, возникающийпод воздействием микроорганизмов, направленный на восстановление гомеостаза и установление равновесия с окружающей средой.

**Выделяют следующие формы инфекционных процессов:**

1. Сепсис – тяжелая генерализованная форма инфекционного процесса.

2. Бактериемия, вирусемия – наличие в крови бактерий или вирусов без признаков размножения.

3. Микст-инфекция – инфекционный процесс, вызванный одновременно двумя и более возбудителями.

4. Реинфекция – повторное (после выздоровления пациента) возникновение инфекционного процесса, вызванное тем же микроорганизмом.

5. Суперинфекция – повторное инфицирование организма тем же возбудителем до выздоровления.

6. Вторичная инфекция – инфекционный процесс, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) инфекции, вызванной другим микроорганизмом.

Инфекционное заболевание возникает не при каждом попадании патогенного микроорганизма в организм человека. Для реализации инфекционного процесса необходимо соблюдение ряда условий.

**Условия необходимые для реализации инфекционного процесса:**

1. Достаточная доза микроорганизмов (инфицирующая доза возбудителей) – минимальное количество микробных клеток, способных вызвать инфекционный процесс;

2. Естественный путь проникновения – входные ворота инфекции различные для раневых, респираторных, кишечных, урогенитальных инфекций с различными механизмами заражения (кожа, дыхательные пути, ЖКТ, мочеполовые инфекции);

3. Характеристики возбудителя, его болезнетворные свойства, способность преодолевать защитные механизмы хозяина;

4. Состояние организма хозяина (наследственность-гетерогенность человеческой популяции по восприимчивости к инфекции, пол, возраст, состояние иммунной, нервной и эндокринных систем, образ жизни, природные и социальные условия жизни).

**Категории инфекционных агентов**

В качестве инфекционных агенов рассматриваются следующие категории возбудителей:

1.**Прионы.** Прионы состоят из аномальных форм животного белка — прионных белков. Прионные белки обнаруживают в нейронах, но заболевание возникает, когда прионные белки претерпевают конформационные изменения, обусловливающие устойчивость прионных белков к протеазам. Данные инфекционные агенты вызывают инфекционные губчатые энцефалопатии, включающие болезнь куру, ассоциированную с каннибализмом, болезнь Крейтцфельда-Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (больше известную как коровье бешенство) и вариантную болезнь Крейтцфельда-Якоба, передающуюся человеку, возможно, от животных, больных губчатой энцефалопатией крупного рогатого скота.

2.**Вирусы.**Вирусы являются внутриклеточными облигатными паразитами, репликация которых зависит от метаболических механизмов клетки организма-хозяина. Вирусы состоят из нуклеиновых кислот (генома), окруженных оболочкой из белков (капсидом), иногда заключенной в липидную мембрану. В основе классификации вирусов лежат следующие их характеристики: тип нуклеиновой кислоты, входящей в состав генома (ДНК, РНК или обе нуклеиновые кислоты), форма капсида (икосаэдрическая или спиралевидная), наличие или отсутствие липидной оболочки, тип репликации, тропность к определенному типу клеток или вид вызываемой патологии.

Вирусы ассоциируются со значительным количеством инфекций человека. Многие вирусы вызывают транзиторные болезни (например, острые респираторные вирусные инфекции, грипп). Другие вирусы не элиминируются из организма-хозяина и персистируют в клетках годами. Часть из них продолжает при этом размножаться (например, вирус гепатита B), некоторые находятся в нереплицируемой форме (латентная инфекция) с возможностью реактивации. Например, вирус ветряной оспы *Varicella Zoster* (VZV) проникает в спинальные ганглии и находится там долгое время латентно, периодически активируясь в форме опоясывающего герпеса, болезненного кожного заболевания. Некоторые вирусы вовлечены в процессы трансформации клеток организма в доброкачественные или злокачественные опухоли.

3. **Бактерии.** В основе классификации бактерий лежит тип окрашивания по Граму (грамположительные или грамотрицательные), форма (шарообразные обозначают как кокки, палочковидные – как бациллы), зависимость от кислорода (аэробные или анаэробные). Многие бактерии имеют жгутики – длинные извитые филаментные структуры, выступающие над поверхностью клетки и обеспечивающие движение бактерий. Многие бактерии в человеческом теле существуют вне клеток, в то же время другие могут жить и реплицироваться как внутри, так и вне клеток организма-хозяина (факультативные внутриклеточные бактерии), а некоторые могут существовать только внутри клеток (облигатные внутриклеточные бактерии).

4.**Грибы.** Грибы являются эукариотами, обладающими мощной хитинсодержащей клеточной стенкой и эргостерилсодержащей клеточной мембраной. Грибы, имеющие тропность к поверхностным слоям человеческой кожи, называют *дерматофитами,* а инфекции обычно обозначают термином *дерматомикоз* с указанием пораженной части тела (например, дерматомикоз стоп, или «стопа спортсмена дерматомикоз волосистой части головы). Некоторые глубокие грибковые инфекции ограничены определенной географической областью.  В противоположность этому условно-патогенные грибы (например, родов *Candida, Aspergillus, Мисог* и *Cryptococcus)* распространены повсеместно, колонизируя людей и окружающую среду. У пациентов с иммунодефицитом оппортунистическая грибковая инфекция может вызвать серьезные, угрожающие жизни инфекции, характеризующиеся некрозом тканей, кровотечениями, окклюзией сосудов с минимальным воспалительным ответом или полным его отсутствием.

5.**Простейшие.** Паразитические простейшие — одноклеточные эукариоты, которые являются главной причиной заболеваний и смерти в развивающихся странах. Простейшие могут размножаться внутриклеточно в самых разных типах клеток (например, плазмодии — в эритроцитах, лейшмании — в макрофагах) или внеклеточно в мочеполовом пути, кишечнике или крови. *Т. Vaginalis* — жгутиковые паразитические простейшие, передающиеся половым путем и колонизирующие влагалище и мужскую уретру. Наиболее распространенные кишечные простейшие, *Е. histolytica и G. lamhlia*, имеют две формы: (1) подвижные трофозоиты, которые могут поражать стенки клеток кишечника и проникать внутрь; (2) неподвижные цисты, устойчивые к кислой среде желудка и вызывающие инфицирование организма.

6.**Гельминты.** Паразитические черви являются высокоорганизованными многоклеточными организмами, имеющими сложный жизненный цикл. Большинство проходит в своем развитии половое размножение в окончательном (дефинитивном) организме-хозяине и бесполую шизогонию (множественное деление) в промежуточном организме-хозяине, или переносчике. В зависимости от вида паразита человек может быть инфицирован взрослой формой червя (например, *L. lumbricoides*), незрелой формой (например, *Т. canis*) или бесполой личиночной формой (например, *Echinococcus sp*.). Как только взрослые черви поселяются в организме человека, они не размножаются, а продуцируют большое количество яиц, которые обычно человек выделяет со стулом. Тяжесть заболевания находится в прямо пропорциональной зависимости от количества паразитов, находящихся в организме (например, 10 анкилостом вызывают легкие проявления заболевания, в то время как 1000 анкилостом приводят к тяжелой анемии, потребляя 100 мл крови ежедневно).

7.**Эктопаразиты.** Эктопаразиты представлены насекомыми (вшами, клопами, блохами) и паукообразными (клещами, пауками), которые паразитируют на коже или в ней. Членистоногие могут вызывать заболевание, непосредственно повреждая, организм-хозяин или перенося инфекционные агенты. Некоторые членистоногие вызывают зуд и экскориацию (например, вши, паразитирующие на волосяном покрове человека, вызывают педикулез, а клещи, которые прогрызают ходы в роговом слое кожи, — чесотку). В месте укуса может обнаруживаться смешанный инфильтрат из лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов.

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ДИССЕМИНАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ**

**Входные ворота инфекций**

Микробы могут проникать в организм при вдыхании, фекально-оральным путем, при сексуальном контакте, укусах насекомых или животных либо инъекциях. Первой защитой от микробной инвазии являются неповрежденная кожа и слизистые оболочки, которые представляют собой физический барьер и продуцируют антимикробные вещества.

**1.** **Кожа.** Человеческая кожа обычно заселена разнообразными бактериями и грибами, в т.ч. потенциальными оппортунистическими агентами, такими как *S. epidermidis* и *С. albicans.* Обычно кожа является эффективным барьером, но некоторые типы грибов (дерматофиты) могут поражать роговой слой эпидермиса, волосы и ногти, а отдельные микроорганизмы способны преодолеть интактный кожный барьер. Например, личинки шистосом, промежуточным организмом-хозяином для которых является пресноводная улитка, пенетрируют кожу посредством коллагеназ, эластаз и других ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Однако большинство микроорганизмов проникают через различные повреждения кожи, включая поверхностные царапины (грибы), порезы (стафилококки), ожоги *(Р. aeruginosa),* диабетические и трофические язвы на ногах, вызванные венозной недостаточностью (разные микроорганизмы). Применение внутривенных катетеров у госпитализированных пациентов ассоциируется с развитием местных или системных инфекций. Через нестерильные иглы пациент может получить инфицированную кровь и вместе с ней вирусный гепатит B, вирусный гепатит C, или ВИЧ. Некоторые возбудители инфекций проникают через кожу при укусе насекомого или животного.

**2. Желудочно-кишечный тракт.** Большинство кишечных патогенов попадают в организм с пищей и водой, загрязненными фекалиями. Кислая среда желудка — важный фактор защиты ЖКТ от многих кишечных патогенов. Здоровые добровольцы не инфицировались холерой, пока количество *V. cholerae* не достигало 1011 вибрионов, в то время как у добровольцев, получивших одновременно бикарбонат натрия и *V. cholerae,* восприимчивость к холере возрастала в 10 000 раз.

Другие виды естественной защиты ЖКТ:

1. слой вязкой слизи, покрывающий кишечный эпителий;
2. литические панкреатические ферменты и детергенты желчи;
3. дефензины (антимикробные пептиды слизи);

нормальная флора;

4) секреция IgA. Антитела IgA продуцируются плазматическими клетками MALT. Эти лимфоидные скопления покрыты монослоем эпителиальных клеток, названных М-клетками. М-клетки играют важную роль в транспорте антигенов в MALT и связывании, и поглощении большого числа инфекционных агентов, включая полиовирусы, энтеропатогенные *Е. coli*, *V. cholerae, S. typhi и S. flexneri.*

**3. Дыхательная система.** Глубина, на которую эти частицы могут проникнуть в дыхательные пути, обратно пропорциональна их размеру. Крупные частицы задерживаются реснитчатым эпителием, выстилающим носовую полость и верхние дыхательные пути. Вдыхаемые микроорганизмы оседают на слизи, секретируемой бокаловидными клетками эпителия, и с помощью ресничек эпителия слизистой оболочки переносятся на заднюю стенку глотки, где проглатываются и разрушаются. Частицы меньше 5 мкм проходят непосредственно в альвеолы, где фагоцитируются альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, привлеченными в легкие цитокинами. Микроорганизмы, попадающие в дыхательные пути здорового человека, выработали специальные механизмы, позволяющие им преодолеть мукоцилиарный барьер и уклониться от разрушения альвеолярными макрофагами. Некоторые патогены успешно преодолевают эту защиту, прикрепляясь к эпителиальным клеткам глотки и нижних отделов дыхательных путей. Например, вирус гриппа продуцирует белок гемагглю- тинин, который связывает вирус с сиаловой кислотой на поверхности эпителиальных клеток. Такое взаимодействие провоцирует поглощение вируса клеткой организма-хозяина, а затем внутри этой клетки происходит репликация вируса. Однако сиаловая кислота в этой ситуации уже является препятствием выходу новообразованных вирусных частиц из клеток. Тогда вирусы гриппа вырабатывают поверхностный белок — нейроаминидазу, которая расщепляет сиаловую кислоту и позволяет вирусам покидать клетки организма-хозяина. Нейроаминидаза также снижает вязкость слизи и облегчает передвижение вирусов в пределах дыхательных путей.

**4. Мочеполовая система.**

Попадание инфекционных агентов в мочевыводящие пути практически всегда идет восходящим путем через уретру. Регулярное прохождение мочи предотвращает внедрение микроорганизмов в слизистую оболочку уретры. Моча в мочевом пузыре в норме стерильна, а в случаях поражения мочевого пузыря патогены прикрепляются к эпителиальным клеткам (например, *N. gonorrhoeae, Е. coli*). Анатомия играет важную роль при инфицировании. Женщины в 10 раз больше подвержены инфекциям мочевыводящих путей по сравнению с мужчинами, т.к. длина уретры у женщин всего 5 см (у мужчин 20 см). Рефлюкс и/или обструкция мочевыводящих путей могут нарушить нормальное функционирование системы и повысить вероятность инфекций мочевыводящих путей. При ретроградном распространении инфекции (от мочевого пузыря к почкам) может развиться острый или хронический пиелонефрит. Влагалище женщины защищено от патогенов, начиная с пубертатного периода и заканчивая менопаузой низким значением pH вследствие катаболизма гликогена нормального эпителия лактобактериями. Однако антибиотикотерапия может привести к смерти лактобактерий, в результате влагалище становится восприимчивым к инфекции. Возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ВПЧ, ВИЧ, Т. pallidum), обладают специальными механизмами прикрепления к слизистой оболочке влагалища или шейки матки либо способны проникать в клетки слизистой оболочки через микротравмы, происходящие при половом контакте.

**Распространение и диссеминация микроорганизмов**

Некоторые микроорганизмы размножаются локально, в месте проникновения инфекции, в то время как другие пенетрируют эпителиальный барьер и распространяются по всему организму через кровь, лимфу или нервные волокна **(рис.1).** Патогены, вызывающие поверхностные инфекции, остаются в просвете полого органа (например, *V. cholerae*) или прикрепляются исключительно к поверхностному эпителию, как папилломавирус и дерматофиты. Различные патогенные бактерии, грибы и гельминты инвазивны за счет их подвижности или способности секретировать литические ферменты (например, стрептококки и стафилококки секретируют гиалуронидазу, которая разрушает ВКМ между клетками организма-хозяина). Распространение инфекции вначале идет в направлении от тканей с наименьшим сопротивлением к областям, дренируемым лимфатическими сосудами. Например, стафилококковая инфекция может распространяться от локального абсцесса или фурункула по направлению к регионарным лимфоузлам. В некоторых случаях это приводит к развитию бактериемии и поражению отдаленных органов (сердца, печени, мозга, почек, костей). Микроорганизмы могут переноситься кровью в свободном виде или внутри клеток крови. Очаги инфекции, вызванные гематогенным распространением возбудителя, называют вторичными очагами. Они бывают одиночными, т.е. солитарными, и крупными (солитарный абсцесс и туберкулома) либо множественными и маленькими (например, милиарный туберкулез и кандидозные микроабсцессы в различных тканях). Массивная инвазия бактерий или их экзотоксинов в кровоток может быстро привести к летальному исходу даже у ранее здоровых людей. Важным путем передачи является также трансплацентарный. При проникновении микроорганизмов через шейку матки или при прохождении их через плацентарный барьер возможно серьезное поражение плода. Бактериальный или микоплазменный плацентит может вызвать преждевременные роды или привести к мертворождению.

**Факторы патогенности**

Патогенность – видовой признак (присущий представителям) одного и того же вида возбудителя).

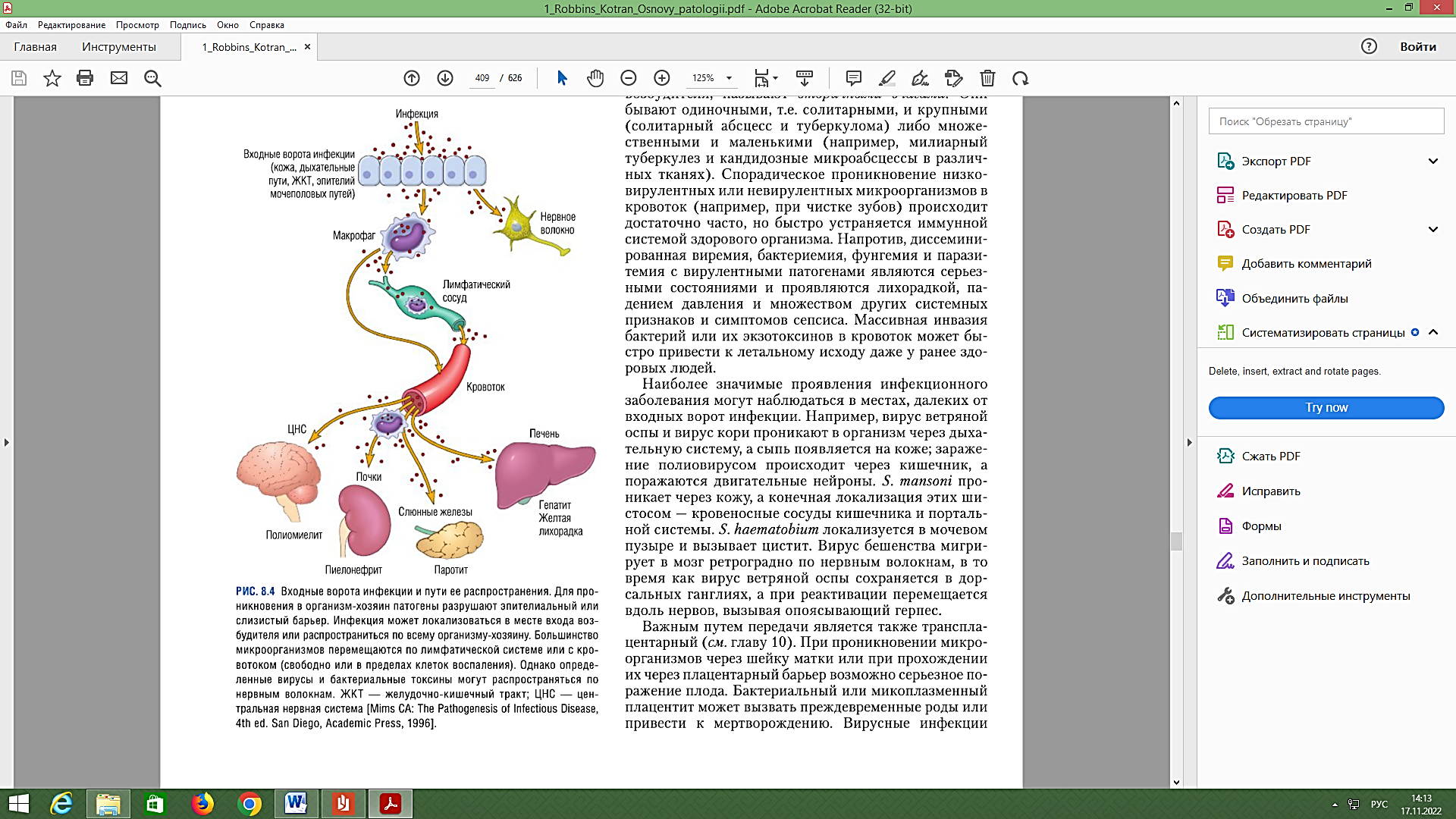
Патогенность обеспечивает:

1) Проникновение микроорганизма в макроорганизм.

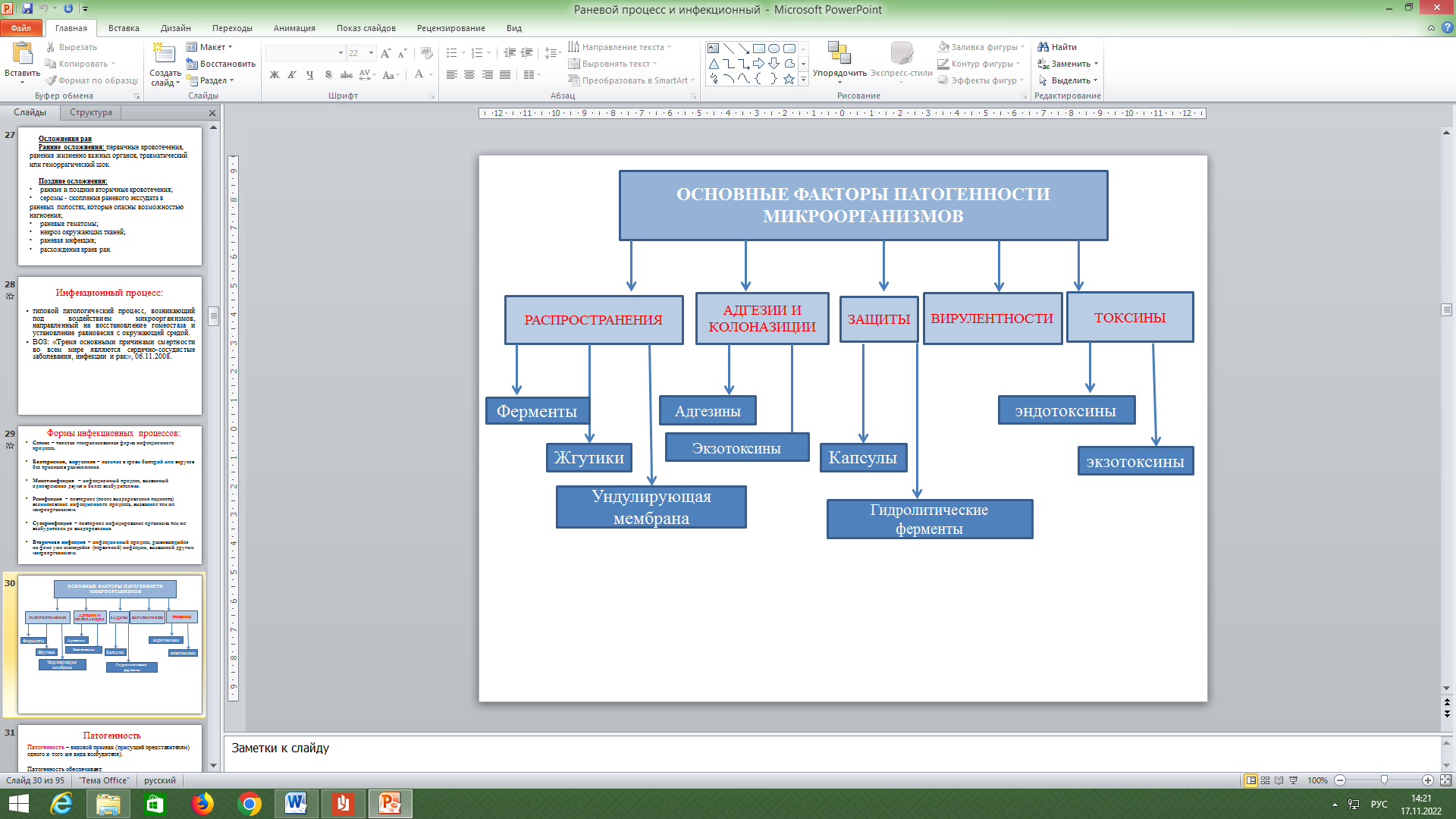
2) Размножение в нём.

3) Размножение определенной болезни с патогенезом характерным для определенной болезни.

Основные факторы патогенности представлены на **рис.2.**



**Рис.1.** Входные ворота инфекции и пути её распространения. Для проникновения в организм хозяина патогены разрушают эпителиальный или слизистый барьер. Инфекция может локализоваться в месте входа возбудителя или распространиться по всему организму-хозяина. Большинство микроорганизмов перемещаются по лимфатической системе или с кровотоком. Однако определенные вирусы и бактериальные токсины могут распространяться по нервным волокнам. [Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. Diego, Academic Press, 1996].



**Рис.2**. Основные факторы патогенности микроорганизмов.

К факторам патогенности можно отнести:

I. Факторы адгезивности

* капсульный полипептид, обуславливающий адгезию на чувствительных клетках-энтероцитах кишечника или эпителиоцитах дыхательного тракта и обладающий выраженной антифагоцитарной активностью.
* протективный АГ - он обеспечивает взаимодействие с мембранами клеток организма человека и животных.

II. Факторы инвазивности

* поверхностные структуры+лецитиназа+протеазы=проникновение вглубь кожи и слизистых.

III. Факторы агрессивности

* капсула-защищает микробные клетки.

Существует три механизма развития инфекции и повреждения тканей инфекционными агентами:

* контакт с клеткой или проникновение в нее, ведущее к смерти клетки;
* продукция токсинов, дистанционно уничтожающих клетки, продукция ферментов и веществ, повреждающих ткани, или разрушение сосудов и развитие ишемического некроза;
* стимуляция иммунного ответа, направленного против патогенов, но в то же время повреждающего собственные ткани организма.

**Механизмы вирусного повреждения**

Вирусы способны повреждать клетки организма - хозяина, проникая в них и осуществляя репликацию. Предрасположенность вирусов к инфицированию определенных типов тканей называют тропизмом, и он определяется несколькими факторами:

1) экспрессией вирусных рецепторов на клетках организма-хозяина;

2) наличием у клеток факторов транскрипции, которые распознаются вирусными энхансерами и промоторами;

3) анатомическими барьерами;

4) местной температурой, pH, иммунной защитой.

Главным определяющим фактором тропизма является наличие вирусных рецепторов на клетках организма-хозяина. Вирусы обладают специфическими поверхностными белками, которые связываются с определенными поверхностными белками клеток. Многие вирусы используют нормальные клеточные рецепторы для входа в клетки организма-хозяина. Например, гликопротеин gpl20 ВИЧ связывается с рецептором CD4+ на Т-лимфоцитах и с хемокиновыми рецепторами CXCR4 (главным образом на Т-лимфоцитах) и CCR5 (в основном на макрофагах). Как только вирусы проникают в клетку, они могут ее повредить или привести к её гибели несколькими путями:

1) *прямыми цитопатическими эффектами.* Некоторые вирусы приводят к гибели клеток, нарушая синтез макромолекул (например, ДНК, РНК или белков клеток организма-хозяина), продуцируя литические ферменты и токсичные белки или индуцируя апоптоз. Например, полиовирус инактивирует поверхностный белок, необходимый для трансляции мРНК клетки организма - хозяина. HSV продуцирует белки, которые ингибируют синтез клеточной ДНК и мРНК, а также другие белки, разрушающие ДНК. Некоторые вирусы могут стимулировать апоптоз с помощью продукции проапоптозных белков (например, белка vpr ВИЧ). Кроме того, репликация вируса может служить триггером апоптоза через внутренние клеточные механизмы, такие как перекручивание эндоплазматической сети в течение сборки вируса, которое может активировать протеазы, опосредующие апоптоз (каспазы);

2) *антивирусным иммунным ответом.* Вирусные белки на поверхности клетки организма-хозяина распознает его иммунная система, и лимфоциты атакуют инфицированные клетки. Важную роль в защите организма от вирусных инфекций играют цитотоксические Т-лимфоциты, но они также могут быть причиной повреждения тканей организма-хозяина. Лимфоцитарный хориоменингит у мышей, вызванный вирусной инфекцией, является экспериментальной моделью заболевания, ассоциированного с иммунным ответом организма-хозяина. Острая печеночная недостаточность при гепатите В может быть усилена деструкцией гепатоцитов, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами (естественная реакция для элиминации инфекции);

3) *трансформацией инфицированных клеток в доброкачественные или злокачественные опухоли.* Различные онкогенные вирусы могут стимулировать клеточный рост и активировать разные механизмы, включающие экспрессию вирус-опосредованных онкогенов, антиапоптозные пути или инсерции мутагенеза, при которых функционирование генов организма-хозяина изменено посредством встраивания.

**Расстройства функций внутренних органов при**

**развитии инфекционного процесса**

*Нервная система*

Микробная инвазия, особенно массированная, является причиной неспецифических ответов, а именно развитием стресс-реакции, активации механизмов резистентности. При значительной интоксикации наблюдается активация ЦНС, которая сменяется её угнетением в дальнейшем.

*Реакции системы иммунобиологического надзора, развивающиеся при инфекционном процессе*

Выделяют 2 основны вида нарушений, затрагивающих систему иммунобиологического надзора: реакции гиперчувствительности и реакции иммунной аутоагрессии.

**Реакции гиперувствительности.** Наиболее часто наблюдаются реакции гиперчувствительности 3 типа (по Джеллу и Кумбсу). Иммунокомплексные реакции возникают при массированном высвобождении Аг в результате гибели микроорганизмов в уже сенсибилизированном организме хозяина. Клинические проявления в значительной мере определяются местом фиксации иммунных комплексов (с развитием васкулитов, артритов, нефритов, иридоциклитов, энцефалитов).

**Реакции иммунной аутоагрессии.** Причинами подобных нарушений сановятся: модификация под влиянием микробных факторов антигенов организма, сходства антигенов хозяина и микроорганизма, интеграция вирусной ДНК в геном хозяина.

**Иммунодефициты.** При развитии инфекционного процесса наличием иммунодефицита носит транзиторный характер.Исключения составляют заболевания, при которых вирус массировано, поражает клетки иммунной системы, блокируя формирование иммунного ответа (ВИЧ - инфекция). При хронических инфекциях возможно снижение эффективности механизмов местного иммунитета (например, при кишечных инфекциях) или иммунной системы в целом (например, при малярии).

*Сердечно-сосудистая система.*

В качестве причин, которые приводят к развитию нарушений в сердечно-сосудистой системе выделяют: воздействие микробных токсинов на организм, дисбаланс ионного и водного обменов, изменение реологических свойств крови.

*Система внешнего дыхания*

Причинами нарушений в системе внешнего дыхания являются подавление токсинами активности нейронов дыхательного центра и прямое повреждающее действие вобудителей инфекционного процесса на систему органов дыхания.

**Цитокин-опосредованные реакции**

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки (полипептиды или гликополипептиды с молекулярным весом 5-30кДа), лишенные антигенной специфичности.

В качестве клеток-продуцентов цитокинов наиболее часто выступают фагоциты и дендритные клетки, клетки соеденительной ткани, эндотелий, эпителий. Основные группы цитокинов предсавлены в **Табл.1**.

Таблица 1

Основные группы цитокинов

|  |  |
| --- | --- |
| Цитокины | Функция |
| **Интерлейкины** (ИЛ-1 до ИЛ-35) монокины, лимфокины, нейрофилокины и т.д. | Регуляторные белки, медиаторы ИС, обеспечивают связь между ИКК и другими системами организма |
| **Интерфероны** (ИФН I типа αβδκ, ИФН II типа – γ; группа ИФН подобных ЦК (ИЛ-8, ИЛ-29) | Противовирусные белки, иммунорегуляторное действие |
| **Факторы некроза опухоли**  **ФНО-**α и **ФНО-**β (лимфотоксин) | Цитолитическая и регуляторная |
| **Факторы роста гемопоэтических клеток.** ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-11, эритропоэтин, тромбопоэтин | Фактор роста стволовых клеток |
| **Хемокины** СС, СХС (ИЛ-8), СХЗСС | Регуляторы хемотаксиса, хемоатрактанты |
| **Факторы роста** (фибробластов, нервов и т.д., трансформирующий фактор роста-ТФР. | Регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток |

Реализация эффектов цитокинов осуществляется по принципу сети:

1. Синергично ─ данный эффект представляет собой результат совместного действия нескольких цитокинов (например, провоспалительный эффект ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО -α; синтез IgE опосредуемый совместно ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13).

2. Антагонистично (ИЛ-4 ингибирует синтез ИФН-γ, ИЛ-12 препятствует синтезу ИЛ-4).

3. Каскадно ─ при реализации данного механизма одни цитокины обеспечивают синтез других (например, без ИЛ-12 нет продукции ИФН- γ).

К **общим главным свойствам цитокинов**, объединяющим их в самостоятельную систему регуляции, относятся:

**1. плейотропизм** (способность оказывать влияние на разные типы клеток);

**2. избыточность** (взаимозаменяемость биологического действия одного цитокина другим);

3. **индуцибильность** (вырабатываются в ответ на активацию РАМР, ангигенов цитокинами, но могутсинтезироваться конститутивно);

4. **отсутствие антигенной специфичности действия**;

5. **саморегуляция продукции и формирование цитокиновой сети**;

6. **эффекты цитокинов опсредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы**.

Цитокины могут находиться в трех формах: внутриклеточной, мембраносвязанной и секретируемой. Различают интракринный, аутокринный, паракринный, эндокринный механизмдействия цитокинов.

**Интракринный механизм** ─ действие цитокинов внутри клетки продуцента; связывание цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами.

**Аутокринный механизм**─ действие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку.

**Паракринный механизм** ─ действие цитокинов на близкорасположенные клетки и ткани.

**Эндокринный механизм** ─ действие цитокинов на расстоянии от клеток продуцентов.

**Синдром системного воспалительного ответа**

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) ─ это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы.

Сепсис ─ патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции.

Септический шок (CШ) — это наиболее тяжелый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями, которые обусловливают повышение риска летального исхода.

Принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие острой органной дисфункции вследствие дизрегуляции ответа макроорганизма.

В соответствие с современными представлениями о течение инфекционного процесса синдром системного воспаления рассматривается как один из четырех этапов развития инфекционного процесса.

В течение инфекционного процесса выделяют следующие этапы:

1. Наличие локализованной инфекции

2. Синдром системной воспалительной реакции

(Т >38°C или <36°C; L>12х109/Л или <4 х109/Л; ЧД > 20/мин; ЧСС >90/мин)

3. Cепсис = ПОН (синдром полиорганной недостаточности) (шкала SOFA) (ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)

4.Септический шок (рефрактерная гипотензия - АД сист<90 мм Hg и гипоперфузия тканей, лактат> 2 ммоль/л).

Длительное время сепсис определяли как инфекцию, сопровождающуюся как минимум двумя признаками синдрома СВР (концепция «Сепсис–2»). Однако многочисленные исследования показали низкую специфичность такого подхода в связи с тем, что СВР нередко носила компенсаторную направленность. В последнем консенсусном определении («Сепсис-3») отмечено, что принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие острой органной дисфункции вследствие дизрегуляции ответа макроорганизма.

Согласно современной классификации, септический шок рассматривается не в качестве звена в цепи прогрессирующего системного воспаления, а в качестве клинического варианта течения сепсиса с глубокими циркуляторными и метаболическими нарушениями, критериями которых служит необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ср ≥65 мм рт. ст., уровень лактата в артериальной крови> 2 ммоль/л несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов.

Развитие шока при сепсисе связано с тремя основными механизмами:

1) *снижением периферического сосудистого тонуса*;

2) *ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией;*

3) *потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости, и его секвестрации в микроциркуляторном русле.*

Большинство из отмеченных нарушений вызваны прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Эндотоксин, ФНО - α, ИЛ-1, ИЛ-6 – главные проксимальные медиаторы, инициирующие системное воспаление, но ведущая роль в формировании шока принадлежит монооксиду азота (NO). Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные регуляторные стимулы.

Наиболее типичный вариант гемодинамического профиля раннего СШ ***гипердинамический септический шок*** − повышенный сердечный выброс в сочетании со сниженным общим периферическим сосудистым сопротивлением. Поддержанию увеличенного сердечного выброса в этой ситуации способствует низкий уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия.

Этот гемодинамический вариант СШ характерен для пациентов с сохранной контрактильной функцией миокарда, без выраженной гиповолемии или при её быстром устранении. Клинически, ему соответствует фаза «теплого шока» - сухой, гиперемированный, тёплый кожный покров, как правило, в сочетании с умеренными проявлениями органной дисфункции. По мере нарастания феномена депонирования ОЦК из-за микроциркуляторных расстройств и капиллярной утечки вклад в падение сердечного выброса, помимо нарастающей кардиодепрессии, начинает вносить и снижение возврата крови к сердцу. Низкий сердечный выброс ассоциируется с выраженными расстройствами периферической циркуляции, что сопровождается формированием картины «холодного шока» и тяжёлой полиорганной недостаточности − ***гиподинамический вариант*** ***септического шока.***

Два основных механизма способствуют развитию депрессии миокарда: провоспалительные медиаторы (ФНО - α, ИЛ-1) и снижение чувствительности ß1-адренорецепторовк катехоламинам. Длительность фаз септического шока не имеет чёткой временной детерминации и зависит от конкретной клинической ситуации, особенностей взаимодействия инфект-макрорганизм, исходного функционального фона больного.

**Гемодинамические нарушения.** В силу специфических особенностей системной восспалительной реакции микроциркуляторное русло – главная мишень для повреждения при сепсисе. При развитии СШ микроциркуляторные нарушения особенно выражены. Даже при значительно увеличенном системном воспалениии транспорте кислорода к тканям наблюдается уменьшение артериовенозной разницы по кислороду и повышение содержания лактата в силу снижения периферической экстракции кислорода. Одной из причин низкой экстракции служит снижение числа функционирующих капилляров. В свою очередь неспособность капилляров к выполнению их главного предназначения – интеграции кровотока и метаболизма через доставку кислорода связана с рядом событий, происходящих при сепсисе: повреждением механизмов ауторегуляции кровотока, деформацией эритроцитов и их повышенной адгезией к эндотелию, внешней компрессией отёчной жидкостью, образованием микротромбов и наконец, запуском артериовенозного шунтирования.

**Нейроэндокринная регуляция и системное воспаление.** Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы − результат повышения секреции паравентрикулярными ядрами гипоталамуса кортикотропин-релизинг гормона и аргинин вазопрессина. Важную патогенетичечкую роль нейроэндокринной регуляции отводится развитию резистентности глюкокортикоидных рецепторов. Снижение чувствительности данных рецепторов связывают со снижением их ядерной транслокации как результата циркуляции высоких концентраций как свободного, так и связанного кортизола. Была установлена и взаимосвязь между снижением плотности ядерных глюкокортикоидных рецепторов и исходом при высоком уровне кортизола в сосудистом русле. Помимо уменьшения количества рецепторов в генезе СШ играет роль и появление их изоформ, не способных к связыванию с лигандом. Подобные ээфекты могут быть связаны в первую очередь с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы. У части больных СШ надпочечниковая дисфункция может быть связана с его структурными изменениями − кровоизлиянием либо инфарктом. Подобные изменения чаще встречаются при коагулопатии потребления тяжёлой степени и системном кандидозе.

**Роль особенностей микробного фактора.** Различные микроорганизмы, как и разные штаммы бактерий, внутри одного рода и вида обладают неодинаковой способностью к индукции сердечного выброса, реализации локального тканевого повреждения и диссеминации внутри организма. Эти различия определяются наличием факторов вирулентности, а именно, наличием кластеров генов, кодирующих факторы вирулентности. На экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних. Высокая концентрация пациентов, со сниженной антиинфекционной защитой наблюдающаяся в ОРИТ общего профиля, отделениях гематологии, трансплантологии, ожоговых центрах создало новые экологические ниши для микроорганизмов. В этих условиях наблюдается дерепрессия генов контролирующих синтез факторов вирулентности и селекция популяций микроорганизмов с новым набором детерминант повышенной патогенности. Данное обстоятельство является одной из ведущих причин увеличения частоты встречаемости тяжёлых жизнеугрожаемых инфекций, включая септический шок.

**Гематологические проявления септического шока** в дебюте активирует воспаление, о чём свидетельствуют нейтрофилез и переход к незрелым нейтрофилам, а также прокоагулянтный фенотип (обнаруживаемый по повышенному международному нормализованному соотношению и тромбоцитопении) из-за усиленной коагуляции, активации тромбоцитов и угнетения фибринолиза. Через несколько дней может возникнуть иммуносупрессивное состояние с высоким риском летального исхода. Разные патогенетические механизмы усиливают друг друга: воспаление вызывает коагуляцию, коагуляция вызывает воспаление, а гипоксия тканей усиливает как воспаление, так и коагуляцию. Это ведет к формированию провоспалительного и прокоагулянтного порочных кругов. Биологическая роль медиаторов воспаления имеет разнонаправленное воздействие.

Многие медиаторы оказывают патогенное влияние на организм человека (например, фактор некроза опухоли α [TNF-α]), но в то же время они важны для гомеостатического контроля инфекциионного процесса, и это, возможно, частично объясняет, почему методы лечения, направленные на нейтрализацию таких медиаторов, на сегодняшний день неэффективны. Важную патогенетическую роль в развитии септического шока отводится эндотелиальной дисфункции. Распространённое повреждение эндотелия - важный признак септического шока; повреждённый эндотелий более проницаем. Следовательно, богатая белком отёчная жидкость выходит в ткани, в том числе лёгких, способствуя развитию ОРДС. При септическом шоке повреждённые эндотелиальные клетки сиетезируют NO, являющийся мощным вазодилататором. При септическом шоке также повреждаются эпителиальные клетки лёгких и кишечника. Нарушение эпителиального барьера кишечника способствует транслокации кишечных бактерий и эндотоксина, тем самым еще больше усиливая воспалительные проявления септического шока.

**Клинические варианты течения**

В настоящее время выделяют два варианта клинического течения сепсиса:

1) с развитием или прогрессированием множественной органной дисфункции в ответ на инфекцию;

2) с развитием шока, сопровождающегося выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями в ответ на инфекцию.

**Критерии органной дисфункции**

Легкие − ОДН: ЧД> 24/мин, SaO2<90%, PaO2<70 мм рт.ст., PaO2/FiO2 <300–ОРДС–Потребность в ИВЛ.

Почки – олигурия (диурез <80 мл/4 часа), СКФ <80 мл/мин.

ЦНС – нарушение сознания (GCS <14 баллов).

Печень – Желтуха–Повышение билирубина, АСТ, АЛТ, снижение альбумина.

Гемокоагуляция – Тромбоцитопения–ДВС, в/с тромбозы, кровотечения.

Сердечно-сосудистая система – Нарушения ритма, сократимости.

Метаболическая дисфункция – Лактат> 2 ммоль/л, изменение рН.

**Полиорганная недостаточность (ПОН)**

Острая органная дисфункция (ОРИТ):

-Увеличение значения SOFA ≥2 балла.

У пациентов с инфекцией вне ОРИТ для раннего выявление сепсиса рекомендовано использовать шкалу qSOFA (quick SOFA или экспресс SOFA Табл.2).

–Количество баллов 2 или 3 свидетельствует о высоком риске смерти и являются показанием для перевода пациента в ОРИТ!

Таблица 2

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assesment)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Шкала SOFA** | **1** | **2** | **3** | **4** |
| **Дыхание**  **PaO2/FiO2, мм.рт.ст.** | 399-300 | 299-200 | 199-100 | <100 |
| **Коагуляция**  Тромбоциты, х103/мм3 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| **Печень**  Билирубин, мкмоль/л | 20-30 | 33-101 | 102-204 | >204 |
| **Сердечно-сосудстая**  гипотензия | АДср. <70 мм.рт.ст. | Допамин или добутамин  любая доза | Допамин >5  Или адреналин >0,1 или норадреналин | Допамин >15  Или адреналин >0,1 или норадреналин>0,1 |
| **ЦНС**  Шкала комы Глазго | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| **Почки**  Креатинин, ммоль/лили диурез | 0,11-0,17 | 0,171-0,299 | 0,3-0,44 или <500 мл/сут | >0,44или <200 мл/сут |

**Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)**

**COVID-19** (аббревиатура от англ. **CO**rona**VI**rus **D**isease **2019** — коронавирусная инфекция 2019 года.), ранее коронавирусная инфекция 2019-nCoV (от временного названия вируса в начале пандемии) — потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

**COVID-19** – одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, группе 2bбета-коронавирусов, который имеет, по меньшей мере, 70% сходства в генетической последовательности с SARS-CoV, его размер составляет около 100 нм.

Пути передачи коронавируса SARS-CoV-2 (2019-nCoV):

-воздушно-капельный;

-воздушно-пылевой;

-контактный

**Механизмы транспорта вируса через клеточные мембраны**

Вирус при дыхании адсорбируется в дыхательных путях за счет конвективных потоков воздуха на уровне 7-8 генерации бронхов. В качестве тропных COVID-19 рецепторов рассматриваются белки к ферменту АПФ2 или трансмембранный гликопротеин CD147, которые имеются на эндотелиальной и эпителиальной альвеолярной поверхности. Они присутствуют так же на энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки, что и объясняет частые диспепсические нарушения у больных после инфицирования COVID-19.

В легких, наиболее уязвимы альвеолоциты 2 типа, которые осуществляют ряд важных функций: синтез сурфактанта, лизоцима, интерферона, антиоксидантная защита, транспорт воды и ионов и др.

После контакта с вирусом SARS-CoV происходят последовательные изменения характеризующиеся адгезией вируса SARS-CoV на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, далее происходит рецепторное проникновение вируса в клетки, имеющие АПФ2 рецепторы, репликация вируса и виремия, на следующем этапе происходит реализация комплекса системных реакций **Рис.3, Рис.4.**

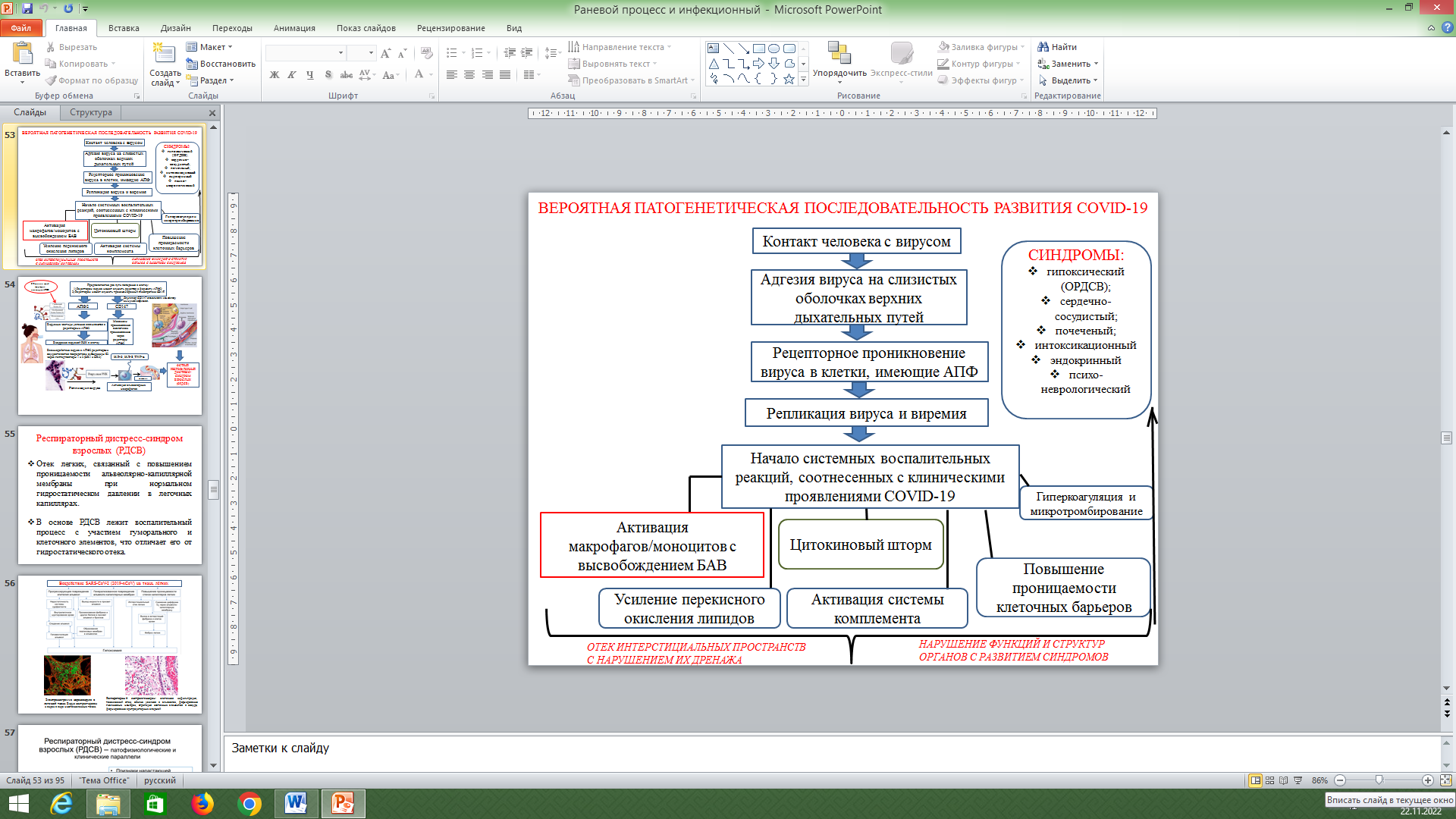
**Острый респираторный дистресс синдром взрослых (ОРДСВ) как основное осложнение тяжелых форм COVID-19**

Увеличивают риск развития ОРДС и летального исхода болезни:

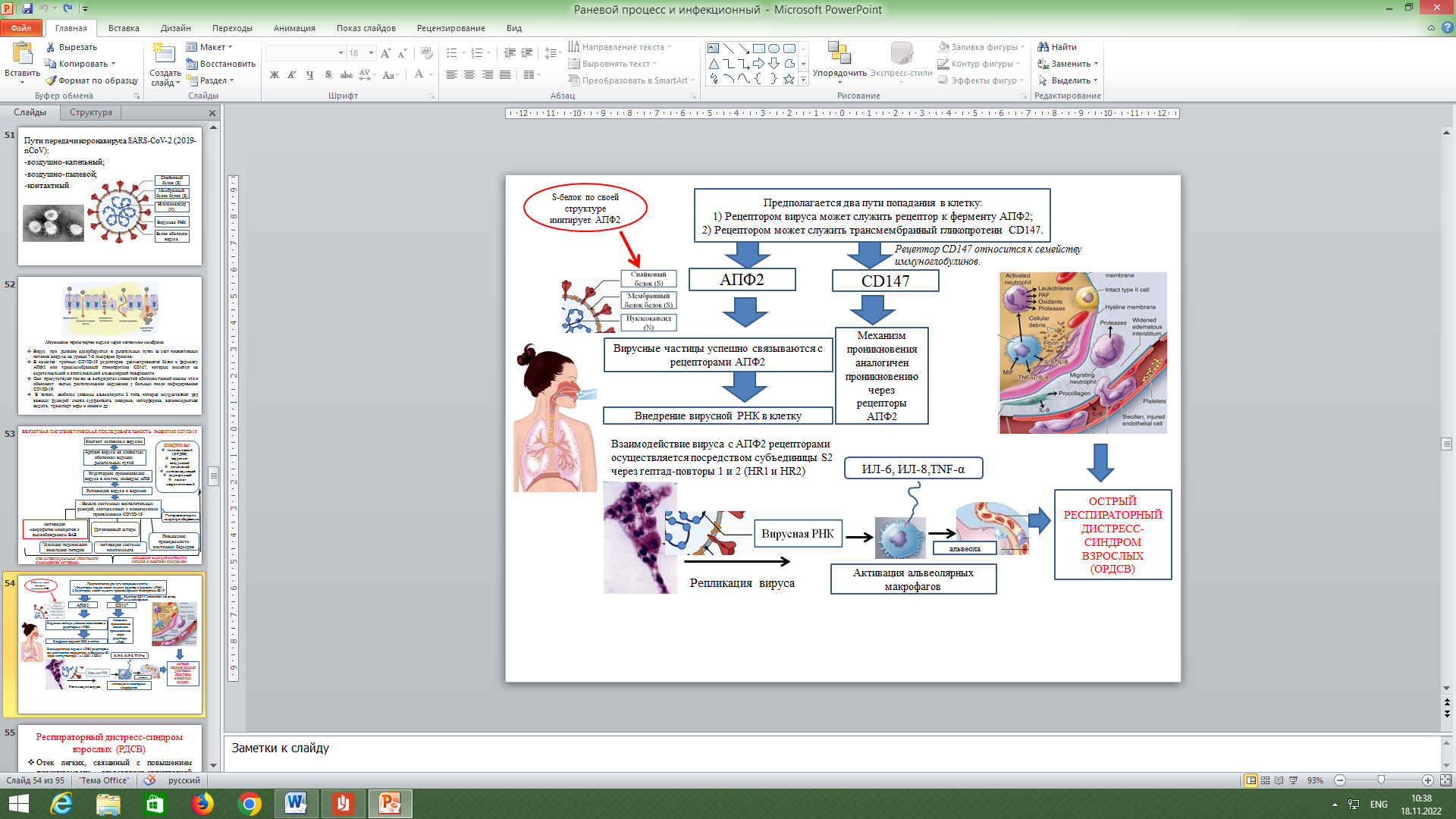
* пожилой и старческий возраст
* нейтрофилия
* повышенный уровень лактатдегидрогеназы
* повышенный уровень D-димера

В зависимости от интенсивности патологического процесса в легких развитие острой дыхательной недостаточности происходит по нескольким сценариям:

* *медленное развитие* – сопровождается субъективными ощущениями недостатка воздуха, которые купируются позой больного и учащенным дыханием, по мере разворачивания обратимых процессов в легких;
* *выраженное развитие* – жалобы на ощущение недостатка воздуха, беспокойство, эйфория; кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом; нарастающая одышка (25-30 дыханий в мин.), умеренное повышение АД; HbO2ниже 80-90 %, PaO2снижено до 70 мм рт. ст., PaCO2 повышено до 50 мм рт. ст;

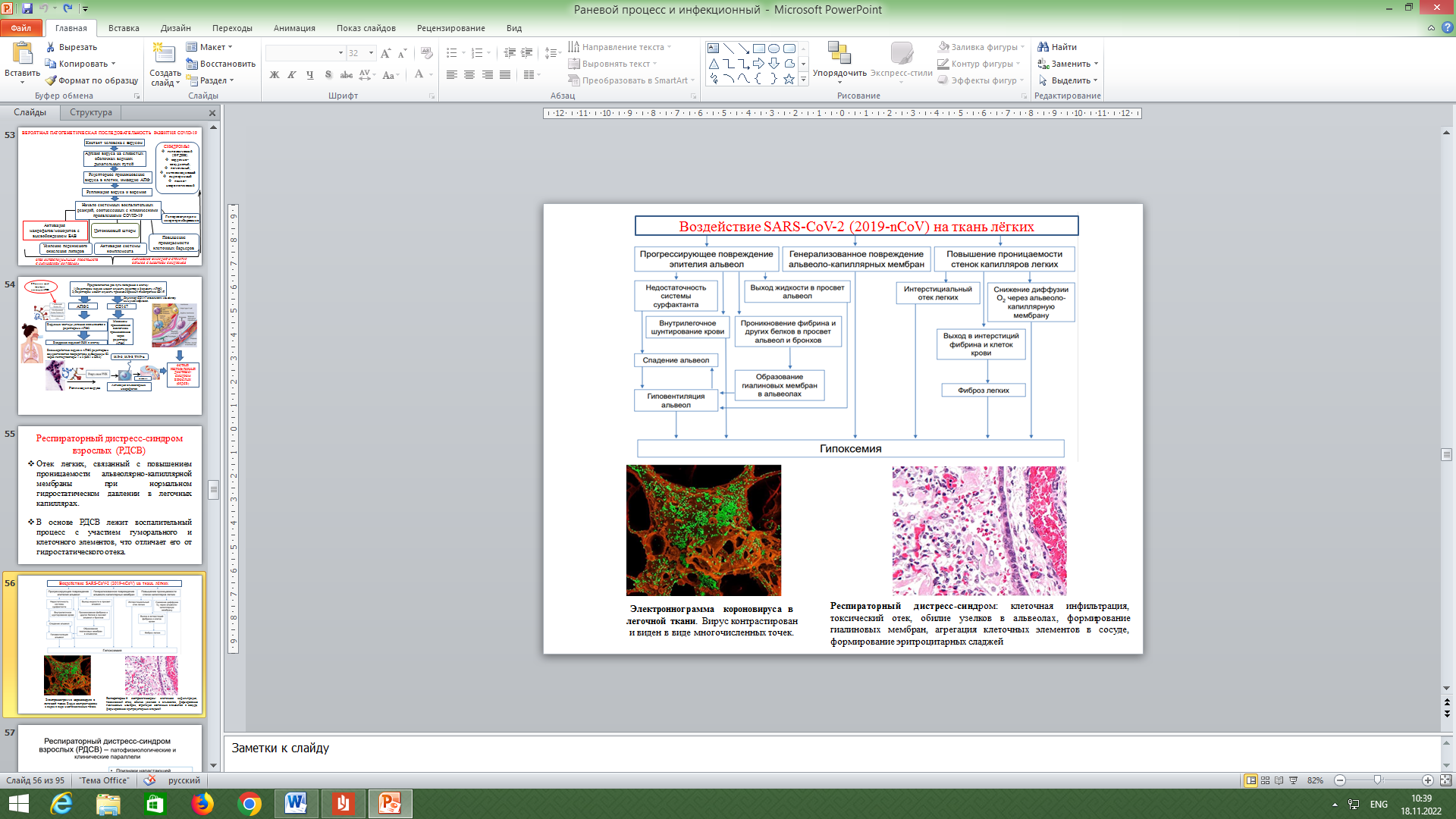


**Рис.3**. Патогенетические механизмы развития COVID-19.



**Рис.4**. Патогенетические механизмы развития COVID-19.

* *тяжелое развитие гипоксии* – возбуждение, галлюцинации, профузный пот, цианоз, одышка (35-40 дыханий в мин.), тахикардия, артериальная гипертензия. PaO2 снижено до 60 мм. рт. ст, PaCO2 повышено до 60 мм рт. ст;
* *гипоксическая кома* – сознание отсутствует, судороги, зрачки расширены, кожные покровы синюшны, с мраморным рисунком, артериальное давление критически падает.
* Основные патогенетические механизмы ОРДСВ на фоне COVID-19 представлены на **рис.5.**



**Рис.5.** Патогенетические механизмы развития гипоксемии при воздействии SARS-CoV-2 на ткань лёгких.

**Клинико-лабораторные признаки «цитокинового шторма»**

1. Рефрактерная лихорадка (более 38,5ºС на протяжении 7 дней).

2. Острый респираторный дистресс синдром взрослых.

3. Панцитопения.

4. Гиперферритинемия (>500 мкг/л)

5. Повышение сывороточного интерлейкина-6.

**Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19**

**1.** Миокардит: аритмия, фибрилляция и трепетание предсердий, синусовая тахикардия, брадикардия, удлинение QTc, внезапная сердечная смерть, безимпульсная электрическая активность.

**2.** Кардиомиопатия: бивентрикулярная, изолированная дисфункция правого или левого желудочка;

**3.** Кардиогенный шок: комплекс клинических и инструментальных проявлений критического состояния, обусловленного сердечной дисфункцией.

**Основные патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы**

**1.** Гиперэкспрессия AПФ2 в большом количестве по сравнению с другими физиологическими и многими патологическими состояниями в кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, делает их уязвимыми для прямого вирусного повреждения.

**2.** Основной механизм повреждения миокарда при COVID-19 является «цитокиновый шторм».

**3.** Изолированная дисфункция правого желудочка может развиваться вторично в результате повышения сосудистого давления в легких, ОРДС, тромбоэмболии легочной артерии или непосредственно при вирусном повреждении эндотелия и гладкомышечной ткани.

**Перечень вопросов по самоподготовки по теме практического занятия:**

1. Раневой патологический процесс. Определение. (УК-1).

2. Фазы течения раневого процесса. Патогенез их развития (УК-2).

3.  Общие реакции организма при раневом процессе. (УК-1, ПК-1).

4. Основные звенья патогенеза инфекционного процесса (УК-1,УК-2).

5. Механизмы защиты от возбудителей инфекционного процесса (УК-1,УК-2).

6. Цитокин-опосредованные феномены генерализованного воспалительного ответа (УК-2).

7. Этиопатогенез, основные маркеры SIRS (УК-2, ПК-1, ПК-6).

8.  Выделять локальный раневой воспалительный процесс, стадии. (ПК-5).

9. Выделять клинические и лабораторные признаки воспаления и системной воспалительной реакции (ПК-5).

10. Современные методы и основные принципы терапии воспаления и раневого процесса (этиотропная, патогенетическая, саногенетическая терапия) (ПК-6).

**Тестовые задания**

(Выберите один ответ)

1. РАЗВИТИЕ ШОКА ПРИ СЕПСИСЕ СВЯЗАНО СО СЛЕДУЮЩИМИ МЕХАНИЗМАМИ (УК-1, УК-2, ПК-1):

1) снижением периферического сосудистого тонуса; ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией;

2) ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией и гиповолемией;

3) снижением периферического сосудистого тонуса, ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией, потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости, и его секвестрации в микроциркуляторном русле.

4) снижением периферического сосудистого тонуса, ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией, потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости, и его секвестрации в микроциркуляторном русле, антигенной мимикрией

5) потерей или снижение экспрессии молекул гистосовместимости, иммуносупрессией, гиповолемией

2. АКТИВАЦИЯ КАКОЙ СИСТЕМЫ ЯВЛЯЕТСЯ КЛЮЧЕВОЙ В РАЗВИТИИ ЛОКАЛЬНОГО РАНЕВОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА (УК-1, УК-2)

1) системы гемостаза

2) каллекреин-кининовой системы

3) системы комплемента

4) всех перечисленных

5) нет правильного ответа

3. ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ РАНЕВОМ ПРОЦЕССЕ (УК-1, УК-2)

1) боль, отек, покраснение, локальное повышение температуры, нарушение функций

2) альтерация, сосудистые реакции, экссудация, эмиграция, фагоцитоз, пролиферация

3) артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия, стаз

4) лихорадка, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, активация гемостаза

5) локальная ишемия в ране

4. МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ИЗ ФОСФОЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН (УК-1, УК-2)

1) простагландины

2) гистамин

3) серотонин

4) брадикинин

5) опиаты

5. ЭКССУДАТ В ОТЛИЧИЕ ОТ ТРАНССУДАТА (УК-1, УК-2)

1) содержит больше клеток крови

2) содержит меньше белка

3) имеет более высокие значения рН

4) содержит меньше клеток крови

5) содержит много эритроцитов

**Ситуационные задачи**

**Задача №1.**

Больной С., 25 лет, обратился к оториноларингологу поликлиники 16 марта с жалобами на боль в левом ухе, повышение температуры тела до 38,0 °С, снижение слуха, выделения из уха. При сборе анамнеза выяснилось, что болен с 6 марта, заболевание началось с кашля, насморка, охриплости голоса, боли в горле. Обратился к участковому врачу 8 марта, поставлен диагноз «грипп». Самостоятельно принимал поливитамины, тёплое питьё. Перечисленные явления продолжались в течение 5 дней, были также неприятные ощущения в области глаз, слезотечение, мучительный кашель, отечность лица и век. Повторно вызвал врача, к приходу которого температура тела повысилась до 39,0 °C. При осмотре: обильная склонная к слиянию пятнисто-папулезная сыпь на коже лица и шеи, белесоватые наложения на слизистой оболочке щек. Врач обратил внимание на жесткое дыхание и сухие хрипы в легких. Поставлен диагноз «грипп, аллергическая сыпь», назначены десенсибилизирующие средства. В дальнейшем в течение 3 дней сыпь распространилась на грудь, плечи и бедра, предплечья и голени, затем на месте сыпи появилась пигментация, шелушение на коже лица.

1. О наличии какого процесса идёт речь в данном клиническом примере?
2. Что понимается под термином «белки острой фазы» при воспалении? О каких изменениях в организме свидетельствует нахождение «белков острой фазы» в крови и динамика их изменения в разных стадиях заболевания, значение для прогноза.
3. С чем связано формирование осложнений у данного больного?

**Задача №2.**

Плотник М., 50 лет, работая в мастерской, получил рваную рану левого предплечья, самостоятельно обработав которую (наложив повязку), продолжил работу. Обратился к врачу через 2 суток с жалобами на боли в области раны, повышение температуры тела до 38oС. При осмотре: края раны отёчны, отделяемое гнойное.

1. Какой патологический процесс развился у больного и каков стадия данного процесса?

2. Охарактеризуйте фазу раневого процесса у больного?

3. Какие системные проявления этого состояния будут наблюдаться?

4. Классификация травм.

**Задача №3.**

Больному К., 49 лет, была выполнена первичная хирургическая обработка случайной раны тыла правой кисти, завершившаяся наложением первичных швов. Через 2 дня пациент отметил усиление болей в области операции, отёк кисти, повышение температуры тела, в связи с чем повторно обратился к врачу. При осмотре: состояние больного удовлетворительное. По органам без особенностей. Местно: отмечается выраженный отёк тыла правой кисти. Кожа вокруг швов резко напряжена, гиперемирована. Пальпация этой зоны резко болезненная. Функция кисти нарушена.

1. Какой патологический процесс развился у больного после первичной обработки раны?

2. Каким способом будет протекать заживление раны в данном случае?

3. Противоинфекционная защита организма.

**Перечень практических умений по изучаемой теме:**

1. Анализировать характер и тяжесть нарушений функций жизненно важных органов на каждой стадии SIRS (УК-2, ПК-1).

2. Определять степень влияния воспалительного процесса на пораженный орган, а также на другие жизненно важные органы и системы организма больного (УК-2, ПК-5).

3. Выявлять взаимосвязи патогенеза воспалительного заболевания и его клинических проявлений (УК-1, УК-2, ПК-5).

4. Оценивать специфическую и не специфическую реактивность больного и учитывать ее особенности при выборе методов лечения у конкретного больного (ПК-1, ПК-5,ПК-6).

5. Грамотно использовать и интерпретировать данные методов лабораторной диагностики для объяснения происхождения и механизма симптомов заболевания, выбора патогенетического лечения (ПК-5,ПК-6).

6. На основании знания этиологии и патогенеза заболеваний выбрать оптимальные методы патогенетической терапии и обосновать их (УК-1, УК-2, ПК-6).

**Рекомендации по выполнению НИР:**

1. Иммунологические проявления системной воспалительной реакции.

2.Современные представления о патогенезе и терапии сепсиса.

3.Экстрокарпоральные методы детоксикации.

4.Современные представления о патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS)

**Примерная тематика НИРС по теме**

1. Наследственные нарушения синтеза коллагена и их роль в процессах регенерации тканей.
2. Наследственные нарушения функции лейкоцитов и их роль в патогенезе инфекционного процесса.
3. Наследственные нарушения системы комплемента и их роль в патогенезе инфекционного процесса.

**Основная литература**

1. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 864 с. : ил. - Текст: электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970460719.html).

**Дополнительная литература**

1. Патофизиология : учебник : в 2 т. / ред. В. В. Новицкий , О. И. Уразова. - 5-е изд., перераб.и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Т.1. - 896 с. : ил. - Текст : электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970457214.html).
2. Патофизиология (общая и клиническая патофизиология) : учебник : в 2 т. / ред. Г. В. Порядин. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2022. - Т.2. - 646 с. - Текст : электронный (https://www.medlib.ru/library/bookreader/read/44645-2).
3. Патофизиология (общая и клиническая патофизиология) : учебник : в 2 т. / ред. Г. В. Порядин. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2022. - Т.1. - 580 с. - Текст : электронный (https://www.medlib.ru/library/bookreader/read/44645-1).

**Электронные ресурсы**

1. Санкт-Петербургское общество патофизиологов (http://pathophysiology.ru/history.html).
2. Национальный центр биотехнологической информации (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/).

**Практическое занятие №2**

**Тема:** Этиология меланомы и основные звенья канцерогенеза; клинические варианты, диагностика и принципы терапии, персонифицированный подход в лечении меланомы.

**Разновидность занятия:** комбинированное.

**Методы обучения:** объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

**Значение темы** (актуальность изучаемой проблемы):

Меланома является самым опасным злокачественным новообразованием кожи. Данное заболевание сравнительно успешно поддаётся хирургическому лечению на ранних стадиях, в это же время диссеминированные формы опухоли долгое время оставались практически неизлечимыми. В последние несколько лет появились новые средства терапии метастатической меланомы, что стало возможным благодаря многолетним научным исследованиям в области иммунологии, молекулярной биологии опухоли.

Патогенез заболеваний с современных позиций может рассматриваться как специфический тип нарушений функционирования систем, отражающих взаимодействие белковых молекул ДНК, РНК, различных метаболитов. В связи с этим является актуальным и важным понимать не только составляющие механизмов, лежащие в основе развития заболеваний, но также представлять динамические изменения межмолекулярных взаимодействий, составляющих основу развития заболевания, с позиций системной биологии.

Современные технологии позволяют осуществлять прогнозирование развития определенного заболевания. Анализ генетического профиля пациента может указать врачу возможные предикторы развития заболевания, а также прогнозировать эффективность терапии.

**Формируемые компетенции:** УК-1, УК-2, УК-3, ПК-1, ПК-5, ПК-6

**Место проведения и оснащение практического занятия:** Учебная комната №1 (ауд. 3-13), (ауд. № 3-02) – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

**Структура содержания темы** (хронокарта практического занятия)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| п/п | Этапы практического занятия | Продолжительность (мин.) | Содержание этапа и оснащенность |
| 1 | Организация занятия | 5.00 | Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся |
| 2 | Формулировка темы и целей | 10.00 | Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия |
| 3 | Контроль исходного уровня знаний и умений | 20.00 | Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос |
| 4 | Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия | 30.00 | Изложение основных положений темы |
| 5 | Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль) | 180.00 | Выполнение практического задания |
| 6 | Итоговый контроль знаний (письменно или устно) | 20.00 | Тесты по теме, ситуационные задачи |
| 7 | Задание на дом (на следующее занятие) | 5.00 | Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме |
|  | ВСЕГО | 270 |  |

**Аннотация** (краткое содержание темы):

Канцерогенез является многоступенчатым процессом, характеризующимся первоначальными изменениями на уровне генома, что является следствием многочисленных мутаций. Это приводит к гетерогенности злокачественных новообразований даже в пределах одной нозологической формы опухоли.

Анализ основных факторов риска развития меланомы, в том числе современные представления о характере инсоляции, предрасполагающем к формированию данной опухоли, а также о влиянии возраста, социального статуса, других заболеваний, приёма лекарственных препаратов позволят определить важные составляющие звенья меланомогенеза. Кроме того, будут отражены актуальные проблемы и достижения современной молекулярной онкологии, имеющие значения для патогенеза меланомы, − роль опухолевых стволовых клеток, опухолевого микроокружения, межклеточных коммуникаций в развитии и прогрессии опухоли. Представлены результаты исследования генома и иммунологии меланомы, их практическая значимость как основ для создания современных противоопухолевых препаратов. Описаны клинические и морфологические особенности опухоли, а также современные подходы к персонифицированной терапии опухолевых заболеваний.

**Содержание темы**

**Молекулярные основы канцерогенеза**

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

Канцерогенез становится возможным при нелеталъном повреждении генома клетки.

Опухолевая клетка обладает рядом свойств:

1. автономность роста. Опухоль обладает свойством пролиферировать без внешних стимулов, обычно в результате активации клеточных онкогенов;
2. нечувствительность к сигналам, ингибирующим рост. Опухоль может не отвечать на молекулы, блокирующие рост нормальных клеток, например TGF-P и ингибиторы циклин-зависимых киназ;
3. уклонение от апоптоза. Опухолевые клетки обладают резистентностью к апоптозу в результате инактивации р53 или активации антиапоптозных генов;
4. безграничный потенциал репликации. Опухолевые клетки имеют способность к неограниченной пролиферации, преодолевая клеточное старение и избегая митотической катастрофы;
5. постоянно поддерживаемый ангиогенез. Опухолевые клетки, как и нормальные, не могут расти без доставки к ним питательных веществ и кислорода, а также удаления образующихся метаболитов по сосудам;
6. способность к инвазии и метастазированию. Метастазирование опухолей — основная причина смерти от злокачественных опухолей — инициируется как самой опухолевой клеткой, так и ее микроокружением;
7. геномная нестабильность в результате нарушения восстановления ДНК. В результате возникают мутации в протоонкогенах, генах-супрессорах, генах регуляторах апоптоза.

К генам-мишеням при повреждении генома клетки можно отнести: протоонкогены; гены-супрессоры опухолей; гены, регулирующие апоптоз; гены репараций ДНК. В дальнейшем происходит накопление множественных мутаций и прогрессирование опухолевого роста.

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

**Онкоген** — один из генов, в обычных условиях (т.е. в норме в качестве протоонкогена) кодирующий белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций (протеинкиназы, ГТФазы, ядерные белки, факторы роста). Малигнизирующие эффекты онкогенов могут быть усилены ретровирусами, так называемыми прыгающими генами, мутациями.

**Гены супрессоры опухолей**

Онкогены кодируют белки, которые стимулируют рост клеток, тогда как продукты генов-супрессоров опухолей тормозят пролиферацию клеток. Белковые продукты генов-супрессоров формируют сеть точек контроля, которые предотвращают бесконтрольный рост. Многие гены-супрессоры, например гены RB и р53, являются представителями сети, распознающей генотоксический стресс любой природы, и отвечают блокированием пролиферации. Белковые продукты генов-супрессоров могут функционировать как факторы транскрипции, ингибиторы клеточного цикла, поверхностные рецепторы, регуляторы клеточного ответа на повреждение ДНК.

**Белок р53** — один из важнейших регуляторов клеточного цикла. Этот белок специфически связывается с определенными участками ДНК и подавляет рост клеток в фазе G1. При альтерации клетки различного генеза р53 блокирует клеточный цикл до тех пор, пока эти нарушения не будут устранены. В повреждённых клетках содержание р53 возрастает. Это создаёт условия для восстановления ДНК и выживания клетки путём блокирования клеточного цикла. При грубых повреждениях р53 может инициировать апоптоз.

**Белок p27** связывается с циклином и белками Cdk (от англ. cyclin dependent protein kinase циклин-зависимая протеинкиназа) и блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла.

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

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

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

**Онкоген RAS**

Точечные мутации генов семейства RAS относятся к наиболее часто встречающимся изменениям протоонкогенов в опухолях человека.

Белки RAS – активируются факторами роста, связывающимися с рецепторами на плазматической мембране. Это приводит к замене ГДФ на ГТФ и последующим конформационным изменениям RAS, обусловливающим его активацию.

Активированный RAS стимулирует расположенные далее регуляторы пролиферации, например каскад МАРК, передающий пролиферативный сигнал в ядро клетки.

Мутантный белок RAS постоянно находится в активированном состоянии, т.к. не способен гидролизовать ГТФ, что приводит к непрерывной стимуляции деления клеток, без какого бы то ни было внешнего триггера.

**Факторы транскрипции.** Факторы транскрипции содержат специфическую аминокислотную последовательность или фрагмент, которые позволяют им связываться с ДНК либо вызывать димеризацию для связывания ДНК. При связывании этих белков со специфическими последовательностями геномной ДНК происходит активация транскрипции генов. Таким образом, автономный рост также может стать следствием мутаций в генах, регулирующих транскрипцию ДНК. Множество онкопротеинов, включая продукты генов МYС, MYB, JUN, FOS, а также онкогены REL функционируют как факторы транскрипции, регулирующие транскрипцию таких генов-промоторов роста, как циклины. Среди перечисленных генов в опухолях человека наиболее часто активен ген МYС.

**Химический канцерогенез**

**Прямые канцерогены** — химические агенты, которым для реализации канцерогенного эффекта не нужно метаболическое преобразование. Прямые канцерогены оказывают слабое воздействие, но некоторые из них относятся к противоопухолевым химиотерапевтическим препаратам (например, алкилирующие агенты), применяемым для успешного излечения, контроля или задержки рецидивирования определенных видов злокачественных опухолей (например, лейкемий, лимфом и карциномы яичников).

**Непрямые канцерогены** — химические агенты, для реализации канцерогенного эффекта которых необходимо метаболическое преобразование в окончательное канцерогенное вещество. Одни из самых мощных непрямых канцерогенных химических веществ — полициклические углеводороды — присутствуют в ископаемом топливе. Бензопирен и другие канцерогенные вещества образуются при курении табака. Эти вещества являются причиной развития рака легкого у курящих сигареты. Полициклические углеводороды образуются из животных жиров при жарении мяса, а также присутствуют в копченых мясе и рыбе. Основные активные продукты многих углеводородов — эпоксиды, которые ковалентно связываются с молекулами клеток (преимущественно с ДНК, но также могут соединяться с РНК и белками) и формируют вторичные метаболиты.

Ароматические амины и азокрасители — другой класс непрямых канцерогенных веществ, широко использовавшихся ранее в работах с анилиновыми красителями и в резиновой промышленности.

Большинство химических канцерогенов претерпевают метаболическую активацию, в результате которой они становятся окончательными канцерогенами. В то же время существуют другие метаболические пути, способные инактивировать проканцерогены и их производные. Таким образом, канцерогенный потенциал химических агентов определяется не только генерацией электрофильных продуктов, но и балансом между активирующими и инактивирующими реакциями.

Большинство канцерогенных агентов метаболизируются цитохром Р450-зависимыми монооксигеназами. Следовательно, по полиморфизму генов данной группы ферментов можно оценивать риск развития злокачественных опухолей.

Концепция фазовости канцерогенеза, включающего фазы инициации и промоции:

- **Фаза инициации** является результатом воздействия на клетку достаточной дозы канцерогенного агента (инициатора); клетка повреждается (мутации ДНК) и становится потенциально способной начать опухолевый рост. На этапе инициации происходит взаимодействие конечного канцерогена с локусами ДНК, содержащими гены, контролирующие деление и созревание клетки (протоонкогенами), генами-супрессорами опухоли, генами-регуляторами апоптоза. При этом происходит либо мутация гена (геномный механизм изменения генетической программы), либо его регуляторная дерепрессия (эпигеномный механизм). В результате указанных изменений протоонкоген, под действием химических канцерогенов, превращается в онкоген. Это и обеспечивает опухолевую трансформацию клетки. Инициированная клетка становится иммортализованной (бессмертной, от англ. immortality вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50). Для того чтобы повреждение матричной ДНК стало постоянным, ДНК должна быть реплицирована.

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

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

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

Все виды электромагнитного излучения (рентгеновское, у-излучение) и излучение твердых частиц (а-частиц, [3-частиц, протонов и нейтронов), оказывают канцерогенное действие. Существует определенная тропность для развития радиационного повреждения органов, которая определяется радиочувствительностью ткани.

Данные эпидемиологических исследований убедительно доказывают, что солнечные УФ-лучи являются фактором, увеличивающим количество случаев плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы и, возможно, меланомы кожи. Степень риска зависит от типа УФ-лучей, интенсивности и длительности экспозиции, а также от количества в коже меланина, поглощающего УФ-лучи.

УФ-лучи солнечного света классифицируют в зависимости от длины волны на три вида: (1) УФ-А (320-400 нм); (2) УФ-В (280-320 нм); (3) УФ-С (200-280 нм). Лучи УФ-В, как полагают, вызывают рак кожи. Лучи УФ-С обладают канцерогенным эффектом, но большого значения им не придается, т.к. они задерживаются озоновым слоем, окружающим Землю (поэтому понятна важность проблемы формирования озоновой дыры).

Из специфических эффектов, имеющих отношение к канцерогенезу, следует указать способность лучей УФ-В вызывать повреждения ДНК путем формирования пиримидиновых димеров. Такой тип повреждения ДНК устраняется путем вырезания поврежденного нуклеотида (эксцизия ДНК) и последующим восстановлением его структуры по образцу сохранного нормального аллеля гена. Установлено, что при обширной инсоляции система восстановления ДНК подвергается высоким нагрузкам в связи с большим объемом работы.

**Этапы вирусного канцерогенеза**.

Онкогенные РНК-вирусы

Вирус Т-клеточной лейкемии человека типа 1. Исследование онкогенных ретровирусов животных заложило основы представления о генетической причине вирусного канцерогенеза, однако убедительные доказательства онкогенности удалось получить только для вируса Т-клеточной лейкемии человека типа 1 (HTLV-1). HTLV-1 связан с Т-клеточной лейкемией/лимфомой.

Онкогенные ДНК-вирусы

Подобно ситуации с РНК-вирусами, удалось идентифицировать несколько онкогенных ДНК-вирусов, вызывающих опухоли у животных. Наиболее интересны четыре типа ДНК-вирусов человека — HPV, EBV, вирус гепатита В (HBV), KSHV.

**Вирус папилломы человека (HPV).** Канцерогенные типы HPV (например, 16-й и 18-й) участвуют в развитии определенного спектра новообразований, прежде всего плоскоклеточной карциномы шейки матки и аногенитальной области. Таким образом, рак шейки матки — заболевание, передающееся половым путем, вызванное трансмиссией HPV. Кроме того, по крайней мере 20% злокачественных опухолей орофарингеальной зоны также связаны с HPV. В отличие от цервикальных опухолей остроконечные бородавки вызываются HPV 6-го и 11-го типов и имеют небольшой злокачественный потенциал.

Геном HPV, ассоциированный с доброкачественными бородавками, находится в неинтегрированной с ДНК организма-хозяина эписомальной форме, в то время как при злокачественных опухолях геном HPV интегрирован с геномом организма-хозяина. В этой связи следует отметить, что для злокачественной трансформации интеграция вирусной ДНК в геном организма-хозяина обязательна. Как и при инфекции HTLV-1, сайты интеграции с вирусной ДНК на хромосомах организма- хозяина расположены беспорядочно, но картина интеграции клональная. Клетки с интегрированной в геном вирусной ДНК имеют более выраженную геномную нестабильность.

**Вирус Эпштейна-Барр (EBV)**. EBV является членом семейства герпес-вирусов и вовлечен в патогенез нескольких злокачественных опухолей человека: африканской формы лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы у пациентов со СПИДом и другими формами иммуносупрессии (особенно получавших иммуно- супрессивную терапию после трансплантации органов), лимфом, подобных лимфоме Ходжкина, назофарингеальной карциномы, некоторых форм карцином желудка, редких форм Т-клеточных лимфом, а также лимфом из NK-клеток.

EBV инфицирует В-клетки и, возможно, эпителиальные клетки ротоглотки. EBV прикрепляется к рецепторам CD21 лимфоцитов, и развивается латентная инфекция В-клеток. Это означает, что репликация вируса отсутствует, но В-клетки с латентной EBV-инфекцией становятся иммортализованными и приобретают способность размножаться in vitro без ограничения. Геном EBV содержит вирусный цитокин vIL-10, заимствованный из генома организма-хозяина. Данный вирусный цитокин может препятствовать активации Т-клеток макрофагами и моноцитами и нужен для EBV-зависимой трансформации В-клеток. У иммунологически здоровых людей EBV-управляемая поликлональная пролиферация В-клеток in vivo находится под контролем, и у человека или возникает бессимптомное заболевание, или развивается самокупируемый эпизод инфекционного мононуклеоза. Уклонение от иммунного ответа, вероятно**,** является ключевым звеном в EBV-опосредованном онкогенезе.

**Вирусы гепатита В и С** (HBV и HCV). Существуют эпидемиологические данные о наличии тесной связи между HBV- инфекцией и возникновением рака печени. Как и при любом повреждении печени, хроническая вирусная инфекция приводит к компенсаторной пролиферации гепатоцитов. Этот регенеративный процесс стимулируется и поддерживается множеством факторов роста, цитокинов, хемокинов и других биологически активных веществ, продуцируемых активированными клетками иммунной системы, которые способствуют выживанию гепатоцитов, ремоделированию ткани и ангиогенезу. Активированные клетки иммунной системы продуцируют также другие медиаторы (например, АФК, обладающие генотоксич- ностью и мутагенностью). Ключевое событие, происходящее на молекулярном уровне, — это активация в гепатоцитах сигнального пути NF-кВ под влиянием медиаторов, секретируемых активированными клетками иммунной системы. Активация пути NF-кВ в гепатоцитах приводит к блокированию апоптоза, позволяя гепатоцитам, подвергнутым генотоксическому стрессу, пролиферировать и накапливать мутации. Кроме того, интеграция вируса с геномом гепатоцита способна вызвать вторичные мутации хромосом, включая многократные делеции, в т.ч. неизвестных генов-супрессоров опухолей.

Не являющийся ДНК-вирусом HCV также участвует в патогенезе рака печени. В дополнение к механизму хронического повреждения печени и компенсаторной регенерации следует отметить, что компоненты генома HCV, например коровый белок HCV, могут оказывать прямое влияние на онкогенез, возможно путем активации множества митогенных сигнальных путей.

**Helicobacter pylori**

Первоначально H. pylori считали причиной развития язвенной болезни, однако в настоящее время это первая бактерия, классифицированная в качестве канцерогенного агента. В настоящий момент H. Pylori рассматривается как причина развития аденокарцином и лимфом желудка.

H. pylori на фоне хронического воспаления усиливает пролиферацию клеток. Как и при вирусном гепатите, воспаление приводит к продукции многочисленных генотоксических веществ, таких как активные формы кислорода. При этом инициатором выступает хроническое воспаление и/или хронический гастрит, которые сопровождаются метаплазией покровного эпителия, дисплазией и злокачественными опухолями. Штаммы H. pylori, ассоциированные с аденокарциномойжелудка, имеют так называемый островок патогенности, содержащий связанный сцитотоксичностью ген А (CagA). H. pylori сама в клетку не проникает, однако в эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка попадает CagA, где оказывает множество эффектов, включая инициацию сигнальных каскадов стимулирующих пролиферацию клеток.

Наличие H. pylori также связывают с повышенным риском развития лимфом желудка.В реализации молекулярных механизмов патогенеза таких лимфом, имеют значение штаммоспецифические факторы H. pylori, а также полиморфизм промоторов некоторых цитокинов (например, IL-113 и TNF). Инфекция, вызванная H. pylori, приводит к формированию реактивных Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, вызывают поликлональную пролиферацию В-лимфоцитов. При хронических формах отдельные клетки приобретают способность к росту в результате неизвестных в настоящее время мутаций. Эти клетки дают начало моноклональным MALT-лимфомам, зависимым от стимуляции Т-клетками В-клеток, что активирует фактор транскрипции NF-кВ. На этой стадии эрадикация H. pylori приводит к «излечению» в результате прекращения антигенной стимуляции Т-лимфоцитов. Однако на более поздних стадиях возможны дополнительные изменения генома, например транслокация t (11; 18), которая обусловливает стойкую активацию NF-кВ. На этой стадии MALT-лимфомы не нуждаются в антигенной стимуляции бактериями для своего роста и приобретают способность к распространению из желудка в другие ткани.

**Общие этапы канцерогенеза.**

На первом этапе происходит взаимодействие канцерогенов химической, физической и биологической природы с протоонкогенами, онкосупрессорами, генами-регуляторами апоптоза генома нормальной клетки.

На втором этапе подавляется активность онкосупрессоров и происходит трансформация в онкогены.

На третьем этапе канцерогенеза, в связи с подавлением активности онкосупрессоров и экспрессии онкогенов синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически изменённая клетка приобретает опухолевый фенотип.

Четвёртый этап канцерогенеза характеризуется пролиферацией опухолевых клеток, что ведёт к формированию новообразования (опухолевого узла). Опухоль становится генетически и фенотипически гетерогенной, развиваются инвазия и метатазирование.

**Уклонение от апоптоза**

Накопление опухолевых клеток может быть не только результатом усиленной пролиферации за счет активации стимулирующих рост онкогенов или инактивации подавляющих рост генов-супрессоров злокачественных опухолей, но также возникать вследствие мутаций генов, которые регулируют апоптоз. Клетка с поврежденным геномом может погибнуть самостоятельно, предотвратив тем самым накопление мутаций в своём потомстве. Апоптоз могут запускать множество разнообразных сигналов, начиная от повреждения ДНК и заканчивая утратой адгезивных свойств базальной мембраной. Идентифицировано большое семейство генов, регули­рующих апоптоз.

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

Каспазы могут быть подавлены с помощью семейства ингибирующих апоптоз белков. Некоторым опухолям удается уклониться от апоптоза при нарушении регуляции данных белков.

**Ангиогенез**

Без васкуляризации солидная опухоль не может увеличиться более 1-2 мм в диаметре, несмотря на все генетические аномалии. Как и нормальным тканям, опухолям нужны кислород и питательные вещества, а также удаление продуктов обмена. Клетки злокачественной опухоли способны стимулировать неоангиогенез, характеризующийся образованием новых сосудов от уже существующих капилляров, а в некоторых случаях — васкулогенез, при котором эндотелиальные клетки, формирующие новые сосуды, происходят из костного мозга. Сосудистое русло в опухоли отличается от нормального. Сосуды злокачественной опухоли обладают повышенной проницаемостью, расширены и имеют неупорядоченные связи. Таким образом, ангиогенез — биологическое проявление злокачественности.

Ангиогенез в опухоли обусловлен балансом между ангиогенными факторами и факторами, ингибирующими ангиогенез. На ранних стадиях развития злокачественных опухолей человека ангиогенез не индуцирован. Опухоль остается маленькой или растет in situ в течение многих лет, пока регуляторные механизмы ангиогенеза не заканчивают эту стадию сосудистого покоя. Молекулярный базис для запуска ангиогенеза заключается в увеличенном производстве ангиогенных факторов и/или потере ингибиторов ангиогенеза. Эти факторы могут образовываться непосредственно самими клетками опухоли, клетками воспаления (например, макрофагами) или стромальными клетками. Протеазы, продуцируемые как самими опухолевыми клетками, так и стромальными клетками, образовавшимися в ответ на рост опухоли, также принимают участие в регулировании баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами.

Переключение ангиогенеза контролируется несколькими физиологическими стимулами, например гипоксией. Относительный дефицит кислорода стимулирует продукцию множества проангиогенных цитокинов, например VEGF и FGF-2, через активацию HIF-la, фактора транскрипции, чувствительного к кислороду. Эти факторы создают так называемый ангиогенный градиент*,* стимулируя пролиферацию эндотелия и направляя рост новых сосудов к опухоли. VEGF также усиливает экспрессию лигандов, активирующих сигнальный путь Notch, являющийся ключевым в регуляции ветвления и плотности новообразованных сосудов.

**Метастазирование**

Процесс метастазирования представляет собой появление вторичных очагов опухоли в отдаленных тканях (метастазов).

Злокачественные опухоли диссеминируют в организме одним из трех путей: **(1)** имплантационным по поверхности предсуществующих полостей;

**(2)** лимфогенным;

**(3)** гематогенным.

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

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

**Гематогенный путь.** Этот путь метастазирования приводит к наиболее фатальным последствиям. Он наиболее характерен для сарком, но иногда этим путем идет распространение карцином. Ввиду того что вся портальная кровь дренируется через печень, а вся кровь из полых вен — через легкие, наиболее часто в процессы гематогенного распространения злокачественных опухолей вовлекаются печень и легкие.

**Инвазия во внеклеточный матрикс**

Клетки опухоли взаимодействуют с внеклеточным матриксом (ВКМ) на нескольких стадиях метастатического каскада. Карцинома вначале должна разрушить базальную мембрану, затем проникнуть через интерстициальную соединительную ткань и далее — через базальную мембрану сосудов и получить возможность распространения в другие органы. Данный цикл повторяется, когда опухолевый эмбол с потоком крови или лимфы проникает через стенку сосуда в ткани отдаленного органа. Инвазия в ВКМ инициирует метастатический каскад — активный процесс, который можно разделить на несколько этапов:

1) нарушение межклеточных соединений (отделение опухолевых клеток друг от друга);

2)деградация ВКМ;

3)прикрепление к новым компонентам ВКМ;

4)миграция опухолевых клеток.

**Первый этап инвазии.** Разобщение опухолевых клеток и их отделение друг от другаявляется результатом изменения молекул межклеточной адгезии. Неизмененные клетки плотно соединены друг с другом, их поверхности покрыты различными молекулами адгезии. Межклеточное взаимодействие обеспечивается трансмембранным и белками из семейства кадгеринов. Е-кадгерины образуют гомотопические сцепления в эпителиальных тканях, служащие для поддержания единства эпителия и передачи сигналов между клетками. Снижение экспрессии E-кадгеринов при опухолевой прогрессии уменьшает способность клеток соединяться между собой и приводит к отделению их от первичной опухоли и последующему распространению в окружающие ткани.

**Второй этап инвазии** — местная деградация базальной мембраны и межуточной соединительной ткани.Опухолевые клетки могут секретировать протеолитические ферменты непосредственно или индуцировать стромальные клетки (например, фибробласты и клетки воспаления) к образованию протеаз. В процесс инвазии вовлечено множество разнообразных протеаз — матриксных металлопротеиназ (ММП), катепсин D, урокиназный активатор плазминогена. ММП регулируют инвазию опухолевых клеток не только путем ремоделирования нерастворимых компонентов базальной мембраны и интерстициального матрикса, но также за счет высвобождения секвестрированных ВКМ факторов роста. Продукты деградации коллагена и протеогликанов обладают хемотаксическим, ангиогенным и стимулирующим рост эффектами. Например, ММП-9 — желатиназа, расщепляющая коллагены IV типа эпителиальной и сосудистой базальной мембраны, также стимулирует высвобождение VEGF из участков секвестрированного ВКМ. Доброкачественные опухоли молочной железы, толстой кишки и желудка имеют низкую активность коллагеназы типа IV, тогда как их злокачественные аналоги обладают сверхэкспрессией этого фермента. Одновременно уровни ингибиторов металлопротеиназ снижены так, что баланс смещен в сторону деградации ткани.

Опухолевые клетки также могут использовать второй способ миграции в тканях, названный амебовидной миграцией*.* При этом типе движения клетка протискивается через промежутки в матриксе вместо того, чтобы его деградировать и прокладывать таким образом себе дорогу.

Третий этап инвазии заключается в прикреплении опухолевых клеток к белкам ВКМ.У нормальных эпителиальных клеток есть интегриновые рецепторы, позволяющие им взаимодействовать с ламинином и коллагенами базальных мембран, располагающимися в основании мембран. Эти рецепторы помогают поддерживать клетки в покоящемся, дифференцированном состоянии. Утрата адгезии нормальными клетками приводит к индукции апоптоза, в то время как опухолевые клетки устойчивы к этой форме смерти. Кроме того, изменения самого ВКМ способствуют инвазии и метастазированию. Например, в результате деградации коллагена типа IV и ламинина базальной мембраны под действием ММП-2 или ММП-9 образуются новые участки связывания с рецепторами на опухолевых клетках, стимулирующие их перемещение.

**Миграция клеток** *—* заключительный этап инвазии, при котором опухолевые клетки проникают через деградированные базальные мембраны и зоны протеолиза матрикса. Клетка должна прикрепиться к переднему краю матрикса, а отделиться от него в области заднего края, при этом актин сокращается, обеспечивая ее продвижение вперед. Такое движение, потенцируют и направляют цитокины, продуцируемые самой опухолью (например, аутокринным фактором подвижности клеток). Кроме того, продукты деградации компонентов матрикса (например, коллагена, ламинина), а также некоторые факторы роста (например, IGF-1 и -2) обладают хемотаксическим действием по отношению к опухолевым клеткам.

Среди кандидатов на роль онкогена метастазирования есть SNAIL и TWIST, кодирующие факторы транскрипции, первичная функция которых заключается в стимулировании процесса, эпителиально-мезенхимального перехода. В состоянии эпителиально-мезенхимального перехода клетки карциномы снижают регуляцию определенных эпителиальных маркеров (например, Е-кадгерина) и повышают регуляторное действие определенных мезенхимальных маркеров (например, виментина и актина гладких мышц).

**Уклонение опухоли от иммунного ответа**

**Пути уклонения:**

1. селекция опухолевых клеток без антигенов.
2. потеря или снижение экспрессии молекул гистосовместимости. Когда опухолевые клетки не экспрессируют молекулы HLA класса I, тогда им удается избежать атаки цитотоксических Т-лимфоцитов (но не NK-клеток);
3. антигенная маскировка. Поверхностные антигены опухолевых клеток могут маскироваться от иммунной системы молекулами гликокаликса, например мукополисахаридами, содержащими сиаловую кислоту. Это может быть следствием того, что опухолевые клетки экспрессируют больше молекул гликокаликса, чем нормальные;
4. апоптоз цитотоксических Т-клеток. Клетки некоторых меланом и гепатоцеллюлярных карцином экспрессируют FasL. Полагают, что так опухолевые клетки убивают Т-лимфоциты Fas+, вступающие с ними в контакт, и элиминируют их;
5. иммуносупрессия. Многие канцерогенные агенты (например, химикаты и радиация) способны подавлять иммунный ответ. Сами опухоли или их метаболиты также могут вызывать иммуносупрессию. Например, TGF-β, секретируемый в больших количествах многими опухолями, представляет собой мощный иммуносупрессант.
6. дефицит костимуляторов*.* Опухолевые клетки могут синтезировать молекулы МНС класса I, но часто не продуцируют молекулы костимуляторов.
7. иммунная система, может сама стимулировать рост опухолей. Активированные лимфоциты и макрофаги секретируют факторы роста для клеток опухоли и регуляторных Т-клеток, а некоторые подтипы макрофагов могут подавлять иммунный ответ на опухоль. Также могут синтезироваться ферменты, обеспечивающие инвазию опухоли (например, матриксные металлопротеиназы).

**Эпигенетические изменения**

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

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

**Клинические аспекты опухолевого роста**

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

**Персонализированная медицина** — это целевая диагностика (геномно-протеомная, метаболомная, транскриптомная) и лечение (индивидуально ориентированные воздействия, в том числе лекарственная, клеточная терапия) больного в соответствии с исходными результатами исследования его генетического профиля. Таргетные препараты целенаправленно воздействуют на клетки опухоли через белки, участвующие в передачи клеточных сигналов.

**Хроническое воспаление и злокачественные опухоли.**

Хроническое воспаление сопровождается компенсаторной клеточной пролиферацией. Данный процесс катализируется различными факторами роста, цитокинами, хемокинами и других биологически активных веществами, продуцируемыми активированными клетками иммунной системы, увеличивающими выживаемость, ремоделирование тканей и ангиогенез.

В ряде случаев хроническое воспаление может привести к увеличению пула стволовых клеток, которые становятся мишенями действия мутагенов. Данные медиаторы также вызывают геномный стресс и мутации; в дополнение активированные иммунные клетки генерируют активные формы кислорода, обладающие прямой генотоксичностью. При хроническом воспалении поведение клеток теряет адаптивный характер, что приводит к возникновению и фиксации мутаций, а в последствие формирования механизмов кнцерогенеза.

**Местное и гормональное действие**

Доброкачественные и злокачественные неоплазии эндокринных желез секретируют гормоны. Эта функция более присуща доброкачественным опухолям, чем злокачественным, клетки последних могут быть совершенно недифференцированными и утратить эту способность. Доброкачественные опухоли менее 1 см в диаметре из р-клеток поджелудочной железы секретируют избыточное количество инсулина, которое может вызвать летальную гипогликемию.

Неэндокринные опухоли также способны секрети-ровать гормоны или гормоноподобные продукты, что проявляется развитием паранеопластических синдромов. Эрозивный и деструктивный рост злокачественных опухолей, а также экспансия и сдавление доброкачественной опухолью поверхностных структур, например слизистых оболочек и кожных покровов, могут стать причиной изъязвления, в результате которого развиваются кровотечение или вторичная инфекция.

**Опухолевая кахексия**

Многие пациенты со злокачественными опухолями страдают от прогрессирующей потери жировой клетчатки, что сопровождается снижением массы тела, выраженной слабостью, анорексией и анемией. Такое состояние называют **кахексией.**В отличие от голодания потеря массы тела при кахексии обусловлена потерей жира и мышечной массы в равной степени. Кахексия вызвана не питательными потребностями опухоли. У пациентов со злокачественными опухолями уровень базального метаболизма повышен, несмотря на снижение потребления пищи. В этом заключается отличие от адаптации организма при голодании, когда снижается уровень базального метаболизма.

Пациенты со злокачественными опухолями часто страдают анорексией. Кахексия, является результатом действия цитокинов, продуцируемых опухолью, а не снижения потребления пищи. TNF, секретируемый макрофагами в ответ на действие опухолевых клеток (или самими этими клетками), обусловливает развитие кахексии, поскольку TNF в больших концентрациях может мобилизовать жиры из жировых депо и подавлять аппетит. Вместе с TNF продуцируются и другие цитокины, такие как ИЛ-1, IFN-y. Кроме того, опухоль продуцирует ряд растворимых факторов, среди которых фактор, индуцирующий протеолиз, и фактор, мобилизующий липиды, усиливающие катаболизм мышечной и жировой тканей. Данные факторы редуцируют синтез белков путем редукции трансляции мРНК и стимулирования катаболизма белков, активируя АТФ-зависимый убиквитин-протеасомный путь.

Кахексия препятствует проведению эффективной химиотерапии, т.к. необходимо снижать допустимые дозы лекарственных средств.

**Паранеопластические синдромы**

Иногда у пациентов со злокачественными опухолями наблюдаются симптомокомплексы, развитие которых невозможно объяснить локальным или отдаленным распространением опухоли, а также выработкой гормонов, обусловленной гистогенезом опухоли. Эти симптомокомплексы называют *паранеопластическими синдромами.* Их регистрируют у ~ 10% пациентов со злокачественными опухолями.

Паранеопластические синдромы важно диагностировать по следующим причинам:

1) могут быть ранней манифестацией бессимптомной опухоли;

2) обусловливают существенные клинические проблемы, а также могут стать причиной смерти пациентов со злокачественными опухолями;

3) нередко имитируют метастатическую стадию злокачественных опухолей, что приводит к назначению ошибочного лечения.

***Эндокринопатии***являются частым вариантом паранеопластических синдромов. Поскольку опухолевые клетки не имеют эндокринного происхождения, их функциональную активность называют *эктопической продукцией гормонов.* Среди наиболее частых эндокринопатий — синдром Кушинга. Синдром Кушинга в качестве паранеопластического синдрома обычно вызван избыточной продукцией опухолевыми клетками АКТГ или подобных ему полипептидов. Предшественником АКТГ является проопиомеланокортин. У больных раком легкого с синдромом Кушинга обнаруживается повышение в крови проопиомеланокортина и АКТГ. При гиперпродукции АКТГ гипофизом его предшественник в сыворотке крови не обнаруживается.

***Гиперкалъциемия*** *—* наиболее частый паранеопластический синдром. Причиной выраженной гиперкальциемии гораздо чаще является злокачественная опухоль, чем гиперпаратиреоидизм.

Патогенез гиперкальциемии на фоне злокачественных опухолей связан с двумя факторами:

(1) остеолизом, индуцированным злокачественным новообразованием, как в случае локализации первичной опухоли в костном мозге, например при множественной миеломе, так и при метастатическом поражении костей опухолями различной локализации (гиперкалъциемию при метастазах в кости не относят к паранеопластическим синдромам);

(2) продукцией кальциемических гуморальных веществ внекостными опухолями.

***Нейромышечпая патология***представлена периферической нейропатией, кортикальной мозжечковой дегенерацией, полимиопатией, напоминающей полимиозит, и миастеническим синдромом, похожим на миастению гравис*.* У некоторых больных выявляют перекрестно реагирующие противоопухолевые антитела (белок сетчатки глаза), взаимодействующие с антигенами нервных клеток. По неизвестным причинам иммунная система распознает эти антигены как чужие и осуществляет иммунный ответ.

***Акантокератодермия***характеризуется появлением на коже серо-черных бородавчатых гиперкератотических бляшек. Это заболевание встречается редко и является генетически детерминированным заболеванием детей и взрослых. В 50% случаев ассоциируется с некоторыми видами злокачественных опухолей, особенно у взрослых после 40 лет. Иногда поражения кожи возникают до обнаружения злокачественных опухолей.

***Гипертрофическую остеоартропатию***диагностируют у 1-10% пациентов с бронхогенными карциномами.

Данная патология характеризуется следующими признаками:

(1) периостальным формированием новой костной ткани, преимущественно в дистальных отделах трубчатых костей, костях стопы и кисти, проксимальных фалангах пальцев рук;

(2) артритами соседствующих суставов;

(3) булавовидной деформацией пальцев рук (симптом «барабанных палочек»).

***Сосудистая и гематологическая патология***также наблюдается у пациентов со злокачественными опухолями. Мигрирующие тромбофлебиты (синдром Труссо) наиболее характерны для карцином внутренних органов — чаще всего поджелудочной железы и легкого. ДВС может осложнять разнообразные клинические ситуации.

**Молекулярные профили опухолей**

До недавнего времени объектами исследований экспрессии генов были отдельные гены. На современном этапе развития медицины активно используются различные методы, позволяющие изучать экспрессию всех генов генома одновременно: микрочипирование, высокопроизводительное секвенирование нового поколения.

Большой проблемой в анализе экспрессии генов является гетерогенность опухолевой ткани, наличие в образцах соединительнотканной стромы, воспалительного инфильтрата и фрагментов нормальной ткани. Единственный выход из этой ситуации — получать «чистую» опухоль или маленькие ее части с помощью *лазерной микродиссекции* (опухолевые клетки вырезают сфокусированным лазером под микроскопом, материал помещают в небольшую пробирку и используют для выделения ДНК и РНК).

Развитие новых платформ для микрочипов и технологий, например высокопроизводительного секвенирования, позволяет создать классификацию всех генетических изменений в опухолевых клетках. Сравнительная геномная гибридизация на основе чипов дает возможность выявлять такие изменения генов, как амплификация и делеция, и сопоставлять с экспрессией генов. SNP-чипы, охватывающие весь геном, можно использовать для расширенного анализа генома и определения риска злокачественных опухолей. Тилинг-чип всего генома применяют для выявления новых транскриптов, промоторов и мест сплайсинга. Тилинг-чип также может быть полезен в идентификации эпигенетических изменений, например метилирования ДНК, а в комбинации с техникой иммунопреципитации хроматина получают карту сайтов хроматиновых маркеров, а также мест связывания факторов транскрипции. Высокопроизводительное ресеквенирование, позволяющее генерировать сотни миллионов — миллиарды пар оснований за один цикл, помогает идентифицировать неизвестные химерные белковые продукты гибридных генов, а также осуществить эффективное ресеквенирование всего генома опухолевой клетки.

Новым горизонтом молекулярных технологий для глобального анализа злокачественных опухолей является *протеомика —* метод, позволяющий изучать профиль белков ткани, сыворотки крови и других жидкостей тела. Известно, что уровни мРНК регулируются посттрансляционно, но непонятно, каким образом уровень белков (молекул, участвующих в клеточных процессах) коррелирует с уровнями мРНК. В настоящее время развиваются такие технологии, как массспектроскопия и чипирование антител, позволяющие глобально изучать белки.

**Тестовые задания**

1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ, ВСЕ, КРОМЕ (УК-2, ПК-1):
2. наследственные генетические мутации;
3. инфракрасное излучение;
4. ионизирующая радиация;
5. травматизация кожи.
6. ультрафиолетовое облучение;

2. ФУНКЦИЯ ГЕНОВ СУПРЕССОРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА (УК-2, ПК-1):

1. активация протоонкогенов;
2. подавление активности онкогенов;
3. активация онкогенов;
4. активация пролиферации.
5. подавление активности протоонкогенов.

3. ОНКОМАРКЕРЫ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ (УК-2, ПК-1, ПК-5):

1) дифференциальная диагностика доброкачественного и злокачественного новообразования;

2) скрининг наличия опухоли в популяции

3) оценка эффективности терапии и мониторинг;

4) прогноз для пациента;

5) все вышеперечисленное.

4. УКЛОНЕНИЕ ОПУХОЛИ ОТ ИММУННОГО НАДЗОРА ОБУСЛОВЛЕНО (УК-2, ПК-1):

1) селекция опухолевых клеток без антигенов;

2) потеря или снижение экспрессии молекул гистосовместимости;

3) антигенная маскировка; селекция опухолевых клеток без антигенов

4) апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов;

5) дефицит костимуляторов, иммуносупрессия, селекция опухолевых клеток без антигенов, потеря или снижение экспрессии молекул гистосовместимости, антигенная маскировка, апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов.

5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (УК-2, ПК-1):

1. иммуносупрессия, на фоне которой развивается метастазирование;
2. стимуляция неолимфангиогенеза и последующая интравазация клеток в лимфатические сосуды;
3. органоспецифическое метастазирование при содействии рецепторов хемокинов, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых клеток;
4. нарушение межклеточных контактов
5. все перечисленное

**Ситуационные задачи**

**Задача №1.**

Мужчина 52 года, обратился к врачу с жалобой на кровохарканье. При физикальном осмотре у пациента отмечаются отёки лица и нижних конечностей. АД 160/70 мм.рт.ст. При рентгенограмме грудной клетки выявлено новообразование в правом лёгком 5 см в диаметре. Электролиты сыворотки крови в норме. Пациенту проведена трансбронхиальная биопсия с последующим микроскопическим исследованием. Метастатического поражения костной ткани не выявлено.

1. Какой вид исследований необходим врачу для уточнения диагноза?
2. Иммуногистохимическое окрашивание опухолевых клеток, скорее всего, будет положительным для каких из нижеперечисленных антител?

**А** ─ АДГ

**Б** ─ АКТГ

**В** ─ Эритропоэтип

**Г** ─ Инсулин

**Д**─ ПТГ-подобные пептиды

1. Почему особенно важно провести диагностику паранеопластического синдрома на раннем этапе?

**Задача №2**

Пациентка Е.,70 лет в последние 8 месяцев отмечает у себя чувство тяжести в области малого таза. При проведении УЗИ органов малого таза в стенке матки визуализируется опухоль 12 см в диаметре. Проведена тотальная гистерэкстомия с последующим гистологическим исследованием. При микроскопировании выявлена высокодифференцированная лейомиосаркома тела матки. Спустя 1 год при проведении рентгенографического исследования грудной клетки в ткани правого лёгкого обнаружено очаговое новообразование 4 см в диаметре. Больной проведена тонкоигольная биопсия. При цитологическом исследовании выявлены клетки низкодифференцированной саркомы. При оценке анамнеза жизни выявлено, что пациентка курит в течение 45 лет.

1. Какие из нижеуказанных механизмов лучше объясняют характер вышеописанного состояния? Обуснуйте свой ответ.

**А** ─ Длительный стаж курения пациентки

**Б** ─ Развитие второго первичного новообразования в лёгком

**В** ─ Наследственный дефект RB-гена

**Г** ─ Наличие ВИЧ инфекции и формирование вторичного иммунодефицита

**Д**─ Наличие метастатического поражения лёгких и агрессивного опухолевого клона.

1. Назовите этапы инвазии опухоли во внеклеточый матрикс?
2. С чем связан патогенез гиперкальциемии на фоне злокачественных опухолей связан с двумя факторами?

**Задача № 3**

Пациент, К. Возраст: 44 Цвет кожи: II светлая.

Анамнез заболевания. Пациент К., обратился для проверки «родинки» в области    спины. Интересующее пигментное образование оказалось обычным меланоцитарным внутридермальным невусом. Кроме того, на коже туловища имеются множественные невусы d=0,2 см., а на шее, множественные мелкие пигментные невусы. При близком осмотре обнаружено пигментное образование и в волосистой части головы, которого не было видно из-за густого волосянного покрова.  Давность появления данного пигментного образования точно сказать не может.

Status localis. На коже затылочной области волосистой части головы пигментное образование, асимметричное, неравномерной окраски, несколько возвышающееся над уровнем кожи, общей площадью 2,5 х 1,5 см.

Пациент направлен к онкологу, проведено хирургическое лечение.

Гистопатологическое заключение:

Пигментная меланома без изъязвления толщиной 3 уровень инвазии по Кларку. Края резекции-в пределах здоровой тканей. Стадия по системе TNM: T 2a N0 M0; Стадия опухолевого процесса: 1В.

1. Перечислите клинические варианты меланомы?

2. Контингент риска развития меланомы?

3. Какие дополнительные исследования необходимо провести данному пациенту?

**Перечень вопросов по самоподготовки по теме практического занятия: знать:**

1. Этиологические факторы развития меланомы (УК-1, УК-2).

2. Генетические мутации при меланоме (УК-1, УК-2).

3. Роль ультрафиолетового излучения в патогенезе меланомы кожи (УК-1, УК-2).

4. Контингенты риска развития меланомы (УК-1, УК-2).

5. Основные звенья канцерогенеза (УК-1, УК-2).

6. Клинические варианты меланомы (ПК-5, ПК-6).

7. Диагностика меланомы (ПК-5, ПК-6).

8. Основные принципы терапии меланомы (ПК-5, ПК-6).

9. Диагностические критерии ВОЗ.

10. Важность персонифицированного подхода в лечении меланомы.

11. Первичная и вторичная профилактика меланомы кожи.

**Перечень практических умений по изучаемой теме:**

Уметь выявлять меланоцитарные новообразования кожи подозрительные в отношении меланомы (ПК-5).

**Рекомендации по выполнению НИР:**

1. Современные представления о молекулярно-генетических изменениях при меланоме

2. Современные методы диагностики меланомы (ПК-5, ПК-6).

3. Патогенетические подходы к терапии метастазирующей меланомы (УК-1, УК-2, ПК-1).

**Примерная тематика НИРС по теме**

1. Роль эпигенетических изменений в развитии опухолевого процесса.
2. Молекулярные механизмы метастазирования.
3. Драйверные и вторичные мутации, их вклад в формирование опухолей.

**Основная литература**

1. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология: учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 864 с.: ил. - Текст: электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970460719.html).

**Дополнительная литература**

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

**Электронные ресурсы**

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) Международное агентство по изучению рака (http://www.iarc.fr/).
2. Melanoma Research Foundation (MRF) Фонд исследования меланомы (http://melanoma.org).

**Практическое занятие №3**

**Тема:** Молекулярные механизмы развития патологических процессов при ферментопатиях пищеварительного тракта.

**Разновидность занятия:** комбинированное.

**Методы обучения:** объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

**Значение темы** (актуальность изучаемой проблемы): Ферментопатии, возникающие при заболеваниях желудочно-кишечного тракта по мере прогрессирования патологии, сами выступают в качестве патогенетических звеньев приводящих как к поражению смежных органов пищеварения, так и патологических процессов в других системах организма (обусловленных нарушением нутритивного статуса организма – гиповитаминозы, белковая, энергетическая недостаточность в клетке и др.). Знание молекулярных механизмов формирования и прогрессирования ферментопатий в организме в этой связи крайне важны, так как формируют представление врача о принципах патогенетически-обоснованного проспективного подхода к диагностике и терапии различных видов патологий, в основе которых лежит ферментопатия.

**Формируемые компетенции:** УК-1, УК-2, УК-3, ПК-1, ПК-5, ПК-6.

**Место проведения и оснащение практического занятия:** Аудитория № 6 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

**Структура содержания темы** (хронокарта практического занятия)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| п/п | Этапы практического занятия | Продолжительность (мин.) | Содержание этапа и оснащенность |
| 1 | Организация занятия | 5.00 | Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся |
| 2 | Формулировка темы и целей | 10.00 | Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия |
| 3 | Контроль исходного уровня знаний и умений | 20.00 | Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос |
| 4 | Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия | 30.00 | Изложение основных положений темы |
| 5 | Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль) | 180.00 | Выполнение практического задания |
| 6 | Итоговый контроль знаний (письменно или устно) | 20.00 | Тесты по теме, ситуационные задачи |
| 7 | Задание на дом (на следующее занятие) | 5.00 | Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме |
|  | ВСЕГО | 270 |  |

**Аннотация** (краткое содержание темы):

Ферментоопатия – патологическое состояние, характеризующееся отсутствием какого-либо фермента, или снижением или нерегулируемым усилением его активности, приводящее к метаболическим расстройствам в организме. Особо широк круг вторичных ферментопатий, формирующихся при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, которые являются примером сложных морфо-функциональных взаимоотношений клеточных элементов с извращением ферментативной активности конкретного органа. В этой связи возникают многочисленные реакции организма в виде метаболических нарушений, приводящие к нарушению системы кроветворения, нервной, иммунной эндокринной систем и т.д. Характер и выраженность клинических проявлений при ферментопатиях весьма разнообразен, в зависимости от функционально-метаболических и структурных изменений в очаге повреждения. Знание молекулярных механизмов формирования и прогрессирования ферментопатий при заболеваниях органов пищеварения способствуют проведению более эффективной профилактической работы патофизиологически сопряженных заболеваний.

**Содержание темы**

Мальабсорбция представляет собой патологическое состояние, при котором нарушаются процессы всасывания и транспортировки, переваренных нутриентов на уровне слизистой оболочки тонкого кишечника.

В качестве этиологических факторов, которые сопособствуют развитию данного синдрома рассматривают:

1. *Пищеварение в просвете кишечника,* при котором белки, углеводы и жиры расщепляются на молекулы, пригодные для всасывания.

2.*Терминальное пищеварение,* при котором на щеточной каемке клеток слизистой оболочки тонкого кишечника происходит гидролиз углеводов и пептидов под действием дисахаридаз и пептидаз соответственно.

3. *Трансэпителиалый транспорт,* при котором питательные вещества, жидкость и электролиты проходят через эпителиоциты тонкой кишки, при этом дополнительно трансформируясь.

4. *Лимфатический транспорт* абсорбированных липидов.

Синдром мальабсорбции проявляется хронической диареей, нарушается всасывание жиров, жиро - и водорастворимых витаминов, белков, углеводов, электролитов, минералов и воды.

Хроническая мальабсорбция сопровождается потерей массы тела, метеоризмом, анорексией. Признаком мальабсорбции является стеаторея — выделение с каловыми массами большого количества жиров и обильный, пенистый, сального вида, желтый или светло-бурый стул. Недостаточное всасывание витаминов и минералов может привести к дефициту пиридоксина, фолатов или витамина В12, а в дальнейшем — к анемии и воспалению слизистой оболочки. Дефицит витамина К может стать причиной кровотечения, дефицит кальция, магния или витамина D приводит к остеопении и тетании, а дефицит витамина А или B2 может вызвать периферическую нейропатию. Также возможны различные нарушения со стороны эндокринной системы и кожи.

Диарея — увеличение объема каловых масс, в т.ч. за счет жидкости, и частоты дефекации. Обычно о диарее говорят, когда каловые массы превышают 200 г/сут. В тяжелых случаях объем стула достигает 14 л/сут, что без восполнения объема жидкости в организме может привести к летальному исходу.

Выделяют 4 основных типа диареи:

1) секреторная диарея характеризуется изотоническим стулом и продолжается при прекращении приема пищи;

2) осмотическая диарея, развивающаяся, в частности, при лактазной недостаточности, возникает в результате повышения осмотического давления, вызванного неабсорбированными веществами в просвете кишки. В этом случае осмолярность каловых масс более чем на 50 мОсм больше плазмы крови. Осмотическая диарея прекращается при прекращении приема пищи;

3) диарея при мальабсорбции начинается вследствие нарушения всасывания всех питательных веществ, сопровождается стеатореей и уменьшается при прекращении приема пищи;

4) воспалительная диарея развивается на фоне воспаления кишечника, характеризуется гнойным кровянистым стулом и продолжается при прекращении приема пищи.

**Кистозный фиброз**

Кистозный фиброз является одной из причин формирования синдрома мальабсорбции. Отсутствие эпителиального белка CFTR (трансмембранного регулятора кистозного фиброза) приводит к тому, что у пациента с кистозным фиброзом нарушается секреция хлора, что вызывает нарушение секреции бикарбонатов, натрия и воды и, как следствие, происходит избыточное накопление жидкости в просвете кишечника. В дальнейшем происходит нарушение процесса пищеварения в просвете кишечника, которое можно скорректировать у большинства пациентов назначением пероральных ферментных препаратов.

**Целиакия**

Целиакия, представляет собой иммунопатологическое Т-клеточно-опосредованное полисиндромное заболевание, возникающее при употреблении глютен-содержащей пищи у генетически предрасположенных лиц с генотипом HLA-DQ2 или HLA-DQ8.

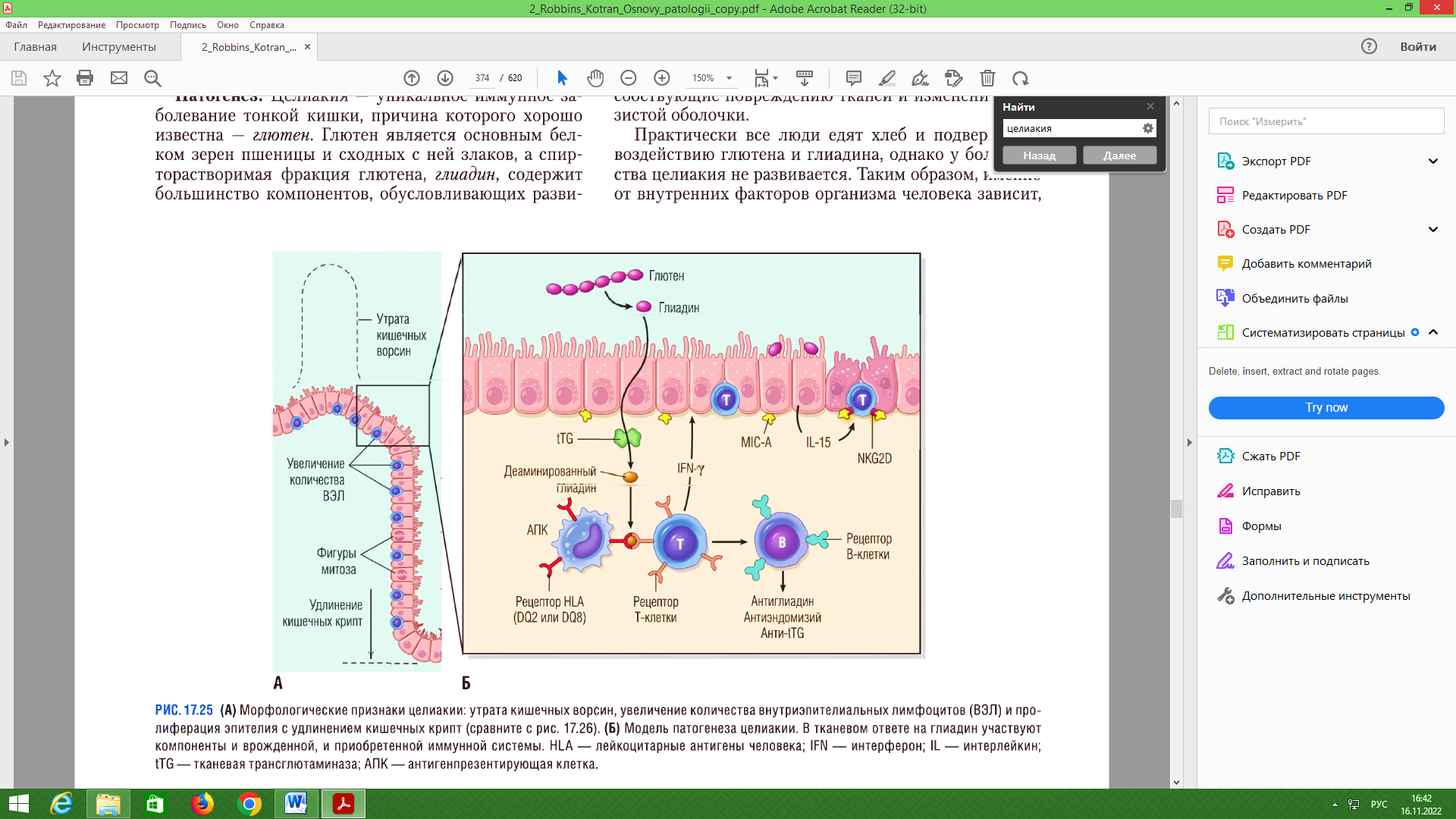
Глютен является основным белком зерен пшеницы и сходных с ней злаков, а спирторастворимая фракция глютена, глиадин, содержит большинство компонентов, обусловливающих развитие заболевания.

Глютен расщепляется ферментами в просвете кишечника и ферментами щеточной каемки до аминокислот и пептидов, включая 33-аминокислотный α-глиадиновый пептид, устойчивый к расщеплению протеазами желудка, поджелудочной железы и тонкого кишечника.

Патогенез целиакии включает каскад иммунопатологических состояний, которые индуцируются пептидами глиадина. Некоторые пептиды глиадина индуцируют экспрессию эпителиальными клетками ИЛ-15, который, в свою очередь, запускает активацию и пролиферацию внутриэпителиальных CD8+ Т-лимфоцитов, вызывая в них экспрессию NKG2D (маркера NK-клеток). Такие лимфоциты становятся цитотоксическими и разрушают энтероциты с поверхностным MIC-А (являющегося HLA-I-подобным белком, экспрессируемым в ответ на повреждение), т.к. NKG2D служит рецептором для MIC-A. Т-клетки CD8+ NKG2D+ не распознают глиадин, в отличие от Т-клеток CD4+. Повреждение эпителия позволяет другим пептидам глиадина пройти через эпителиоциты в стенку кишечника, где пептиды глиадина деаминируются тканевыми трансглутаминазами. Деаминированные пептиды глиадина способны взаимодействовать с рецепторами HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на антигенпрезентирующих клетках, которые презентируют пептиды глиадина CD4+ Т-лимфоцитами. Эти Т-клетки вырабатывают цитокины, способствующие повреждению тканей и изменению слизистой оболочки **(рис.7).**

Другими генетическими факторами являются, полиморфизм иммунорегуляторных генов, например тех, которые кодируют синтез ИЛ-2, ИЛ-21, CCR3 и SH2B3, а также генов, определяющих полярность эпителия.

Установлена связь целиакии с другими иммунными заболеваниями: сахарным диабетом типа I, тиреоидитом, синдромом Шегрена, а также атаксией, аутизмом, депрессией, некоторыми формами эпилепсии, IgA-нефропатией, синдромом Дауна и синдромом Тернера.



**Рис.7** Модель патогенеза целиакии. В тканевом отеке на глиадин учавствуют компоненты и врожденной и адаптивной имунной системы.

IFN-γ-интерферон, IL-интерлейкин, tTG-тканевая трансглютаминаза.

Гистологически характерна тотальная атрофия кишечных ворсин.

У взрослых целиакия обычно развивается в возрасте 30-60 лет. Однако в связи с ее нетипичными проявлениями диагностировать заболевание в течение длительного времени не удается. У некоторых пациентов целиакия имеет скрытое течение, и заболевание может быть выявлено только по положительным результатам серологического исследования и атрофии кишечных ворсин. Симптомная целиакия у взрослых часто сопровождается анемией, хронической диареей, метеоризмом и синдромом хронической усталости. Несмотря на одинаковую частоту заболевания у лиц обоего пола, целиакию в 2-3 раза чаще выявляют у женщин, вероятно из-за того, что у них менструальные кровотечения увеличивают потребность в железе и витаминах и усугубляют эффект нарушенного всасывания.

В педиатрической практике целиакия может проявляться признаками мальабсорбции или другими атипичными симптомами, затрагивающими практически любой орган. Целиакия с классическими симптомами обычно манифестирует у детей в возрасте 6-24 мес. после введения в их рацион продуктов, содержащих глютен, и проявляется раздражительностью, метеоризмом, анорексией, хронической диареей, плохой прибавкой или потерей массы тела, мышечным истощением. Целиакия с неклассическими симптомами обычно наблюдается у детей старшего возраста и характеризуется болью в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом и запором. Внекишечные проявления — артрит или боль в суставах, эпилептические припадки, афтозный стоматит, железодефицитная анемия, замедление полового созревания и роста.

Самой частой опухолью является ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома — агрессивная лимфома из внутриэпителиальных Т-лимфоцитов. У пациентов с целиакией также относительно чаще, чем в популяции в целом, развивается аденокарцинома тонкой кишки. В связи с этим, когда такие симптомы, как боль в животе, диарея и снижение массы тела, сохраняются, несмотря на строгую безглютеновую диету, следует предположить наличие злокачественной опухоли или резистентной спру, при которой реакция организма на безглютеновую диету также отсутствует. Наиболее распространенная причина рецидива болезни — нарушение безглютеновой диеты.

Перед биопсией обычно проводят неинвазивное серологическое исследование. Наиболее чувствительный тест — обнаружение антител IgA к тканевым трансглутаминазам или антител IgA/IgG к деаминированному глиадину. Антиэндомизиальные антитела являются высокоспецифичными, но менее чувствительными, чем другие антитела. При отрицательном результате исследования на наличие антител IgA важно исключить дефицит IgA, который часто развивается у пациентов с целиакией. При дефиците IgA необходимо измерить титры антител IgG к тканевым трансглутаминазам и деаминированному глиадину. Отсутствие HLA-D02 и HLA-D08 свидетельствует об отсутствии заболевания, однако наличие этих аллелей не подтверждает диагноз «целиакия».

Кожный зуд, поражение кожи с образованием пузырей и герпетиформный дерматит имеют 10% пациентов, также могут развиться лимфоцитарный гастрит и лимфоцитарный колит. В настоящее время единственно возможным методом лечения целиакии является безглютеновая диета, которая, несмотря на некоторые сложности в ее соблюдении, улучшает состояние большинства пациентов. Безглютеиовая диета также снижает риск отдаленных осложнений, в частности анемии, женского бесплодия, остеопороза и злокачественной опухоли.

**Диагностика целиакии**

Золотым стандартом для диагностики целиакии является определение наличия специфических антител, а также морфологические критерии заболевания, полученные при биопсии кишечника.

* Anti-tTG класса IgA или anti-EMA (антитела к эндомизию) класса IgA и общий IgA для исключения его дефицита
* В случае селективного дефицита IgА, должны использоваться основанные на IgG исследования: anti-DGP, anti-tTG или EMA (два последних высоко чувствительны, но обладают низкой специфичностью)
* Проведение кишечной биопсии всегда необходимо, если уровни антител низкие или негативные, и в случае отсутствия признаков/симптомов мальабсорбции. Тем не менее, при гистологической диагностике часто встречаются «подводные камни», а находки характерны, но не специфичны
* ESPGHAN предлагает очень высокий титр tTG-IgA (>10 раз превышающий верхнюю границу нормы), положительные EMA во втором образце крови, признаки мальабсорбции

При световой микроскопии самыми характерными гистологическими изменениями у пациентов с целиакией, получающих глютеносодержащую диету, являются:

•Повышенная плотность интраэпителиальных лимфоцитов(>25/100 эпителиальных клеток)

•Криптовая гиперплазия, с повышенным отношением ворсинки/крипты

•Притупленные или атрофичные ворсинки

•Инфильтрация мононуклеарных клеток в собственную пластинку

•Изменения эпителия, включая структурную патологию эпителиальных клеток

**Тропическая спру**

Тропическая спру — это синдром мальабсорбции, который развивается почти исключительно у людей, проживающих в тропиках, или туристов, посещающих страны этого региона, например Пуэрто-Рико, Индию, страны Карибского бассейна, Западной Африки, Юго-Восточной Азии и северной части Южной Америки.

При тропической спру гистологически отмечается тенденция к вовлечению в процесс дистальных отделов тонкой кишки, что объясняет частый дефицит фолатов и витамина B12, а также увеличение ядер в эпителиальных клетках (появление мегалобластов, как при пернициозной анемии).

У туристов мальабсорбция обычно проявляется диареей через несколько дней или недель после острой кишечной инфекции. Этиологические агенты точно не установлены, однако отмечается усиленный рост аэробных кишечных бактерий. Применение антибиотиков широкого спектра, как правило, приводит к быстрому выздоровлению. Считается, что причиной заболевания могут быть различные инфекции, включая Cyclospora spp. и энтеротоксигенные бактерии.

**Диагностика тропической спру**

Общий анализ крови:

Обнаруживается мегалобластная анемия, которая является следствием дефицита фолиевой кислоты и витамина В12, уровни показателей которых

снижены более чем у 60% пациентов.

Биохимический анализ крови

При тропической спру вследствие синдрома мальабсорбции, отмечаются:

-гипокалиемия;

-гипокальциемия;

-гипомагниемия;

-гипофосфатемия;  
-гипоальбуминемия;  
-гипохолестеринемия;  
-повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).  
Важно определять показатели метаболизма железа в организме:  
- содержание железа, ферритина и трансферрина сыворотки крови;  
- общая железосвязывающая способность сыворотки крови;  
- расчетный коэффициент насыщения трансферрина железом.  
  
Тест с D-ксилозой

С помощью D-ксилозного теста производится оценка абсорбционной функции тонкой кишки.  Больной принимает внутрь 25 г D-ксилозы, после чего в течение 5 часов собирает мочу. Если процессы всасывания в тонкой кишке не нарушены, то количество выделенной за это время D-ксилозы должно быть не менее 5 г. Позитивные результаты теста регистрируются более чем у 90% пациентов.

Копрологическое исследование

Кал собирается в течение 72 часов у пациента, находящегося на диете, содержащей 80-100 г жира. В собранном кале определяется количество выделяемого жира. В норме этот показатель составляет 7 г. Потери жира с калом при тропической спру превышают 15 г в сутки.  
Также проводится исследование кала на яйца глист

**Аутоиммунная энтеропатия**

Аутоиммунная энтеропатия — это сцепленное с Х-хромосомой заболевание, имеющее аутоиммунный патогенез и характеризующееся длительной диареей. Аутоиммунная энтеропатия наблюдается преимущественно у младенцев. Тяжелым течением отличается наследственная форма, называемая синдромом IPEX (сцепленный с Х-хромосомой синдром, включающий иммунную дисрегуляцию, полиэндокринопатию и энтеропатию).

Аутоиммунная энтеропатия возникает вследствие зародышевой мутации гена *FOXP3,* расположенного на Х-хромосоме. *FOXP3* является фактором транскрипции, экспрессируемым регуляторными Т-клетками CD4+. У лиц с синдромом IPEX и мутациями *FOXP3* отмечают нарушение функции регуляторных Т-клеток. При менее тяжелой аутоиммунной энтеропатии присутствуют и другие дефекты функции регуляторных Т-клеток. Часто обнаруживаются аутоантитела к энтероцитам и бокаловидным клеткам, а у некоторых пациентов могут присутствовать антитела к париетальным клеткам и клеткам островков Лангерганса.

В тонком кишечнике количество внутриэпителиальных лимфоцитов может быть увеличено, но не настолько, как при целиакии. Кроме того, часто определяются внутриэпителиальные нейтрофилы.

**Лактазная недостаточность**

Дисахаридазы, включая лактазу, локализуются на апикальной мембране щеточной каемки ворсин абсорбирующих эпителиальных клеток. Дефект является биохимическим, поэтому гистологическое исследование биоптатов обычно неинформативно.

Лактазная недостаточность бывает двух типов:

-**врожденная лактазная недостаточность***.* Ассоциируется с мутацией гена, кодирующего синтез лактазы, и является аутосомно-рецессивным заболеванием. Наблюдается редко и проявляется метеоризмом и профузной диареей с водянистым, пенистым стулом после употребления молока и продуктов, содержащих лактозу. Симптомы стихают после прекращения употребления этих продуктов, когда из просвета кишки удаляется осмотически активная, но неабсорбированная лактоза;

-**приобретенная лактазная недостаточность***.* Ассоциируется со снижением экспрессии гена, кодирующего синтез лактазы. Особенно часто наблюдается у коренных жителей Америки, лиц с темным цветом кожи и китайцев. Заболевание манифестирует при появлении в рационе цельного молока. Иногда лактазную недостаточность провоцируют вирусные или бактериальные кишечные инфекции. Симптомы (чувство переполнения желудка, диарея и метеоризм) появляются вследствие ферментации неабсорбированных сахаров кишечными бактериями при употреблении молочных продуктов, содержащих лактозу.

**Тестовые задания**

1. **КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРОЦЕССОВ УЧАВСТВУЕТ В КОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА У БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕАТИТОМ (УК-1, УК-2)?**

1) повышенное выделение с мочой хлорида аммония

2) альвеолярная гиповентиляция

3) перемещение Н+ в костную ткань в обмен на Na+ и Ca2+

4) поступление Н+ в клетки в обмен на К+

5) усиленное выведение бикарбоната с мочой

**2.КАКИЕ ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ДИАРЕИ ВЫДЕЛЯЮТ (УК-1, УК-2)**?

1) онкотическая, осмотическая, лимфогенная, гидродинамическая

2) секреторная, осмотическая, диарея при мальабсорбции, воспалительная диарея

3) секреторная, онкотическая, диарея при мальабсорбции, воспалительная диарея

4) секреторная, онкотическая, диарея при мальабсорбции, воспалительная диарея, мембраногенная

5) осмотическая, диарея при мальабсорбции, воспалительная диарея

**3. ВСАСЫВАНИЕ КАКОГО ВИТАМИНА ЗНАЧИТЕЛЬНО УХУДШАЕТСЯ ПРИ АХОЛИИ (УК-1, УК-2, ПК-1)?**

1) витамина А

2) витамина В1

3) фолиевой кислоты

4) витамина В12

5) витамина D 6

**5. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФАКТОРОВ ИГРАЕТ НАИБОЛЕЕ СУЩЕСТВЕННУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА ПРИ СТРЕССЕ (УК-1, УК-2)?**

1) повышение тонуса блуждающего нерва

2) повышенная секреция желудочного сока

3) усиление синтеза ПгЕ2 клетками эпителия желудка

4) увеличение продукции слизи

5) повышение проницаемости сосудов

**Ситуационные задачи**

**Задача № 1.**

Пациентка С. 22 лет направлена в стационар для обследования с жалобами на выраженную слабость, диарею до 3-4 раз в сутки, стул кашицеобразный, без патологических примесей, снижение массы тела на 5 кг за 6 месяцев, боли в околопупочной области, сухость во рту, постоянную жажду. Пациентка считает себя больной в течение 6 лет, когда впервые появилась диарея до 5-6 раз в сутки, начал снижаться вес, появились отѐки на ногах. Периодически проходила нормализация стула на фоне приѐма противодиарейных препаратов. Пациентка отмечает, что нарушения стула появлялись после употребления в пищу молочных продуктов, хлебобулочных изделий, макарон, каш. Обследовалась у инфекционистов – инфекционная патология исключена. Объективный осмотр. Состояние средней степени тяжести за счѐт выраженной слабости,   
сознание ясное. Рост – 163 см, вес – 45 кг. Кожные покровы бледные, чистые, слизистые бледно-розовые. Лимфоузлы безболезненные, не увеличены. Язык влажный, чистый.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. АД – 100/70 мм рт. ст., ЧСС – 75 ударов в минуту, пульс ритмичный. Живот при пальпации мягкий, участвует в акте дыхания,   
болезненный в эпигастральной, околопупочной областях. Печень, селезѐнка не увеличены. Определяются небольшие отѐки голеней до 2/3.  
Лабораторные исследования: гемоглобин – 89 г/л, эритроциты – 3,72×1012/л, лейкоциты – 6,1×109/л, тромбоциты – 266×109/л, СОЭ – 34 мм/ч. Анализ мочи – без особенностей. Реакция кала на скрытую кровь – отрицательная. Глюкоза крови: 8:00 – 4,5 ммоль/л, 13:00 – 7,0 ммоль/л, 22:00 – 11,9 ммоль/л. Гликолизированный гемоглобин - 9,3%.

Биохимические показатели: биллирубин общий – 23,8 мкмоль/л, биллирубин прямой – 2,8 мкмоль/л, АЛТ – 69 Е/л, АСТ – 45 Е/л, γ-ГТП – 25 Е/л, щелочная фосфотаза – 118 Е/л,   
натрий – 137 мкмоль/л, калий – 4,3 мкмоль/л, креатинин – 44 мкмоль/л, мочевина – 4,3 мкмоль/л, общий белок – 51 г/л, антитела к глиадину (IgG) - 135 Ед/мл.ФГДС. Пищевод: слизистая оболочка гиперемирована, в средней и нижней трети множественные поверхностные эрозии, покрытые жёлтым фибрином ввиде «творожных масс», кардиальный жом смыкается полностью. Желудок: содержимое – слизь с примесью светлой желчи в большом количестве. Слизистая умеренно гиперемирована, складки не утолщены. Привратник проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки – слизистая гладкая, отсутствуют кишечные ворсинки, гиперемирована, отѐчная, в просвете желчь. Консультация проктолога: жалобы на периодическую диарею, временами с примесью слизи. Проведена ректороманоскопия. Патологических изменений не выявлено.

1. Предварительный диагноз.  Ответ обоснуйте.    
2. Опишите патогенез данного состояния.  
3. Составьте план дополнительного обследования пациента.

**Задача № 2.**

Больная 39 лет поступила с жалобами на боли в эпигастрии, правом подреберье, тошноту. Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад выполнена холецистэктомия по поводу ЖКБ. При осмотре кожа и видимые слизистые иктеричны, температура тела 36,8. В легких дахание везикулярное. PS 82 уд. в мин., АД 110/70 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом, живот мягкий болезненный в правом подреберье. Перитонеальные симптомы отрицательные. При УЗИ имеется умеренное расширение ОЖП, подозрение на конкремент в их просвете. С целью уточнения патологии ОЖП выполнена ЭРПХГ. Контрастированы частично ГППЖ и ОЖП, в просвете которого определяется конкремент. Выполнена ЭПТ с литоэкстракцией. К вечеру у больной появились резкие опоясывающие боли, вздутие живота, многократная рвота, показатели амилазы крови- 72г/л, мочи- 240г/л.

1. Какое заболевание развилось у больной и чем оно было вызвано?

2. Какие имеются анатомические предпосылки для развития этого осложнения при манипуляциях на БСДК?

3. Какими доступными инструментальными методами можно подтвердить диагноз и ожидаемые результаты?

4. Составьте программу лечения острого панкреатита?

5. Какие возможны исходы заболевания?

**Задача № 3**

Больная 82 лет поступила с жалобами на резкие боли в эпигастрии, правом подреберье, которые появились около суток, периодически боли носят опоясывающий характер. Беспокоит тошнота, многократная рвота, не приносящая облегчения. Количество рвотных масс незначительное. Из анамнеза установлено, что много лет страдает ЖКБ, ИБС, ГБ, перенесла инфаркт миокарда. Состояние больной тяжелое. Кожа и видимые слизистые желтушно окрашены. Дыхание жестковатое. Пульс 112 уд. в мин. аритмичный, АД 160/90 мл.рт.ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации отмечается напряжение мышц в эпигастрии и правом подреберье. Пальпируется дно увеличенного желчного пузыря, определяется положительный симптом Щеткина в правом подреберье. Газы отходят, мочи мало.

В общем анализе крови лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Билирубин 72 мкмоль/л, амилаза крови 48 г/л, амилаза мочи 250 г/л.

При УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь увеличен, напряжен, толщина стенки 4-5 мм, в его просвете разнокалиберные конкременты, мутное содержимое. Желчные протоки умеренно расширены, четко конкременты не определяются. Поджелудочная железа увеличена, эхогенность снижена, контур смазан, осмотр затруднен из-за вздутия поперечноободочной кишки.

1.Какой клинический диагноз можно поставить больной?

2. Укажите на анатомические предпосылки, создающие условия для развития острого билиарного панкреатита?

3.Обоснуйте лечебную тактику у данной больной?

4. Назовите основные составляющие послеоперационной терапии?

**Перечень вопросов по самоподготовки по теме практического занятия**

1. Ферментопатии, ассоциированные с заболеваниями органов пищеварения. Определение. Классификация ферментопатий (УК-2, ПК-1, ПК-6)
2. Патогенез ферментопатий при заболеваниях желудка, поджелудочной железы и кишечника (УК-2, ПК-1).
3. Особенности клинических проявлений ферментопатий при заболеваниях органов пищеварения (УК- 5, ПК-6).
4. Диагностика и патогенетические походы к лечению заболеваний органов пищеварения ассоциированных с ферментопатиями (УК-2, ПК-1, ПК 5, ПК-6).
5. Ферментопатии, как основное звено  нарушений пищеварения при гастрите. Этиология и патогенез острого и хронического гастрита (УК-2, ПК-1, ПК-6).
6. Ферментопатии, связанные с патологией поджелудочной железы. Этиология и патогенез острого и хронического панкреатита (УК-2, ПК-1, ПК-6).

**Перечень практических умений по изучаемой теме:**

1. Уметь анализировать характер и тяжесть нарушений функций жизненно важных органов на каждом этапе панкреатита. (УК-2, ПК-1).

2. Определять степень влияния патологического процесса на пораженный орган, а также на другие жизненно важные органы и системы организма больного. (УК-2, ПК-5).

3. Выявлять взаимосвязи патогенеза панкреатита и его клинических проявлений. (УК-1, УК-2, ПК-5).

4. Оценивать специфическую и не специфическую реактивность больного и учитывать ее особенности при выборе методов лечения у конкретного больного с ферментопатией (ПК-1, ПК-5, ПК-6).

5. Грамотно использовать и интерпретировать данные методов функциональной диагностики для объяснения происхождения и механизма симптомов заболевания, выбора патогенетического лечения ферментопатии (ПК-5, ПК-6).

6. На основании знания этиологии и патогенеза заболеваний выбрать оптимальные методы патогенетической терапии и обосновать назначение ферментативной терапии (УК-1, УК-2, ПК-6).

**Примерная тематика НИР по теме**.

1. Патогенетические основы формирования ферментопатии желудка при инфицировании H. Pylori.

2. Патогенетические основы ферментопатий при панкреатите

3. Формы и патогенетические отличия ферментопатий при заболеваниях кишечника

4. Современные подходы к лечению ферментопатий.

**Примерная тематика НИРС по теме**

1. Ассоциация показателей перекисного окисления липидов с цитокиновым профилем у детей с панкреатитом.

2. Особенности цитокинового профиля при H. pylori- ассоциированном гастрите у школьников с семейным отягощением по язвенной болезни.

3. Клинико-морфологические проявления и цитокиновая регуляция у детей с лактазной недостаточностью.

**Основная литература**

1. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 864 с. : ил. - Текст: электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970460719.html).

**Дополнительная литература**

1. Долгих, В. Т. Патофизиология : учебник и практикум для вузов. В 2 т. Т. 1. Общая патофизиология / В. Т. Долгих, О. В. Корпачева, А. В. Ершов. - Москва : Юрайт, 2022. - 371 с. - Текст : электронный (https://urait.ru/viewer/patofiziologiya-v-2-t-tom-1-obschaya-patofiziologiya-494392#page/1).
2. Патофизиология. Клиническая патофизиология : учебник. В 2 т. Т. 2. Клиническая патофизиология / ред. В. Н. Цыган. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2018. - 495 с. - Текст: электронный (https://www.books-up.ru/ru/read/patofiziologiya-klinicheskaya-patofiziologiya-v-2-t-t-2-klinicheskaya-patofiziologiya-6558830/?page=I).
3. Патофизиология. Клиническая патофизиология. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. О. И. Уразова, В. В. Новицкий . - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 368 с.: ил. - Текст: электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970450796.html).
4. Патофизиология : курс лекций : учебное пособие / ред. Г. В. Порядин. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 688 с. - Текст: электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970465523.html).

**Электронные ресурсы**

1. Санкт-Петербургское общество патофизиологов (<http://pathophysiology.ru/history.html>).
2. Национальный центр биотехнологической информации (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

**Практическое занятие №4**

**Тема:** Этиопатогенез болевого синдрома.

**Разновидность занятия:** комбинированное.

**Методы обучения:** объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

**Значение темы** (актуальность изучаемой проблемы): Боль является наиболее распространенным симптомом, причиняющим страдания миллионам людей во всем мире. Именно боль заставляет пациента обратиться к врачу, а болевой синдром лежит в основе большинства заболеваний человека. У человека наиболее часто боль является сигналом опасности при повре­ждении тканей. Физиологическое значение боль имеет только до тех пор, пока она выполняет сигналь­ную функцию и обеспечивает мобилизацию защитных сил ор­ганизма. Как только сигнальная функция боли исчерпывает­ся, боль превращается в повреждающий фактор, становится самостоятельной "болезнью", вызывает длительное страдание. Врач, как правило, имеет дело спатологической болью, которая представляет опасность для организма, вызывая нарушение систем регуляции гомеостаза. Эта боль делает лю­дей нетрудоспособными, угнетает психику, вызывает страх и депрессию, яв­ляется причиной нарушения деятельности висцеральных систем.Формирование представлений о сущности боли необходимо для понимания принципов патогенетического подхода к терапии различных видов патологии, которые сопровождаются болевым синдромом.

**Формируемые компетенции:** УК-1, УК-2, УК-3, ПК-1, ПК-5, ПК-6.

**Место проведения и оснащение практического занятия:** Аудитория № 6 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

**Структура содержания темы** (хронокарта практического занятия)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| п/п | Этапы практического занятия | Продолжительность (мин.) | Содержание этапа и оснащенность |
| 1 | Организация занятия | 5.00 | Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся |
| 2 | Формулировка темы и целей | 10.00 | Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия |
| 3 | Контроль исходного уровня знаний и умений | 20.00 | Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос |
| 4 | Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия | 30.00 | Изложение основных положений темы |
| 5 | Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль) | 180.00 | Выполнение практического задания |
| 6 | Итоговый контроль знаний (письменно или устно) | 20.00 | Тесты по теме, ситуационные задачи |
| 7 | Задание на дом (на следующее занятие) | 5.00 | Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме |
|  | ВСЕГО | 270 |  |

**Аннотация** (краткое содержание темы):

В настоящее время наиболее распространенной в медицинском сообществе является определение, предложенная международная ассоциация по изучению (МАИБ): «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Боль – типовой, эволюционно выработанный процесс, который возникает при действии на организм ноцицептивных факторов или при ослаблении противоболевой системы.

Боль включает в себя следующие компоненты:

* Перцептуальный компонент (осознание, восприятие ощущения как боль) – позволяет определить место повреждения.
* Вегетативный: связан с рефлекторным изменением тонуса симпатоадреналовой системы. Сильное болевое ощущение вызывает ряд вегетативных реакций (тошнота, сужение/расширение сосудов) по механизму вегетативного рефлекса.
* Эмоционально-аффективный компонент – отражает психоэмоциональную реакцию на повреждение. Любое сенсорное ощущение (тепло, вид неба) может быть эмоционально нейтральным или вызывать удовольствие или неудовольствия. Болевое ощущение всегда сопровождается возникновением неприятных эмоций.
* Двигательный компонент направлен на устранение действия повреждающих стимулов и проявляется в том, что организм стремится устранить действие болевого раздражителя (рефлекс избегания, рефлекс защиты). Двигательная реакция развивается еще до того, как произойдет осознание боли.
* Поведенческий (когнитивный) компонент – участвует в формировании субъективного отношения к испытываемой в данный момент боли на основе накопленного опыта и формирует план действия.
* Антиноцицептивный компонент направлен на защиту организма от повреждения и устранение боли.

Сразу после нанесения раздражения (чаще острого кратко­временного) формируется срочная точно локализованная бы­стро проходящая боль, которая полностью следует закону си­ловых отношений: с возрастанием интенсивности повреждаю­щего стимула боль прогрессивно возрастает. Это так называе­мая первичная, наиболее молодая в эволюционном отноше­нии, эпикритическая боль. Считается, что структурной осно­вой эпикритической боли являются миелинизированные А-дельта волокна и неоспиноталамокортикальный проекцион­ный путь, которые обеспечивают точную локализацию и ин­тенсивность болевого ощущения. При наличии повреждения тканей спустя 1–2 с. эпикритическая боль исчезает и на ее смену приходит другая форма боли: длительная, разлитая, изнурительная боль. Такую боль обозначают как вторичную, протопатическую. Считается, что протопатическая болевая чувствительность обеспечивается медленнопроводящими С-афферентами и палеоспиноталамокортикальной проекцион­ной системой мозга. Развитие болевой чувствительности шло по пути диффе­ренциации периферических нервных проводников и структур ЦНС; в формировании боли стали принимать участие ретику­лярная формация ствола мозга, таламус, лимбическая система мозга, соматосенсорные и фронтальные отделы коры больших полушарий и разнообразные эфферентные пути, обеспечи­вающие локомоторные акты, висцеральные эффекты, нейроэндокринные изменения обмена веществ.

**Содержание темы**

Боль — это физиологический, эволюционно выработанный типовой процесс, необходимый для нормальной жизнедеятельности, информирующий организм о потенциальной опасности, возникающий в результате действия на организм ноцицептивных (повреждающих) факторов или ослабления антиноцицептивной защиты. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения.

**Периферические и центральные нарушения ноцицепции**

**Гипералгезия**– повышение болевой чувствительности; подразделяется на первичную (охватывает поврежденные ткани) и вторичную (локализуется вне зоны повреждения).

В основе **первичной гипералгезии**лежит сенситизация болевых рецепторов к действию повреждающих стимулов, что появляется снижением порога активации данных рецепторов и усилением афферентного болевого потока. Первичная гипералгезия охватывает поврежденные ткани. Характеризуется снижением болевого порога (БП) и болевой толерантности к механическим и термическим стимулам. В свою очередь, сенситизация ноцицепторов происходит в результате выделения в зоне повреждения БАВ воспаления: биогенных аминов, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов, которые, взаимодействуя с соответствующими ноцицепторами, повышают их чувствительность к механическим и химическим стимулам. Особая роль отводится брадикинину, который прямым путем через β2-рецепторы активирует мембранную фосфолипазу С и непрямым путем через воздействие на различные клетки (эндотелиоциты, тучные, макрофаги, нейтрофилы) стимулирует образование в них медиаторов воспаления, например, простагландинов, а они активируют мембранную аденилатциклазу. Фосфолипаза С и аденилатциклаза стимулируют образование ферментов, фосфорилирующих белки ионных каналов, что вызывает изменение проницаемости мембраны для ионов и, соответственно, изменение возбудимости нервных окончаний и способности генерировать нервные импульсы. Сенситизации ноцицепторов при повреждении тканей способствуют не только тканевые и плазменные алгогены, но и нейропептиды, выделяющиеся из С-афферентов: субстанция Р, нейрокинин А или кальцитонин-генродственный пептид. Эти нейропептиды вызывают расширение сосудов, увеличивают их проницаемость, способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простогландина Е2, цитокининов и биогенных аминов.

На сенситизацию ноцицепторов и развитие первичной гипералгезии влияют также афференты симпатической нервной системы.

Повышение их чувствительности опосредуется двумя путями:

1) за счет повышения сосудистой проницаемости в зоне повреждения и увеличения концентрации медиаторов воспаления (непрямой путь);

2) за счет прямого воздействия норадреналина и адреналина (нейротрансмиттеров симпатической нервной системы) на α2адренорецепторы, расположенные на мембране ноцицепторов.

**Вторичная гипералгезия** обусловлена сенситизацией ноцицептивных нейронов на различных уровнях ЦНС. Она может быть обусловлена различными типами повреждений афферентов: химическими, термическими и т.д. Под действием ноцицептивных импульсов из пресинаптических терминалей выделяются нейромедиаторы: глутамат, аспартат, нейропептиды: вещество Р и нейрокинин А, обеспечивающие длительную гиперактивность ноцицептивных нейронов. Сенситизация нейронов может сохраняться и после прекращения ноцицептивных импульсов с периферии в течение нескольких часов или дней. Вторичная гипералгезия локализуется вне зоны повреждения. Имеет нормальный БП и сниженную болевую толерантность только к механическим раздражителям.

**Механизмы развития вторичной гипералгезии**

Клинически область вторичной гипералгезии характеризуется повышением болевой чувствительности к интенсивным механическим стимулам вне зоны повреждения и может располагаться на достаточном удалении от места повреждения, в том числе и на противоположной стороне тела.. Большое значение в сенситизации ноцицептивных нейронов задних рогов придается возбуждающим аминокислотам и нейропептидам, которые высвобождаются из пресинаптических терминалей под действием ноцицептивных импульсов: нейромедиаторы - глутамат, аспартат; нейропептиды – субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-генродстственный пептид и многие другие. В последнее время важное значение в механизмах сенситизации придается оксиду азота (NO), который в мозге выполняет роль нетипичного внесинаптического медиатора. Возникшая вследствие повреждения тканей сенситизация ноцицептивных нейронов не нуждается в дополнительной подпитке импульсами из места повреждения и может сохраняться несколько часов или дней и после прекращения поступления ноцицептивных импульсов с периферии. Повреждение тканей вызывает также повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов и в вышележащих центрах, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий.

Таким образом, периферическое повреждение тканей запускает каскад патофизиологических и регуляторных процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов.

Наиболее важные звенья патогенеза соматогенных болевых синдромов:

1. Раздражение ноцоцепторов при повреждении тканей.

2. Выделение алгогенов и сенситизация ноцицепторов в области повреждения.

3. Усиление ноцицептивного афферентного потока с периферии.

4. Сенситизация ноцицептивных нейронов на различных уровнях ЦНС.

В связи с этим патогенетически обоснованным при соматогенных болевых синдромах считается применение средств, направленных на:

1) подавление синтеза медиаторов воспаления – использование нестероидных и/или стероидных противовоспалительных препаратов (подавление синтеза алгогенов, снижение воспалительных реакций, уменьшение сенситизации ноцицепторов);

2) ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС – различные блокады местными анестетиками (предотвращают сенситизацию ноцицептивных нейронов, способствуют нормализации микроциркуляции в зоне повреждения);

3) активацию структур антиноцицептивной системы – для этого в зависимости от клинических показаний может быть использован целый спектр средств, снижающих болевую чувствительность и негативное эмоциональное переживание: 1) медикаментозные средства - наркотические и ненаркотические анальгетики, бензодиазепины, агонисты α2-адренорецепторов (клофелин, гуанфацин) и другие; 2) немедикаментозные средства – чрезкожная электронейростимуляция, рефлексотерапия, физиотерапия.

Патофизиологические механизмы нейрогенных болевых синдромов Нейрогенные болевые синдромы возникают при повреждении структур, связанных с проведением ноцицептивных сигналов независимо от места повреждения боль проводящих путей.

Симптомы, характерные для нейрогенного болевого синдрома: постоянная, спонтанная или пароксизмальная боль, сенсорный дефицит в зоне болезнености, аллодиния (появление болевого ощущения при легком неповреждающем воздействии: например, механическое раздражение кисточкой определенных кожных участков), гипералгезия и гиперпатия. Полиморфизм болевых ощущений у разных пациентов обусловлен характером, степенью и местом повреждения. При неполном, частичном повреждении ноцицептивных афферентов чаще возникает острая периодическая пароксизмальая боль, подобная удару электрического тока и длящаяся всего несколько секунд. В случае полной денервации боли чаще всего имеют постоянный характер.

В механизме аллодинии большое значение придается сенситизации нейронов широкого динамического диапазона (ШДД-нейроны), которые одновременно получают афферентные сигналы от низкопороговых «тактильных» α-β-волокон и высокопороговых «болевых» С-волокон. При повреждении нерва возникает атрофия и гибель нервных волокон (преимущественно гибнут немиелинизированные С-афференты). Вслед за дегенеративными изменениями начинается регенерация нервных волокон, которая сопровождается образованием невром. Структура нерва становится неоднородной, что является причиной нарушения проведения возбуждения по нему. Зоны демиенилизации и регенерации нерва, невромы, нервные клетки дорзальных ганглиев, связанные с поврежденными аксонами, являются источником эктопической активности. Эти локусы ненормальной активности получили название эктопических нейрональных пейсмекерных мест, обладающих самоподдерживающейся активностью. Спонтанная эктопическая активность вызвана нестабильностью мембранного потенциала вследствие увеличения на мембране количества натриевых каналов. Эктопическая активность имеет не только увеличенную амплитуду, но и большую продолжительность. В результате возникает перекрестное возбуждение волокон, что является основой для дизестезии и гиперпатии. Изменение возбудимости нервных волокон при повреждении происходит в течение первых десяти часов и во многом зависит от аксонального транспорта. Блокада аксотока задерживает развитие механочувствительности нервных волокон. Одновременно с увеличением нейрональной активности на уровне задних рогов спинного мозга в эксперименте регистрируется усиление активности нейронов в таламических ядрах – вентробазальном и парафасцикулярном комплексах, в соматосенсорной коре больших полушарий.

Изменения активности нейронов при нейрогенных болевых синдромах имеют ряд принципиальных отличий по сравнению с механизмами, приводящими к сенситизации ноцицептивных нейронов у пациентов с соматогенными болевыми синдромами. Структурной основой нейрогенных болевых синдромов является агрегат взаимодействующих сенситизированных нейронов с нарушенными тормозными механизмами и повышенной возбудимостью. Такие агрегаты способны развивать длительную самоподдерживающуюся патологическую активность, для которой не обязательна афферентная стимуляция с периферии. Формирование агрегатов гиперактивных нейронов осуществляется синаптическими и несинаптическими механизмами.

Одним из условий образования агрегатов при повреждении нейрональных структур является возникновение устойчивой деполяризации нейронов, которая обусловлена:

1. выделением возбуждающих аминокислот, нейрокининов и оксида азота;
2. дегенерацией первичных терминалей и транссинаптической гибелью нейронов заднего рога с последующим их замещением глиальными клетками;
3. дефицитом опиоидных рецепторов и их лигандов, контролирующих возбуждение ноцицептивных клеток;
4. повышение чувствительности тахикининовых рецепторов к субстанции Р и нейрокинину А.

Большое значение в механизмах образования агрегатов гиперактивных нейронов в структурах ЦНС отводится подавлению тормозных реакций, которые опосредуются глицином и гаммааминомасляной кислотой. Дефицит спинального глицинергического и ГАМК-ергического торможения возникает при локальной ишемии спинного мозга, приводящей к развитию выраженной аллодинии и нейрональной гипервозбудимости. При формировании нейрогенных болевых синдромов деятельность высших структур системы болевой чувствительности изменяется настолько, что электростимуляция центрального серого вещества (одна из важнейших структур антиноцицептивной системы), которая эффективно используется для купирования болей у онкологических больных, не приносит облегчения пациентам с нейрогенными болевыми синдромами (БС). Таким образом, в основе развития нейрогенных БС лежат структурнофункциональные изменения в периферических и центральных отделах системы болевой чувствительности. Под влиянием повреждающих факторов возникает дефицит тормозных реакций, это приводит к развитию в первичном ноцицептивном реле агрегатов гиперактивных нейронов, которые продуцируют мощный афферентный поток импульсов, последний сенситизирует супраспинальные ноцицептивные центры, дезинтегрирует их нормальную работу и вовлекает в патологические реакции.

**Болевой синдром и воспаление**

Действие экзогенных или эндогенных флогогенных факторов приводит к выбросу вазонейроактивных веществ (медиаторов воспаления), ведущих к развитию воспаления. Медиаторы воспаления вызывают не только типовые проявления воспаления, в том числе и выраженную болевую реакцию, но и повышают чувствительность ноцицепторов к последующим раздражениям. Различают несколько типов медиаторов воспаления.

I. Плазменные медиаторы воспаления

1. Калликриин–кининовая ситема: брадикинин, каллидин

2. Компоненты комплимента: С2–С4, С3а, С5 – анафилотоксины, С3в – опсонин, С5–С9 – комплекс мембранной атаки

3. Система гемостаза и фибринолиза: XII фактор (фактор Хагемана), тромбин, фибриноген, фибринопептиды, плазмин и др.

II. Клеточные медиаторы воспаления

1. Биогенные амины: гистамин, серотонин, катехоламины

2. Производные арахидоновой кислоты: – простагландины (ПГЕ1, ПГЕ2, ПГF2, тромбоксан А2, простациклин I2), – лейкотриены (ЛТВ4, МРС (А) – медленно реагирующая субстанция анафилаксии), – хемотаксические липиды

3. Гранулоцитарные факторы: катионные белки, нейтральные и кислые протеазы, лизосомальные ферменты

4. Факторы хемотаксиса: нейтрофильный хемотаксический фактор, хемотаксический фактор эозинофилов и др.

5. Кислородные радикалы: О2–супероксид, Н2О2, NO, ОН–гидроксильная группа

6. Адгезивные молекулы: селектины, интегрины

7. Цитокины: ИЛ–1, ИЛ–6, фактор некроза опухоли, хемокины, интерфероны, колониестимулирующий фактор и др.

8. Нуклеотиды и нуклеозиды: АТФ, АДФ, аденозин

9. Нейромедиаторы и нейропептиды: субстанция Р, кальцитонин ген–родственный пептид, нейрокинин А, глутамат, аспартат, норадреналин, ацетилхолин.

Среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, существуют как простые молекулы – **возбуждающие аминокислоты – ВАК** (глутамат, аспартат), так и сложные высокомолекулярные соединения (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин ген–родственный пептид и др.). ВАК играют важную роль в механизмах ноцицепции. Глутамат содержится более чем в половине нейронов дорзальных ганглиев и высвобождается под действием ноцицептивных импульсов. ВАК взаимодействуют с несколькими подтипами глутаматных рецепторов. Это прежде всего ионотропные рецепторы: NMDA–рецепторы (N–метил–D–аспартат) и АМРА–рецепторы (–амино–3–гидрокси–5–метил–4– изоксазол–пропионовой кислоты), а также металоболотропные глутаматные рецепторы. При активации этих рецепторов происходит интенсивное поступление ионов Са 2+ в клетку и изменение ее функциональной активности. Формируется стойкая гипервозбудимость нейронов и возникает гипералгезия.

В последнее время важное значение в механизмах сенситизации ноцицептивных нейронов придается оксиду азота (NO), который в мозге выполняет роль нетипичного внесинаптического медиатора. Малые размеры и отсутствие заряда позволяют NO проникать через плазматическую мембрану и участвовать в межклеточной передаче сигнала, функционально соединяя пост– и пресинаптические нейроны.

Кинины являются одними из наиболее мощных алгогенных модуляторов. Они быстро образуются при повреждении ткани и вызывают большинство эффектов, наблюдаемых при воспалении: вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, экстравазацию плазмы, миграцию клеток, боль и гипералгезию. Они активируют С–волокна, что приводит к нейрогенному воспалению за счет выброса из нервных терминалей субстанции Р, кальцитонин ген–родственного пептида и других нейромедиаторов. Прямой возбуждающий эффект брадикинина на чувствительные нервные окончания опосредуется B2–рецепторами и связан с активацией мембранной фосфолипазы С. Непрямое возбуждающее действие брадикинина на окончания нервных афферентов обусловлено его воздействием на различные тканевые элементы (эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы) и стимулированием образования в них медиаторов воспаления, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на нервных окончаниях, активируют мембранную аденилатциклазу. В свою очередь, аденилатциклаза и фосфолипаза С стимулируют образование ферментов, фосфорилирующих белки ионных каналов. Результатом фосфорилирования белков ионных каналов является изменение проницаемости мембраны для ионов, что отражается на возбудимости нервных окончаний и способности генерировать нервные импульсы. Брадикинин, действуя через В2–рецепторы, стимулирует образование арахидоновой кислоты с последующим образованием простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Эти вещества, обладая выраженным самостоятельным алгогенным действием, в свою очередь, потенциируют способность гистамина, серотонина и брадикинина сенситизировать нервные окончания. В результате этого из немиелинизированных С–афферентов усиливается выброс тахикининов (субстанции Р и нейрокинина А), которые, увеличивая сосудистую проницаемость, еще больше повышают локальную концентрацию медиаторов воспаления.

Применение глюкокортикоидов препятствует образованию арахидоновой кислоты за счет подавления активности фосфолипазы А2.

**Гипоалгезия** – понижение болевой чувствительности. Может быть следствием поражения ноцицептивных нейронов, трактов, гиперпродукции и повышения содержания опиоидных пептидов.

**Особые виды боли**

*1. Отраженная (иррадиирующая) боль*

Ощущение, вызываемое ноцицептивным раздражением внутренних органов, часто локализуется не в данном органе (или не только в нем), а в отдаленных поверхностных участках. Такая боль называется отраженной. Она отражается всегда на участки периферии, иннервируемые тем же сегментом спинного мозга, что и пораженный внутренний орган. Иными словами, по отношению к кожной поверхности боль отражается на соответствующем дерматоме. Многие органы иннервируются более чем одним спинномозговым сегментом, в таких случаях боль отражается на нескольких дерматомах. Вместе они представляют собой зону Геда для данного органа. Хорошо известным примером является боль, которая возникает в сердце, а ощущается как бы исходящей от груди вдоль медиального края левой руки. Поскольку сердце закладывается на уровне нижних шейных и верхних грудных сомитов, висцеральные болевые проводники от него достигают сегментов спинного мозга с С3 по Th5. На нейроны этих же сегментов передается и болевая париетальная чувствительность от производных соответствующего дерматома: поверхностных тканей верхних конечностей, дельтовидной области, грудной клетки. Поэтому боли при повреждении сердца могут субъективно вовлекать левую руку, надплечье, подлопаточную область. Такая отраженная боль служит важным диагностическим симптомом. Некоторые болевые афференты, которые идут от кожи и внутренних органов и входят в данный сегмент спинного мозга, связаны с одними и теми же нейронами, служащими началом спиноталамического тракта. Возбуждение таких клеток интерпретируется как периферическая боль, потому что такая интерпретация соответствует приобретенному опыту. При заболевании внутреннего органа часто возникает еще одно следствие конвергенции ноцицептивных афферентов от того органа и от соответствующего дерматома на нейронах проводящего боль пути, а именно гиперестезия (повышенная чувствительность) кожи данного дерматома. Это происходит потому, что возбудимость спинальных вставочных нейронов повышается висцеральными импульсами, и таким образом стимуляция кожи вызывает в центрах более сильную активность по сравнению с нормой (облегчение).

*2. Проецируемая боль*

Возникает в области иннервации поврежденного нерва, при этом место, на которое действует вредящий стимул, не совпадает с тем, где боль ощущается. Например, резкий удар по локтевому нерву там, где он проходит в области локтя поверхностно, под кожей, вызывает неприятные ощущения, которые трудно описать (покалывание и т.п.) в областях, снабжаемых нервом - в локтевой области дистального отдела предплечья и кисти. Очевидно, активность, вызываемая в афферентных нервных волокнах у локтя, проецируется центральной нервной системой (т.е. нашим сознанием) в области, иннервируемые этими афферентными волокнами, потому что мы знаем, что такие сенсорные импульсы в норме идут от рецепторов в этой зоне. Нам трудно интерпретировать возникающие в результате ощущения, потому что такая импульсация, какую вызывает прямая механическая стимуляция нерва, обычно не встречается. Наряду с приведенным достаточно безобидным примером с ударом по локтю, существуют и болевые синдромы, в основе которых лежит такой же механизм. Проецируемые болевые ощущения могут возникать во всех органах и тканях. Одно из состояний, часто встречаемых в клинике, — это сдавление спинальных нервов на входе в позвоночный канал вследствие повреждения межпозвоночных дисков. Афферентная импульсация, возникающая таким ненормальным образом в ноцицептивных волокнах, вызывают боль, которая проецируется на область, иннервируемую раздражаемым спинальным нервом. *Невралгия*– приступы спонтанных болей, возникающие при хроническом прямом повреждении нерва или корешка (сдавление, воспаление, перерастяжение), гораздо тяжелее острых проецируемых болей. Хроническое прямое повреждение нерва вызывает боли, которые часто идут волнами, или приступами. Особенно мучительны те формы неизлечимой невралгии, которые не являются признаком, или симптомом очевидного повреждения нерва, а возникают без видимой причины. Ярким примером такой криптогенной (т.е. неясного происхождения) невралгии служит невралгия тройничного нерва, которую больному так же трудно терпеть, как врачу облегчить. *Каузалгия*- хронические мучительные боли, в области, снабжаемой поврежденным нервом (особенно в случае пулевого ранения), которые связаны с вазомоторными нарушениями и расстройством потоотделения в иннервируемом участке и сопровождаются прогрессирующими трофическими изменениями пораженной ткани. Каузалгии обычно возникают в конечностях, носят «жгучий» характер и облегчение больным приносит погружение больной конечности в холодную воду. При этом анальгетики малоэффективны.

*3. Патологическая боль* в биологическом смысле представляет опасность для организма, вызывая целый комплекс дизадаптивных реакций, нарушение деятельности внутренних органов, защитных систем, психоэмоциональные расстройства, делает людей нетрудоспособными. Ее причинами могут быть структурно-функциональные изменения, заболевания центральных и периферических отделов болевой чувствительности: травмы, дистрофические процессы, воспаление, опухоли, ишемия мозга, интоксикация. Такая боль может быть постоянной, спонтанной или пароксизмальной, для нее характерны гипералгезия, гиперпатия, аллодиния (болезненное ощущение появляется при легком прикосновении). Развитие болевого синдрома при повреждении нерва обусловлено появлением участков анормальной эктопической активности (увеличенная амплитуда сигнала и большая продолжительность), источником которой могут быть зоны демиелинизации, регенерации нервов, невромы (нарушение работы ионных каналов). К тому же, повышается чувствительность нервных волокон к механическим и химическим стимулам. В результате повышается возбудимость и реактивность нейронов дорзальных рогов спинного мозга и вышележащих ноцицептивных структур ЦНС – формируется (по Г.Н. Крыжановскому) генератор патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), для которого характерна самоподдерживающаяся активность и нарушение механизмов торможения. Примером патологической боли являются таламический болевой синдром, невралгии, каузалгии, фантомная боль. После ампутации на конце культи может появляться неврома, сдавливающая нервные волокна, что создает постоянную генерацию импульсов и вызывает сенситизацию (а при длительном процессе – формирование ГПУВ) трактовых нейронов в спинном мозге и вышележащих отделах ЦНС, в том числе и в коре больших полушарий. Таким образом, болевое ощущение в отсутствующей конечности – это своеобразная «память» о ней на уровне нейронов постцентральной извилины.

*4. Тригеминальная боль.*

Невралгия тройничного нерва – одна из самых распространенных и тяжело протекающих форм лицевых болей. Характерными признаками тригеминальной невралгии являются:

1. высокая интенсивность и кратковременность болевых приступов;

2. наличие триггерных зон – гиперчувствительных участков кожи и слизистой оболочки, не болевое раздражение которых приводит к развитию лицевой боли;

3. сохранение или возобновление болевых приступов после прекращения действия раздражителей и послеприступная рефрактерность (невосприимчивость);

4. минимальные чувствительные нарушения в зоне иннервации пораженного нерва;

5. высокая лечебная эффективность противоэпилептических средств и неэффективность традиционных анальгетиков.

Основными причинами тройничной невралгии являются:

1. сосудистая компрессия корешка тройничного нерва, наиболее часто – верхней мозжечковой, реже – передней нижней мозжечковой или a. Basilaris;

2. опухоли задней черепной ямки, менингиома и глиома моста;

3. узость подглазничного или нижнечелюстного канала;

4. заболевания зубов и гайморовой пазухи;

5. хронические инфекции мозговых оболочек;

6. рассеянный склероз.

Сдавление сенсорной ветви тройничного нерва вызывает патологическую импульсацию, а в последующем – и локальную демиелинизацию. При этом участок демиелинизации становится источником эктопической импульсации, а также местом контактной передачи возбуждения между волокнами, осуществляемой без участия медиаторов. Но только этих изменений недостаточно для формирования хронического пароксизмального болевого синдрома. Считается, что основным звеном патогенеза невралгии тройничного нерва является формирование в тригеминальных ядрах генератора патологически усиленного возбуждения. Длительная усиленная импульсация из этих ядер приводит к образованию вторичных генераторов, что сопровождается появлением триггерных зон в области иннервации пораженной ветви. Они представляют из себя рецептивные поля гиперактивированных нейронов ядер тройничного нерва. При нанесении даже незначительного раздражения (например, легкое прикосновение к коже лица) эти нейроны возбуждаются, вовлекают в процесс другие нейроны и генерируют синхронные разряды, что проявляется приступом боли. После приступа наблюдается кратковременное падение возбудимости нейронов – т.н. послеприступная рефрактерность.

Хроническая боль — боль, не купирующаяся в течение 12 недель.

Основные причины хронической боли, следующие:

1. Неонкологической боли:

– заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартриты, артриты, фибромиалгия и др.);

– системные заболевания соединительной ткани;

– травмы (переломы костей на фоне остеопороза, при развитии асептических некрозов костей и др.);

– боль в спине;

– полинейропатия;

– головная боль;

– постгерпетическая невралгия;

– хроническая полиорганная недостаточность (сердечная, дыхатель-ная, почечная, печеночная).

1. Онкологической боли:

– опухоль;

– противоопухолевая терапия;

– общая слабость;

– конкурирующие заболевания.

Существует несколько классификаций боли:

1. По этиологии:

– неонкологическая;

– онкологическая.

1. По степени выраженности боли: – слабая;

– умеренная;

– сильная.

1. По локализации источника боли:

– боль в голове и шее;

– боль в грудной клетке;

– вертебральная и корешковая боль;

– абдоминальная или тазовая боль;

– боль в конечностях, костях.

1. По патофизиологии:

– ноцицептивная (соматическая и висцеральная);

– нейропатическая;

– психогенная;

– смешанная.

Ноцицептивная боль (висцеральная и соматическая) обусловлена возбуждением ноцицепторов в поврежденных тканях, активизацией нервных проводящих путей и передачей болевого стимула от периферических нервов в ЦНС.

Причины висцеральных болей, следующие:

– перерастяжение капсулы паренхиматозных органов;

– обтурация или сдавление извне полых органов;

– канцероматоз серозных оболочек.

Соматические боли возникают при поражении:

– кожи и подкожной клетчатки;

– надкостницы;

– суставов;

– мышц.

Ноцицептивная висцеральная боль возникает при повреждении симпатически иннервируемых органов (поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжении капсулы печени и др.). Эта боль плохо локализована и имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения, сжимающая, схваткообразная, тянущая, изнуряющая и др.). Ноцицептивная соматическая боль возникает в результате повреждения ткани или воздействия болезненного агента, в том числе опухоли, с последующей активизацией болевых рецепторов (ноцицепторов) в костях, коже, подкожной клетчатке, мышцах, мягких тканях и др. Она хорошо локализована, может быть приходящей или постоянной, имеет различные описательные характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и др.Ноцицептивная боль соответствует степени повреждения и длительности действия повреждающего фактора, имеет защитную функцию.

Нейропатическая боль — боль, вызванная повреждением периферической и/или центральной нервной систем и обусловленная дисфункцией ноци-цептивной и антиноцицептивной систем.

Причины нейропатической боли, следующие:

– повреждение периферических нервов в результате компрессии;

– сдавление нервных волокон в результате тяжелых форм лимфовенозной недостаточности;

– длительно существующая без адекватной терапии ноцицептивная боль как проявление вторичной гипералгезии.

Различают периферическую нейропатическую боль (диабетическая, алкогольная, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, ком-прессия или инфильтрация нерва опухолью, фантомные боли, постгерпети-ческие невралгии, тригеминальная невралгия, ВИЧ-обусловленные сенсор-ные невропатии, туннельные невропатии, шейные, пояснично-крестцовые радикуло патии) и центральную (компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала, сосудистая миелопатия, ВИЧ-обусловленная мие-лопатия, травма спинного мозга, постинсультная боль, боли при рассеянном склерозе, боли при болезни Паркинсона, сирингомиелия и др.)

Нейропатическая боль встречается как самостоятельный вид боли, но чаще всего имеет сочетанный характер и возникает как компонент ноцицептивного (висцерального или соматического) болевого синдрома. При нейропатической боли главными патогенетическими механизмами являются не процессы активации периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация. Такая боль не выполняет защитной функции.

Для нейропатической боли характерны:

– спонтанные боли (жгучие, стреляющие, ноющие, похожие на удар током или иные странные ощущения);

– онемение и другие вегетативно-трофические расстройства в зоне боли (ощущение ползания мурашек или иголок под кожей);

–гиперчувствительность к прикосновению или холоду (аллодиния). Психогенная боль

— боль, возникающая на фоне эмоциональных переживаний (тревога, депрессия, чувство стыда, вины, гнев, обида) при наличии внутренних конфликтов, проблем во взаимоотношениях с людьми без какого- либо органического поражения.

Пусковым фактором в генезе психогенной боли являются эмоциональ-ные и другие психические расстройства, а не повреждение соматических или висцеральных органов либо структур соматосенсорной нервной системы. Локализация этой боли, как правило, не соответствует анатомическим особенностям тканей или зонам иннервации, поражение которых могло бы являться причинным фактором.

К психогенным болевым синдромам относятся:

– боли, провоцируемые эмоциональными факторами и обусловленные мышечным напряжением;

– боли как бред или галлюцинация у пациентов с психозами, исчезающие при лечении основного заболевания;

– боли при истерии и ипохондрии, не имеющие соматической основы;

– боли, связанные с депрессией, не предшествующие ей и не имеющие какой-либо другой причины. Необходимо помнить, что у 70 % пациентов с хронической болью имеет место смешанный механизм возникновения болевого синдрома.

К смешанному виду относится боль при онкопатологии.

Особенности боли при онкопатологии следующие:

1. Боль не играет биологической защитной роли. Она не является временным или преходящим ощущением. Боль у онкологического пациента ведет к дезадаптации, патологическому восприятию как болевых, так и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями на всех уровнях жизнедеятельности организма: от нарушений микроциркуляции до психо эмоциональных расстройств и проблем в социальной сфере.

2. Боль имеет смешанный характер.

3. У пациентов с диссеминированными формами рака болевой синдром нарастает по мере прогрессирования опухолевого процесса.

4. Около 80 % пациентов с распространенным опухолевым процессом страдают от боли.

5. Хроническая онкологическая боль может быть эффективно купирована у 90 % пациентов, а в 10 % случаев возможно снижение ее интенсивности.

Патофизиология хронической боли включает:

1. Усиление потока болевой импульсации с периферии вследствие нейрогенного воспаления и повышенного высвобождения тканевых, плазменных и нейрогенных алгогенов, развитие периферической сенситизации (повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов), проявляющейся первичной гипералгезией и аллодинией.

Оценка характера хронической боли.

Начальная оценка хронической боли включает:

– тщательный сбор анамнеза с уточнением качественной характеристики боли, ее локализации, иррадиации, длительности, причины возникновения, интенсивности, факторов, усиливающих или уменьшающих боль, эффекта от применения анальгетиков или других методов купирования боли.

Одна из основных задач

– установить наличие нейропатического компонента с целью выбора адекватного лечения;

– физикальное обследование;

– оценку психологического статуса, качества жизни;

– прогноз в отношении основного и сопутствующих заболеваний. На первом этапе лечения хронической боли у пациентов с онкологической патологией следует исключить боли, связанные с неотложными состояниями: патологическим переломом, метастатическим поражением головного мозга либо мозговых оболочек, перфорацией полого органа, кишечной непроходимостью, обструкцией мочевыводящих путей либо инфекционным процессом

Симптомы-сигналы, требующие врачебной настороженности в отношении онкологического и кардиального генеза болевого синдрома, следующие:

– независимость интенсивной боли от положения тела и движений;

– высокая интенсивность боли;

– лихорадка;

– резкое похудение;

– одышка;

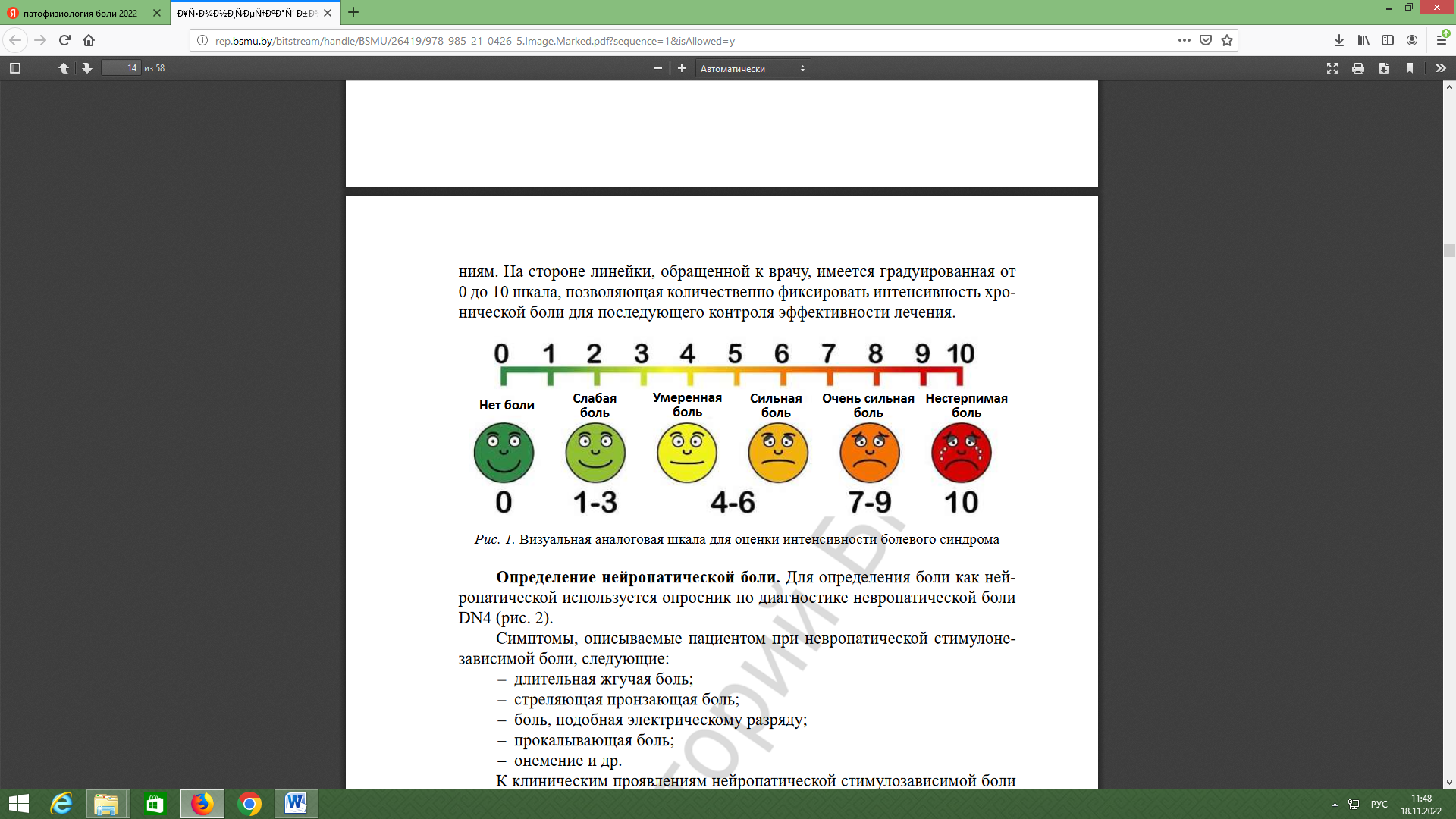
– аритмия;

– пожилой возраст;

– очаговая неврологическая симптоматика, выходящая за рамки радикулопатии;

– отсутствие дорсалгии в анамнезе

Оценка интенсивности хронической боли. Оценка интенсивности хронической боли должна проводиться при помощи специальной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой линию длиной 10 см, градуированную слева направо от отметки «Нет боли» до отметки «Невыносимая (нестерпимая) боль» **(рис. 8).** Наиболее часто применяется вариант шкалы, построенной в виде линейки, где на стороне, обращаемой к пациенту, отсутствуют деления, а оставлены только вышеупомянутые обозначения. Пациенту предлагается указать точку на шкале, соответствующую его болевым ощущениям. На стороне линейки, обращенной к врачу, имеется градуированная от 0 до 10 шкала, позволяющая количественно фиксировать интенсивность хронической боли для последующего контроля эффективности лечения



**Рис.** **8.** Визуальная аналоговая шкала для оценки интенсивности болевого синдрома.

**Тестовый контроль**

1. ПРОВОДНИКАМИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЯВЛЯЮТСЯ:

1) толстые волокна миелиновые А-дельта волокна;

2) тонкие миелиновые С-волокна;

3) соматические нервные окончания.

4) задние рога спинного мозга

5) все перечисленное

2. БОЛЬ ПЛОХО ЛОКАЛИЗОВАННУЮ, ТЯГОСТНУЮ, ТУПУЮ ОТНОСЯТ К:

1) первичной;

2) вторичной;

3) третичной;

4) центральной.

5) проекционной

3.ЧЕРЕЗ РЕТИКУЛЯРНУЮ ФОРМАЦИЮ ПРОХОДЯТ:

1) лемнисковые системы;

2) экстралемнисковые системы;

3) и 1, и 2;

4) внутренняя капсула.

5) передние рога спинного мозга

4. КАКИЕ АЛГОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА САМИ НЕ ВЫЗЫВАЮТ БОЛИ, НО УСИЛИВАЮТ ЭФФЕКТ НОЦИЦЕПТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНОЙ МОДАЛЬНОСТИ?

1) простагландины;

2) брадикинин;

3) субстанция Р;

4) эндорфины.

5) фактор некроза опухоли альфа

5. КАКИЕ АЛГОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ВЫДЕЛЯЮТСЯ НЕПОСРЕДСТВЕННО ИЗ ТЕРМИНАЛЕЙ И ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С РЕЦЕПТОРАМИ, ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ НА ИХ МЕМБРАНЕ?

1) простагландины;

2) брадикинин;

3) субстанция Р;

4) гистамин.

5) интерлейкин 1

**Ситуационные задачи**

**Задача №1.**

После проведения операции по поводу врожденного порока сердца ребенок 3-х лет переведен в ОРИТ.

1. Какой вид боли разовьется у данного пациента в послеоперационном периоде?

2. Что будет указывать на то, что ребенка беспокоит боль?

3. Какие медиаторы участвуют в формировании болевых ощущений?

**Задача № 2.**

В поликлинику к хирургу обратился пациент с жалобами на длительные боли в области брюшной полости. Согласно амбулаторной карте у пациента года назад выставлен диагноз – рак желудка, по поводу чего проведено 2 операции и комплексная химио- и лучевая терапия. На момент осмотра пациент кахектичен, кожные покровы бледные, отмечаются диспептические явления.

1. Какой вид боли отмечается в данном случае?

2. Чем обусловлено развитие боли при онкологическом заболевании?

3. Необходимо ли назначение в данном случае препаратов помимо анальгетиков, которые бы способствовали снижению болевого восприятия? Каких?

**Задача №3.**

В палату интенсивной терапии переведен пациент после протезирования коленного состава справа.

1. Какая разновидность боли наблюдается у данного больного в послеоперационном периоде?

2. Как изменяется функциональная активность NMDA-рецепторов при длительной болевой стимуляции?

3. Какова роль оксида азота в формировании чувства боли?

**Перечень практических умений по изучаемой теме:**

1. Анализировать характер и тяжесть нарушений функций жизненно важных органов на каждом этапе заболевания. (УК-1,УК-2).

2. Определять степень влияния патологического процесса на пораженный орган, а также на другие жизненно важные органы и системы организма больного. (УК-3, ПК-5).

3. Выявлять взаимосвязи патогенеза боли при заболеваниях и его клинических проявлениях. (УК-1, УК-2, ПК-5).

4. Оценивать специфическую и не специфическую реактивность больного и учитывать ее особенности при выборе методов лечения у конкретного больного (ПК-5, ПК-6).

5. Использовать и интерпретировать данные методы функциональной диагностики для объяснения механизма болевого синдрома при различных заболеваниях, выбор патогенетического лечения болевого синдрома при различных заболеваниях (УК-3, ПК-5, ПК-6).

6. На основании знания этиологии и патогенеза заболеваний выбрать оптимальные методы патогенетической терапии и обосновать их (УК-3, ПК-6).

**Рекомендации по выполнению НИР:**

1. Современные представления о роли иммунокомпетентных клеток в развитии локальной анестезии.

2. Мигрень. Этиология, основные звенья патогенеза мигренозной боли.

3. Ежедневная хроническая головная боль, абузусная головная боль: патогенетические особенности.

**Примерная тематика НИРС по теме**

1. Современные представления о роли иммунокомпетентных клеток в развитии локальной анестезии.
2. Мигрень. Этиология, основные звенья патогенеза мигренозной боли.
3. Ежедневная хроническая головная боль, абузусная головная боль: особенности

**Основная литература**

1. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 864 с. : ил. - Текст: электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970460719.html).

**Дополнительная литература**

1. Литвицкий, П. Ф. Clinical pathophysiology: сoncise lectures, tests, cases = Клиническая патофизиология : учебное пособие для студентов учреждений высшего образования / П. Ф. Литвицкий, С. В. Пирожков, Е. Б. Тезиков. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 432 с. - Текст : электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970461006.html)
2. Клиническая патология : руководство для врачей / ред. В. С. Пауков. - Москва : Литтерра, 2018. - 768 с. - Текст : электронный (http://www.studmedlib.ru/ru/book/04-COS-0324v1.html).
3. Клиническая патофизиология : учеб.-метод. пособие / сост. Т. Г. Рукша, О. И. Зайцева, Т. В. Поливанова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 91 с. - Текст : электронный (https://krasgmu.ru/sys/files/colibris/86977.pdf).
4. Патология : учебное пособие / сост. Т. Г. Рукша, Е. Ю. Сергеева, А. С. Аверчук, Ю. А. Фефелова ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 102 с. - Текст : электронный (https://krasgmu.ru/sys/files/colibris/88794.pdf).
5. Долгих, В. Т. Патофизиология : учебник и практикум для вузов. В 2 т. Т. 2. Частная патофизиология / В. Т. Долгих, О. В. Корпачева, А. В. Ершов. - Москва : Юрайт, 2022. - 351 с. - Текст : электронный (https://urait.ru/viewer/patofiziologiya-v-2-t-tom-2-chastnaya-patofiziologiya-495935#page/1)
6. Патофизиология : учебник : в 2 т. / ред. В. В. Новицкий , О. И. Уразова. - 5-е изд., перераб.и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Т.2. - 592 с. : ил. - Текст : электронный (https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970457221.html).

**Электронные ресурсы:**

1. Санкт-Петербургское общество патофизиологов (<http://pathophysiology.ru/history.html>)
2. Национальный центр биотехнологической информации (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)