

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



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по УВР и МП  
д.м.н., доцент  
И.А. Соловьева  
29" июня 2022

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

по дисциплине **Патология**

для подготовки обучающихся по основной профессиональной  
образовательной программе высшего образования - программе подготовки  
кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности  
31.08.30 Генетика

Красноярск  
2022

## 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
	<b>ВСЕГО</b>	<b>270</b>	

**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**

**Патофизиология раневого процесса**

Повреждение тканей организма и их восстановление после повреждения характеризуются рядом процессов на различных уровнях. Повреждение клетки бывает обратимым до определенного момента, но если стимул присутствует постоянно или слишком сильный вначале, то клетка подвергается необратимому повреждению и наступает смерть клетки.

На ранних стадиях или при повреждении средней тяжести функциональные и морфологические изменения являются обратимыми и исчезают после удаления повреждающего агента. Признаки обратимого повреждения – снижение интенсивности окислительного фосфорилирования, приводящее к истощению энергетических запасов в форме аденозинтрифосфата (АТФ), и набухание клетки, вызванное изменениями концентрации ионов и входом в клетку воды. Кроме того, могут повреждаться отдельные клеточные органеллы, например митохондрии или цитоскелет.

При продолжающемся действии повреждающего агента изменение становится необратимым, т.е. клетка больше не может восстановиться. Существует два принципиально разных типа смерти клетки: некроз и апоптоз, отличающиеся морфологией, механизмами развития и ролью в нормальных физиологических и патологических процессах. При тяжелом повреждении мембран лизосомные ферменты выходят в цитоплазму и переваривают клетку, содержимое клетки просачивается наружу, развивается

некроз. В ситуации, когда клетка не может восстановить ДНК или белки, начинается процесс апоптоза, характеризующийся растворением ядра, фрагментацией клетки на мембранные тельца и быстрым удалением остатков клетки. Апоптоз нужен для осуществления многих нормальных функций и необязательно связан с повреждением клетки, в то время как некроз – всегда патологический процесс. Механизмы развития этих процессов имеют общие черты. Апоптоз может прогрессировать в некроз, а при аутофагии могут проявиться биохимические черты апоптоза.

На уровне ткани и органа повреждение, как правило, сопровождается воспалением, механизмы которого будут рассмотрены далее.

### **Патофизиология инфекционного процесса**

Проникновение в организм возбудителей инфекций сопровождается неспецифическим ответом в виде воспаления и реакции острой фазы, а затем активизируются механизмы специфического иммунитета. Основные «защитники» организма от внешних «захватчиков» – белки плазмы крови и циркулирующие в крови лейкоциты, а также тканевые фагоциты, образующиеся из циркулирующих в крови моноцитов.

Воспаление может быть острым или хроническим в зависимости от природы повреждающего агента и эффективности реакции организма, заключающейся либо в элиминации агента, либо в повреждении тканей. Острое воспаление имеет быстрое начало (несколько минут) и короткую продолжительность (несколько часов или дней). Его основными чертами являются экссудация жидкости и белков плазмы крови (отек) и миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов (полиморфно-ядерных лейкоцитов). Если при остром воспалении организму удастся успешно уничтожить агент, его вызвавший, реакция затухает, в противном случае повреждающий агент персистирует в тканях, и воспаление переходит в хроническую фазу. Хроническое воспаление может следовать за острым или протекать без симптомов. Хроническое воспаление характеризуется более длительным течением и сопровождается лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, неоангиогенезом, фиброзом и разрушением ткани. При элиминации повреждающего агента воспалительная реакция разрешается быстро, что связано с коротким периодом жизни лейкоцитов в тканях. Активируются противовоспалительные механизмы, которые контролируют реакцию и не ограничивают повреждение тканей. Воспалительная реакция тесно связана с процессом репарации.

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

Одновременно с уничтожением повреждающего агента и ограничением его от окружающих тканей запускаются реакции, призванные восстановить поврежденную ткань. Репарация обычно начинается вместе с воспалением и

завершается после нейтрализации повреждающего агента. Поврежденная ткань может заместиться собственными паренхиматозными клетками; этот процесс называют регенерацией (полным восстановлением, реституцией). Поврежденная ткань может заместиться фиброзной тканью, заполняющей дефекты; этот процесс называют репарацией (образованием рубца, субституцией). Но чаще всего эти два процесса комбинируются. В некоторых случаях воспаление может стать опасным. Механизмы, созданные для разрушения повреждающих агентов и некротических тканей, обладают способностью повреждать нормальные ткани. Если воспаление недостаточно регулируется макроорганизмом, то оно становится причиной повреждения собственных тканей и развития заболеваний, например ревматоидного артрита, атеросклероза и фиброза легких, а также смертельно опасных реакций гиперчувствительности.

### **Связь наследственной патологии с особенностями патогенеза повреждения клеток и тканей**

Некоторые наследственные заболевания могут прямо или косвенно влиять на процессы реакции тканей и клеток на повреждение. В частности, генетически обусловленные нарушения синтеза коллагена, аутоиммунные заболевания соединительной ткани (так называемые системные коллагенозы), сахарный диабет приводят к нарушению процессов регенерации тканей и поддержанию хронического воспаления.

### **Связь наследственной патологии с особенностями патогенеза инфекционного процесса**

Ответ на внедрение в организм инфекционного агента во многом определяется состоянием иммунной системы. Многие первичные иммунодефициты имеют наследственную природу. Таковы гипогаммаглобулинемия Брутона (ген цитоплазматической тирозинкиназы, называемой тирозинкиназой Брутона, локализуется на X-хромосоме), наследственные нарушения адгезии лейкоцитов и недостаточность компонентов системы комплемента. Наследуемый по аутосомно-рецессивному принципу синдром Шедьяка-Хигаси приводит к блокаде пролиферации миелостволовой клетки. В результате развиваются гипогаммаглобулинемия, нейтропения, тромбоцитопения, нарушения фагоцитоза. Тяжелый комбинированный иммунодефицит, при котором одновременно нарушаются и клеточное, и гуморальное звено иммунитета, может наследоваться как аутосомно рецессивно, так и сцеплено с X-хромосомой.

### **Итоги**

Для врача-генетика понимание патофизиологии раневого и инфекционного процессов важно в том контексте, что некоторые нарушения этих процессов имеют наследственную природу. Взаимодействие между врачом-генетиком и врачами смежных специальностей позволит своевременно диагностировать

такие нарушения и спрогнозировать вероятность их появления в следующих поколениях.

### **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. Патологическая физиология : 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. Патологическая физиология : 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. Патологическая физиология (общая и клиническая патологическая физиология) : 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. Патологическая физиология (общая и клиническая патологическая физиология) : 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**

4. Санкт-Петербургское общество патологических физиологов (<http://pathophysiology.ru/history.html>).
5. 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, персонализированный 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 поддается 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-	30.00	Изложение основных положений

	целевых вопросов по теме занятия		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
	<b>ВСЕГО</b>	<b>270</b>	

#### **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**

К ключевым молекулярным событиям при канцерогенезе с позиций современных знаний клеточной и молекулярной биологии можно отнести нелетальные изменения генетического аппарата клетки, происходящие преимущественно под действием канцерогенов; моноклоновость опухолевых клеток; выявление основных групп генов; мутации в которых приводят к формированию злокачественных новообразований – онкогенов, генов-



супрессоров опухолевого роста; генов, модулирующих выраженность апоптоза и принимающих участие в восстановлении ДНК.

Меланома кожи развивается вследствие злокачественной трансформации меланоцитов и меланобластов. Согласно современной молекулярно - генетической теории, в основе злокачественного роста опухоли лежат необратимые изменения генотипа нормальной клетки под воздействием физических, химических и биологических канцерогенных агентов. Эти нарушения могут иметь как генетический (генные мутации, хромосомные aberrации, изменения целостности хромосом, или количества генов), так и эпигенетический, а также обменный характер (например, нарушения в ферментной системе ДНК). Клетки с поврежденной ДНК приобретают способность к неконтрольному размножению, инвазивному росту и метастазированию.

Нарушения механизмов сигнальной регуляции при меланоме кожи, ассоциированы с такими биологическими процессами как: пролиферация, апоптоз, опухолевая инвазия, клеточная дифференцировка, неоангиогенез.

Сигнальный каскад RAS относится к семейству сигнальных G-белков, регулирующих рост и деление клеток, и является компонентом двух сигнальных каскадов – митогенактивируемых протеинкиназ (MAPK) и фосфатидилинозитолтрикиназного (PI3K) пути. Обнаружено, что до 90% меланом, а также доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи (меланоцитарных невусов) имеют активирующие мутации генов сигнального каскада MAPK – *NRAS* или *BRAF*, что является несомненным доказательством роли последних в развитии данных новообразований. Известно, что в случае развития меланомы кожи на участках тела, не подверженных хроническому воздействию ультрафиолетового излучения, в опухолях пациентов определяются мутации гена *BRAF*, в то время как для меланом, расположенных на открытых участках кожи, мутации гена *BRAF* не характерны. Таким образом, с одной стороны, активация MAPK, несомненно, играет важную роль в развитии нарушений пролиферации меланоцитов, но при этом не является единственным событием на пути опухолевой трансформации меланоцитов. Помимо этого изменения PI3K встречаются в 50-60% меланом. Мутации RAS приводят к активации механизмов передачи сигнала MAPK и PI3K, и, как следствие, пролиферации меланоцитов. При этом считается, что мутации одного только гена *BRAF* недостаточно для индукции канцерогенеза.

Мутации гена *BRAF* встречаются менее чем в 20% случаев злокачественных новообразований различных локализаций. При этом при меланоме кожи они обнаруживаются в 80–90% случаев. Наличие *BRAF* мутаций в клетках определяется также при доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи, данный факт указывает на то, что одной только мутации в гене *BRAF* недостаточно для опухолевой трансформации клеток.

Важно отметить, что мутация гена *BRAF* является приобретенной и регистрируется непосредственно в опухолевых клетках. Одна из гипотез

возникновения данной мутации является индуцированное воздействием ультрафиолетового излучения и образование пиримидиновых димеров в соседней позиции, которое вызывает появление собственно мутации гена *BRAF* в позиции 600.

Мутации в гене *NRAS* являются не только активаторами MAPK сигнального механизма, но и запускают ряд сигнальных каскадов PI3K-сигнального пути. Фосфорилирование фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата приводит в свою очередь к активации наиболее важного эффекторного белка данного сигнального каскада – Akt.

#### **Факторами риска развития меланомы являются:**

1. Светочувствительность кожи: I и II фототип по Фитцпатрику (низкое содержание в коже эпидермального меланина), наличие светлых волос и голубых глаз.
2. Диспластические невусы и меланомы в семейном анамнезе.
3. Воздействие ультрафиолетового излучения, особенно солнечные ожоги и периодическое облучение незагорелой кожи.
4. Иммуносупрессивные состояния
5. Возраст старше 50 лет
6. Наличие врожденных невусов и большое количество приобретенных невусов (более 50).

Все факторы риска можно выявить по данным анамнеза и при физикальном обследовании пациента.

#### **Диагностика меланомы**

Клиническое исследование: осмотр кожных покровов пациентов с выявлением всех пигментных и беспигментных новообразований, подозрительных в отношении меланомы. Физикальное исследование включает правило ABCD:

- А – асимметрия пигментного пятна
- В – неровность границ
- С – неравномерность окраски
- D – диаметр опухоли более 6 мм (данный критерий используется для динамического наблюдения пациентов из групп риска).

Необходимо обращать особое внимание на следующие начальные симптомы активизации невусов: быстрый рост невуса, ранее неизменяющегося или увеличивавшегося медленно; уплотнение невуса, асимметричное увеличение одного из его участков; изменение пигментации (усиление или уменьшение); появление красноты в виде венчика вокруг невуса; выпадение волос с поверхности невуса; появление ощущения наличия невуса, возникновение зуда, чувства жжения, напряжения, покалывания; появление папилломатозных выростов, трещин, изъязвления, кровоточивости.

Часто меланома является беспигментной (не содержит меланин), что затрудняет диагностику. Иногда клиническая картина обусловлена именно наличием метастазов, а первичную локализацию меланомы установить

невозможно, поскольку первичная опухоль может подвергаться обратному развитию, вплоть до полного исчезновения.

Таким образом, необходим комплексный метод диагностики меланом кожи, который включает: клинико-anamnestический метод, дерматоскопию, спектрофотометрический интрадермальный анализ, оптическую когерентную томографию кожи, радиофосфорный, термометрический, рентгенологический (с прямым увеличением изображения новообразования кожи и подкожной клетчатки в 4-10 раз). Особая роль отводится обязательному гистологическому исследованию всех удаленных новообразований кожи.

### **Лечение**

Основной метод лечения меланомы кожи – хирургический. Другим направлением в современной системе профилактического лечения больных меланомой кожи с неблагоприятным прогнозом является иммунотерапия рекомбинантным интерфероном. Задача иммунотерапии – активировать иммунную систему, запустить процесс распознавания и уничтожения опухолевых клеток. Сегодня для этого используются моноклональные антитела-вещества, которые воспринимают определенные молекулы в качестве антигенов, связываются с ними, тем самым активируя иммунные клетки.

Последующий этап лечения включает в себя один из методов адъювантной терапии: монокимиотерапия, полихимиотерапия, иммунотерапия, химиоиммунотерапия, химиолучевая терапия, применение химио- и радиомодификаторов и т.д.

При лечении больных меланомой в IV стадии, то есть с метастазами в коже, подкожной клетчатке, мягких тканях, нерегионарных лимфатических узлах (pT<sub>x</sub>-4 N<sub>0</sub>-2 M<sub>1a</sub>) и/или с висцеральными метастазами (pT<sub>x</sub>-4 N<sub>0</sub>-2 M<sub>1b</sub>), используют вариант комплексной терапии, а при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводят многокомпонентное лечение. Эти виды лечения могут включать в себя как один из важных компонентов хирургическое вмешательство.

Вемурафениб – препарат из группы *BRAF*-ингибиторов, применяемый для лечения метастазирующей меланомы. Препарат блокирует мутантный белок *BRAF* но данный препарат, эффективен только в случае наличия мутации гена *BRAF*. У пациентов с *BRAF*-негативным опухолевым статусом, он может давать противоположный эффект и может ускорить рост опухоли. Поэтому перед началом лечения обязательно проводится молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации *BRAF*.

### **Итоги**

Возможность секвенирования генома человека позволила в значительной мере изменить в том числе понимание молекулярного патогенеза меланомы кожи. Выявлена корреляция между различными вариантами мутировавшего

гена и некоторыми особенностями механизмов молекулярных взаимодействий, а также клинических проявлений меланомы кожи.

### **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**

2. International Agency for Research on Cancer (IARC) Международное агентство по изучению рака (<http://www.iarc.fr/>).
3. 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
	<b>ВСЕГО</b>	<b>270</b>	

**Аннотация (краткое содержание темы):**

Ферментопатия – 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**

Обучающийся должен получить знания и способность к логическому и аргументированному анализу причин и механизмов формирования и дифференцировать первичные (возникают в результате мутации генов, кодирующих синтез фермента) и вторичные (имеют вторичную природу) ферментопатии, способность и готовность выявлять у пациентов общие и местные признаки воспаления, основные патогенетические звенья ферментопатий, основные маркеры синдрома системного воспалительного ответа, а также владеть современными методами терапии вторичных ферментопатий

В генезе вторичных, наиболее многочисленных, ферментопатий основным патофизиологическим механизмом является воспаление, триггерами которого выступают различные факторы, имеющие органную специфичность своего негативного влияния.

Вследствие повреждающего воздействия факторов на слизистую оболочку желудка возникает местный локальный воспалительный процесс на повреждение: это спазм сосудов вследствие реакции на адреналин, выделяемый из нервных окончаний при раздражении рецепторов, на смену которого приходит расширение сосудов, сопровождающееся отеком под действием медиаторов воспаления, обладающих влиянием на тонус сосудов, а именно гистамина, брадикинина, серотонина, кининокиназ и др. Параллельно высвобождаются и синтезируются медиаторы 2 порядка из поврежденных клеток: гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин, каллекриины, кинины, простагландины, лейкотриены, тромбоксан,  $H_2O_2$ , пероксинитрит, оксид азота, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , которые вызывают вторичную альтерацию и также оказывают влияние на сосудистую проницаемость и миграцию лейкоцитов и тромбоцитов. Сосудистые изменения в области травмы имеют определенную динамику развития: кратковременный спазм, артериальная гиперемия, венозная гиперемия и стаз. Стаз и тромбоз микрососудов становятся отправной точкой развития воспаления в очаге

первичной травматической альтерации. Активация системы комплемента плазмином представляет собой ключевой момент в развитии локального воспалительного процесса. Плазмин обладает свойством прямой и опосредованной активации системы комплемента.

В очаге воспаления происходит активация эндогенных окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназы, гидролаз (фосфатазы, пептидазы, липазы), оксидаз, лизоцима, прежде всего, в рыхлой соединительной ткани, а затем в лейкоцитах, фибробластах. Происходит активация процессов перекисного окисления липидов. Наблюдается активирование аэробного и анаэробного гликолиза в регенерирующей ткани. Происходит изменение кислотно-основного состояния в очаге воспаления.

Фаза пролиферации или регенерации – начинается на 3-4 сутки после повреждения, характеризуется развитием грануляционной ткани. Процесс пролиферации стимулируется действием цитокинов (фактора роста фибробластов (FGF) и трансформирующего фактора роста (TGF)), вырабатываемых активированными макрофагами и нейтрофилами.

Для ферментопатий, связанных с воспалением в желудке, к наиболее значимым относят инфекцию *H. pylori* и аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к париетальным клеткам желудка.

#### **Патогенез развития атрофии слизистой оболочки желудка при *H. Pylori*-ассоциированном гастрите**

- Генетический полиморфизм приводят к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) или уменьшение экспрессии противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10), что ассоциируется с развитием пангастрита, атрофии и неоплазии желудка;
- Дефицит железа также может быть фактором риска в формировании *H. Pylori*-ассоциированного рака желудка.
- Вклад инфекции в формирование и прогрессирование гастрита кардиального отдела желудка (дно желудка) минимальный, он реализуется преимущественно при многолетнем процессе, тогда также может появляться атрофия слизистой оболочки желудка с потерей париетальных и главных клеток.
- В исходе *H. Pylori*-ассоциированного гастрита большое значение имеет иммунный ответ организма человека.

#### **Аутоиммунный гастрит**

Является наиболее частой формой неинфекционного хронического гастрита. Сопровождается атрофией железистого аппарата тела желудка вследствие выработки антител. В сыворотке крови и желудочном содержимом выявляется 2 типа антител:

- а) к париетальным клеткам;
- б) к внутреннему фактору Кастла.

#### **Патогенез аутоиммунного гастрита**

- Встречается в основном в пожилом возрасте и у детей;
- Потеря париетальных клеток приводит к желудочной ахлоргидрии;
- Ахлоргидрия стимулирует высвобождение гастрина;
- Гипергастринемия к гиперплазии в антруме гастрин-продуцирующих G-клеток;
- Разрушение главных клеток приводит к снижению концентрации пепсиногена-I в сыворотке крови.

### Патогенез гастрита, связанного с приемом НПВП

Блокируется циклооксигеназа(ЦОГ)-зависимый синтез простагландинов E2 и I2, которые стимулируют практически все защитные механизмы, включая слизь, секрецию бикарбонатов, кровотоков слизистой оболочки и регенерацию эпителия при одновременном снижении секреции кислоты.

В защите слизистых оболочек изофермент ЦОГ-1 играет большую роль, чем ЦОГ-2, при этом риск НПВС-индуцированного повреждения желудка увеличивается при приеме неселективных препаратов (аспирин, ибупрофен и т.д.), что может привести к селективному ингибированию ЦОГ-1, и развитию гастропатии или гастриту.

### Панкреатит

Причины и патогенез острого панкреатита представлены на схемах (Рис. 1, Рис. 2).



Рисунок 1. Причины острого панкреатита.



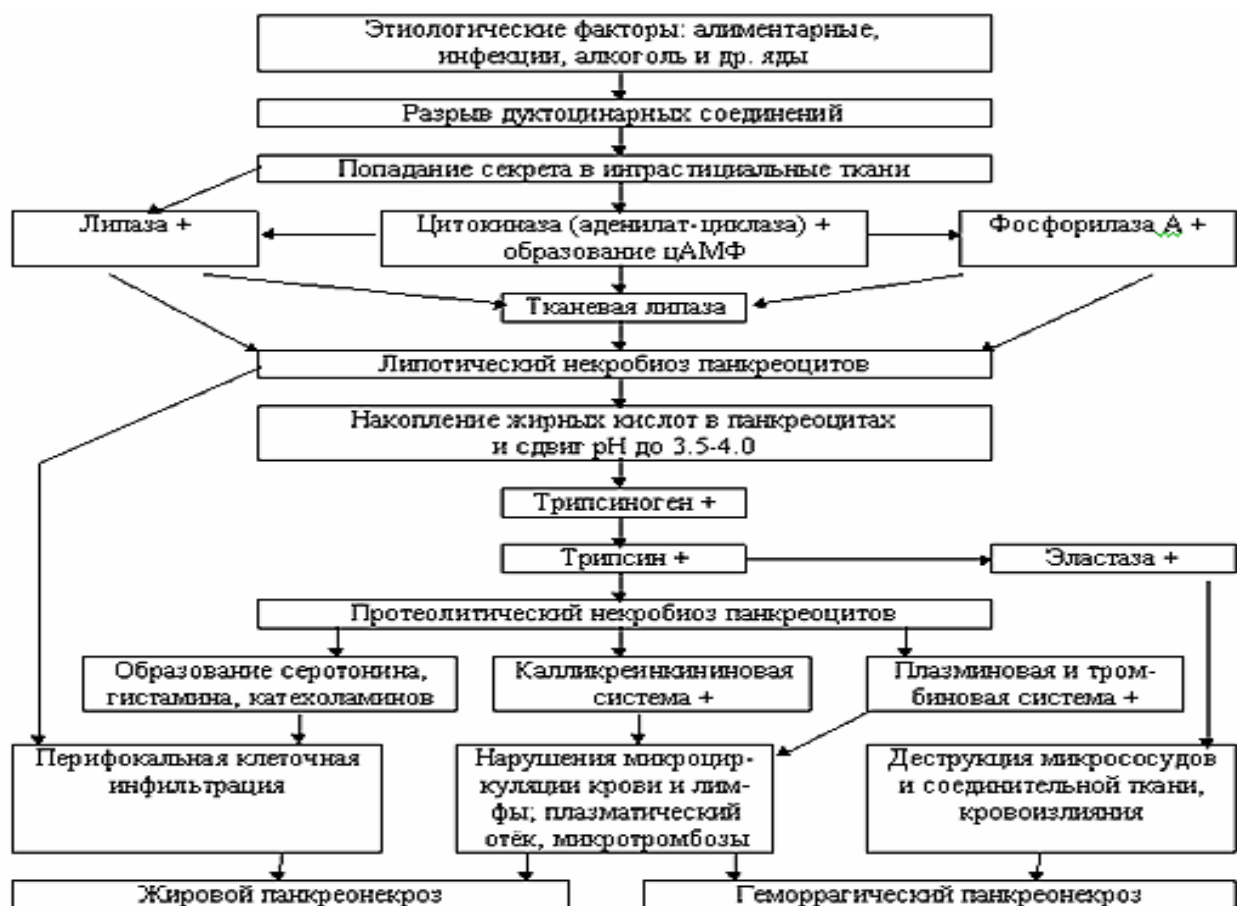


Рисунок 2. Патогенез острого панкреатита.

### 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

5. Санкт-Петербургское общество патофизиологов (<http://pathophysiology.ru/history.html>).
6. 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 с патологической 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
	<b>ВСЕГО</b>	<b>270</b>	

**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 симпатoadреналовой 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**

Вид боли и ее особенности зависят от свойств того процесса, который имеет место в данный момент в организме, а также зависит от локализации, остроты течения болевого синдрома и др. факторов.

### **Классификация видов боли**

По локализации:

1. соматическая поверхностная боль;
2. соматическая глубокая боль;
3. висцеральная боль;
4. нейропатическая боль;
5. центральная боль.

По этиологии:

1. послеоперационная боль;
2. боль при онкологических заболеваниях;
3. одонтогенная боль и др.

По времени возникновения:

1. острая боль;
2. хроническая боль.

При несовпадении боли с местом повреждения:

1. отраженные боли;
2. проецируемые боли.

По патогенезу:

1. соматогенные (ноцицептивные) боли;
2. нейрогенные боли;
3. психогенные боли.

Все болевые синдромы, возникающие вследствие активации ноцицепторов при воспалении, ишемии, сдавлении или отеке тканей, относят к соматогенным болевым синдромам. А соматогенную боль еще подразделяют на соматическую и висцеральную.

### **Ноцицептивная система, ее роль в формировании болевого синдрома и нейрохимические особенности**

Ноцицепторы - это неинкапсулированные нервные окончания, воспринимающие повреждающие раздражения.

Ноцицепторы могут быть активированы сильным механическим (удар) или термическим стимулом (нагревание или охлаждение), либо действием аллогенов. Аллогены – это вещества, вызывающие болевые ощущения в минимальных концентрациях (например: брадикинин, гистамин, простагландины).

В коже богато представлены А-дельта механорецепторы (скорость проведения болевого импульса – 5-50 м/с), А-дельта механо-терморецепторы

(3-20 м/с) и С-полимодалные рецепторы. В мышцах и суставах также содержатся ноцицепторы А-дельта и С-аферентов. А-дельта механорецепторы возбуждаются только сильными механическими стимулами, однако в патологических условиях (воспаление и др.) они становятся чувствительными и к температурным воздействиям, а С – полимодалные ноцицепторы становятся чувствительными к более слабым стимулам.

**Основные восходящие пути передачи ноцицептивной информации:**

Основными восходящими путями являются спиноталамический и спиноретикулярный тракты.

Спиноталамический тракт начинается в дорсальном роге спинного мозга. Аксоны дорсального рога спинного мозга перекрещиваются, переходят в переднелатеральный квадрант и далее заканчиваются в таламусе.

Спиноретикулярный тракт берет начало в глубине дорсального рога, аксоны нейронов, расположенных в дорсальном роге, проецируются в ретикулярную формацию.

**Физиологическая ноцицепция включает четыре основных процесса:**

1. Трансдукцию - процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности в свободных неинкапсулированных нервных окончаниях (ноцицепторах). Их активация происходит либо вследствие прямых механических или термических стимулов, либо под воздействием эндогенных тканевых и плазменных аллогенов, образующихся при травме или воспалении (гистамин, серотонин, простагландины, простаглицлины, цитокины, ионы  $K^+$  и  $H^+$ , брадикинин).

2. Трансмиссию - проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в центральную нервную систему (тонкие миелиновые А-дельта и тонкие безмиелиновые С-афференты в составе аксонов спинномозговых ганглиев и задних спинномозговых корешков, спиноталамические, спиномезэнцефалические и спиноретикулярные пути, идущие от нейронов задних рогов спинного мозга к образованиям таламуса и лимбико-ретикулярного комплекса, таламокортикальные пути к соматосенсорным и фронтальной зонам коры головного мозга).

3. Модуляцию - процесс изменения ноцицептивной информации нисходящими, антиноцицептивными влияниями центральной нервной системы, мишенью которых являются преимущественно нейроны задних рогов спинного мозга (опиоидергические и моноаминовые нейрохимические антиноцицептивные системы и система воротного контроля).

4. Перцепцию - субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся под воздействием фоновых генетически детерминированных свойств центральной нервной системы и ситуационно меняющихся раздражений с периферии.

**Основные медиаторы, участвующие в ноцицепции:**

1. Тканевые, выделяющиеся во внеклеточную среду при повреждении мембран клеток:

- а) тучные клетки – гистамин, ионы  $K^+$  и  $H^+$
- б) тромбоциты – серотонин, АДФ
- в) макрофаги – интерлейкины, ФНО, серотонин
- г) эндотелий – интерлейкины, ФНО, эндотелины, простагландины

2. Циркулирующие в плазме крови:

- а) брадикинин
- б) каллидин

3. Секретирующиеся из периферических окончаний С-афферентов:

- а) субстанция Р
- б) нейрокинин
- в) кальцитонин ген – родственный пептид

### Основные положения теории «воротного контроля» проведения болевого импульса

Схема воротного механизма контроля боли представлена на рисунке (Рис. 3).

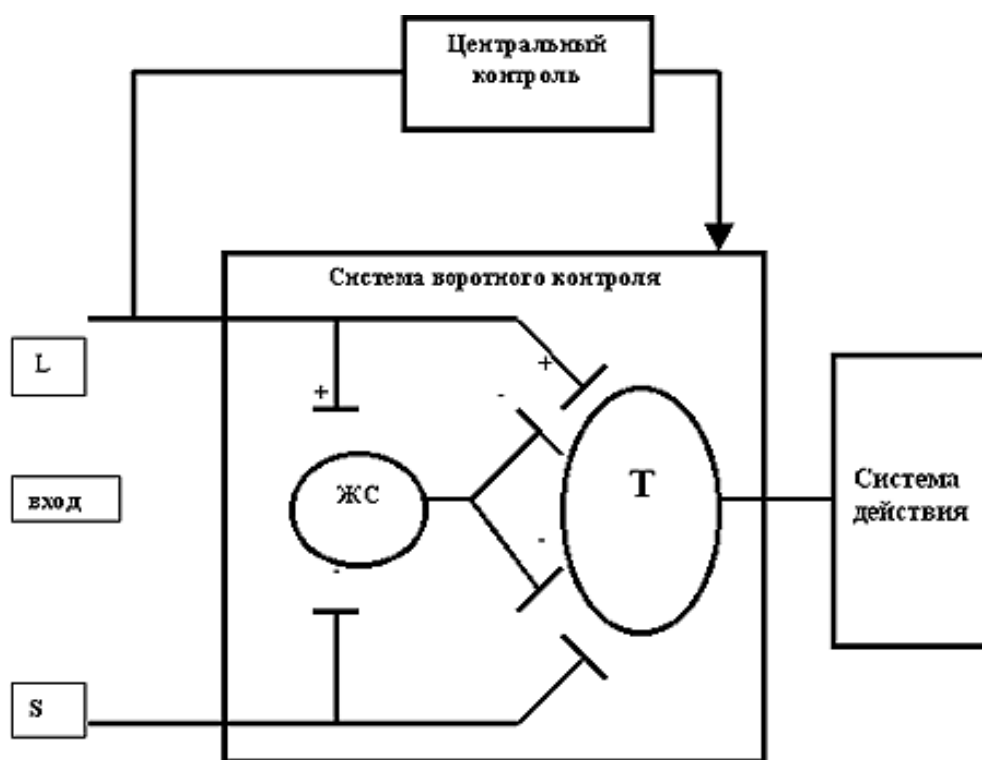


Рисунок 3. Схема воротного механизма контроля боли.

ЖС – желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, Т – трансмиссивные нейроны, L – волокна большого диаметра, S – волокна малого диаметра.

Передача нервных импульсов в центральную нервную систему модулируется специальными «воротными» механизмами, расположенными в задних рогах спинного мозга.

Спинальные воротные механизмы представляют собой взаимосвязь активности афферентных волокон большого диаметра (L) и волокон малого диаметра (S): активность L-волокон тормозит передачу импульсов («закрывает ворота»), в то время как активность S-волокон облегчает их передачу («открывает ворота»).

Спинальные "воротные" механизмы, в свою очередь, также регулируются нисходящими импульсами от головного мозга, активируемыми системой быстропроводящих волокон большого диаметра (L).

При достижении критического уровня поток импульсов от нейронов спинного мозга (релейные, трансмиссивные нейроны, передаточные Т-клетки) активирует Систему действия, т.е. те нейрональные зоны центральной нервной системы, которые формируют сложные поведенческие реакции на боль.

### **Антиноцицептивная система**

Комплекс ноцицептивной системы в равной степени сбалансирован в организме комплексом антиноцицептивной системы, обеспечивающей контроль за активностью структур, участвующих в восприятии, проведении и анализе болевых сигналов.

В настоящее время установлено, что болевые сигналы, поступающие с периферии, стимулируют активность различных отделов центральной нервной системы (околопроводное серое вещество, ядра шва ствола мозга, ядра ретикулярной формации, ядра таламуса, внутренней капсулы, мозжечка, интернейроны задних рогов спинного мозга и др.), оказывающих нисходящее тормозное действие на передачу ноцицептивной афферентации в дорзальных рогах спинного мозга.

В механизмах развития анальгезии наибольшее значение придаётся серотонинергической, норадренергической, ГАМК-ергической и опиоидергической системам мозга.

Однако, одна из основных – это опиоидергическая система, образована нейронами, тело и отростки которых содержат опиоидные пептиды (бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин, динорфин).

Связываясь с определёнными группами специфических опиоидных рецепторов (мю-, дельта- и каппа-опиоидные рецепторы), 90% которых расположено в дорзальных рогах спинного мозга, они способствуют высвобождению различных химических веществ (гамма-аминомасляная кислота), тормозящих передачу болевых импульсов.

Опиоидергическое торможение сигналов в ноцицепторах наблюдается только в условиях воспаления тканей и отсутствует в норме.

### **Патологическая боль**

Формирование патологической (хронической) боли начинается с усиления потока болевой импульсации с периферии и изменения синаптических процессов, осуществляющих передачу ноцицептивной информации.

Патогенез хронической (патологической) боли включает:



- Усиление потока болевой импульсации с периферии вследствие нейрогенного воспаления и повышенного высвобождения тканевых, плазменных и нейрогенных аллогенов, развития периферической сенситизации, проявляющейся первичной гиперальгезией и аллодинией.
- Развитие антидромной стимуляции и нейрогенного воспаления, усиливающих периферическую сенситизацию и поток болевых раздражений в центральную нервную систему.
- Активацию NMDA-рецепторов нейронов в задних рогах спинного мозга, образование в синапсах специфических нейромедиаторов и нейромодуляторов, развитие центральной сенситизации с последующим истощением и гибелью нейронов, развитие зон вторичной гиперальгезии.
- Ослабление и дезинтеграцию естественной антиноцицептивной системы, развитие опиатной толерантности.
- Образование в дорзальных рогах спинного мозга и других отделах центральной нервной системы агрегатов гиперактивных нейронов с ослабленным тормозным контролем – ГПУВ.
- Формирование патологической алгической системы (ПАС), включающей различные уровни центральной нервной системы и определяющей течение и характер всех компонентов патологической боли: болевой перцепции, страдания и болевого поведения.

### **Периферическая сенситизация**

Вследствие длительного и непрекращающегося тканевого повреждения (воспаления) в тканях происходит накопление аллогенных веществ, среди которых различают тканевые (гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, цитокины и др.) и плазменные (брадикинин) аллогены, выделяющиеся из эндотелия кровеносных сосудов. В результате происходящих изменений формируется повышенная чувствительность ноцицепторов в месте повреждения - периферическая сенситизация. Ноцицепторы характеризуются спонтанной активностью, снижением порога возбуждения и повышенной чувствительностью к подпороговым раздражениям. Клинически периферическая сенситизация выражается в гиперальгезии, т.е. выраженном болевом ощущении при лёгком болевом раздражении и аллодинии - возникновении болевого ощущения при неболевых (например, тактильных) раздражениях.

### **Нейрогенное воспаление**

При продолжительной болевой стимуляции нормальные сенсорные нейроны становятся гипертоническими, в них появляются участки аномальной активности. Это может происходить в нейронах заднекорешкового ганглия и нейронах задних рогов спинного мозга. Возникающие деполяризационные процессы ведут к появлению антидромной, т.е. направленной от спинного мозга к ноцицепторам, стимуляции, нарушению аксоплазматического транспорта трофических веществ (фактор роста нерва), выделению в нервных окончаниях нейрогенных аллогенов (нейропептидов): субстанции P и кальцитонин-ген-родственного пептида, которые значительно усиливают и

поддерживают периферическую болевую стимуляцию. Субстанция Р вызывает скопление и дегрануляцию тучных клеток с высвобождением серотонина и гистамина, и, совместно с кальцитонин-ген-родственным пептидом, воздействует на эндотелий кровеносных сосудов, высвобождая плазменные аллогены: кинины, окись азота и др. (нейрогенное воспаление). При усилении периферической сенситизации вследствие нейрогенного воспаления боль может появляться при стимуляции хемо- и механосенситивных центростремительных нервов, присутствующих в тканях и висцеральных органах.

Повышенная активность ноцицепторов в условиях периферической сенситизации и нейрогенного воспаления ведет к усилению потока импульсов в центральную нервную систему, что неизбежно приводит к функциональным изменениям в спинном и головном мозге и возникновению центральной сенситизации.

### Центральная сенситизация

В основе центральной сенситизации лежит усиление активации NMDA - рецепторов. Установлено, что основным нейротрансмиттером, используемым в болевых проводящих системах задних рогов спинного мозга, является аминокислота глутамат, молекула которого может связываться с несколькими различными классами рецепторов. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов существует два типа глутаматных рецепторов. В восприятие острой боли наиболее вовлечены AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid)-рецепторы. В случае физиологической боли взаимодействие глутамата с AMPA-рецепторами ведёт к деполяризации мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формированию при превышении порога возбуждения потенциала действия (Рис. 4).

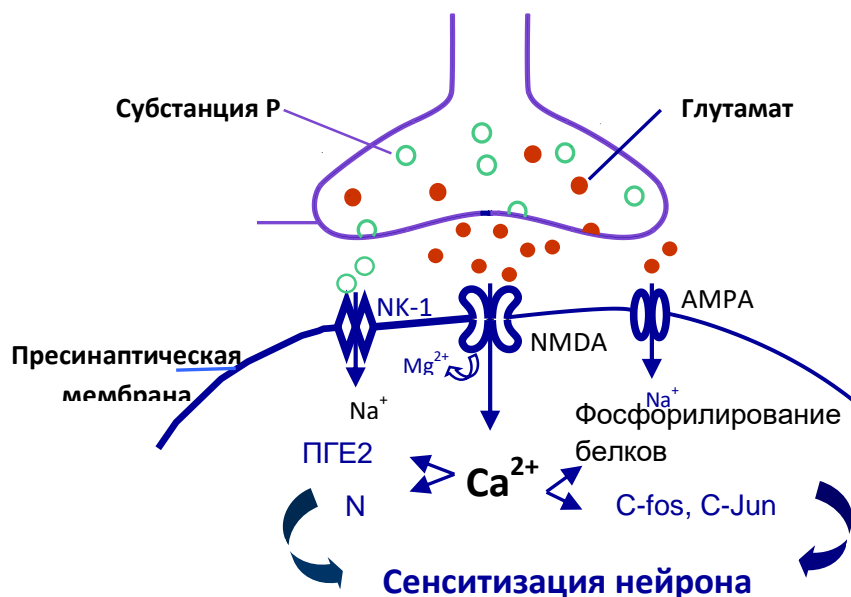


Рисунок 4. Схема нейрохимического механизма боли.

При длительной, повторяющейся болевой стимуляции, обеспечивающей постоянное и значительное присутствие глутамата в пресинаптическом пространстве, в постсинаптической мембране происходит активация другого типа рецепторов, NMDA (N-methyl-D-aspartate)-рецепторов, что происходит путём вытеснения ионов магния, закрывающих их натриевые и кальциевые каналы. Активность NMDA-рецепторных комплексов ведёт к возникновению следующих феноменов:

- Феномену «взвинчивания» (wind-up phenomenon), при котором происходит временная и пространственная суммация возбуждения, что обеспечивает передачу сигнала боли при значительно меньшем количестве глутамата; Опиоидной толерантности (устойчивости к действию как эндогенных, так и экзогенных опиатов);
- Усиленному поступлению ионов натрия и кальция в афферентные терминалы и тело нейрона.

Под воздействием ионов кальция активируется фермент NO-синтаза и происходит образование окиси азота (NO), короткоживущего газа, имеющего свободнорадикальные свойства. Окись азота, диффундируя обратно в пресинаптическое пространство, проникает в пресинаптическую мембрану ноцицептора и вызывает, во-первых, опосредованное ингибирование её калиевых каналов, тем самым вызывая торпидность к действию эндогенных опиатов, и, во-вторых, стимулирует высвобождение субстанции P, биологически активного химического соединения, выполняющего функцию нейротрансммиттера. Субстанция P связывается со специфическими NK-1 (нейрокинин-1)-рецепторами, активация которых ведёт к повышению концентрации ионов кальция внутри клетки, повышению возбудимости постсинаптической мембраны и её стойкой деполяризации. Активность нейрокинин-1 рецепторов стимулирует регенерацию нерва и, как показано на моделях животных, продукцию c-fos онкогенного протеина, признанного в настоящее время маркёром патологической боли. C-fos протеин облегчает проведение болевых импульсов и его распространение в высшие отделы центральной нервной системы (таламус), способствует значительному расширению болевого ощущения за пределы дерматома первоначального периферического поражения. Повышенное выделение глутамата в пресинаптическое пространство, длительная активность NMDA-рецепторов, образование окиси азота и c-fos онкогенного протеина, другие нейрохимические процессы способствуют гиперактивации, истощению и гибели нейронов, формируя очаги (локусы) демиелинизации и дегенерации в различных отделах центральной нервной системы. Активность системы NMDA-рецепторов и морфофункциональные изменения в периферических нейронах и центральной нервной системе, которые значительно ускоряются и усиливаются при их непосредственном поражении (нейрогенных болях), ведут к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга - центральной сенситизации. Клинически это выражается в усилении первичной гиперальгезии и аллодинии, появлении зон вторичной

гипералгезии, распространяющихся гораздо шире зон первичного поражения, развитием холодовой и механической гипералгезии, обусловленной развитием феномена «прорастания» (sprouting) терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Возникают локусы (очаги) аномальной электрической активности, обладающие свойством длительно продуцировать поток усиленной импульсации (эктопические аномальные пейсмекеры). Это могут быть либо непосредственно невромы, образующиеся при травматическом повреждении нерва, либо другие очаги демиелинизации, регенерации или гибели нервных клеток дорзальных рогов спинного мозга, возникающие при длительной болевой стимуляции. При последующем развитии патологического процесса такие же очаги образуются не только на уровне спинного мозга, но и в таламических ядрах, соматосенсорной коре больших полушарий головного мозга. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и функциональной связи с областью первичного поражения. При их стимуляции у больных вызываются болевые ощущения, по характеру и локализации напоминающие их собственную боль.

### **Формирование генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) и патологической алгической системы (ПАС)**

В условиях длительной болевой импульсации возникает слабость и дезинтеграция антиноцицептивных структур мозга, что клинически выражается в низкой эффективности лечения таких болей наркотическими анальгетиками.

Ослабление и дезинтеграция естественной антиноцицептивной системы способствует формированию в центральной нервной системе агрегатов гиперактивных нейронов, находящихся в состоянии устойчивой деполяризации и отличающихся ослабленным тормозным контролем - генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ).

ГПУВ становятся источником мощного потока аномальных импульсов, который активизирует ретикулярные, стволовые и мезенцефалические образования, ядра таламуса, структуры лимбического круга, кору головного мозга. Возникают другие, вторичные уровни гиперактивных нейронов, формирующих новую патологическую интеграцию - патологическую активную систему (ПАС). ПАС составляет патофизиологическую основу болевых синдромов. Особенности её активации и деятельности, входящие в неё структуры определяют течение болевого синдрома, характер болевых приступов.

### **Методы измерения боли**

Оценка боли – это многопрофильный подход к изучению характерных свойств боли. К этим свойствам можно отнести, прежде всего, интенсивность, продолжительность и локализацию боли, а также эмоциональную окраску боли.

Характеристика боли, согласно Международной ассоциации изучения боли:

1. Локализация;

2. Пораженные системы;
3. Временные характеристики;
4. Интенсивность и время с момента начала боли;
5. Этиология.

Шкалы, используемые для оценки интенсивности боли:

1. Шкала визуальных аналогов;
2. Цифровая шкала;
3. Шкала категорий.

Шкала визуальных аналогов представляет собой линии длиной 10 см, на конце которых словами обозначены различные аспекты боли:

Инструкция больному: перед вами прямая линия длиной 10 см., отметьте уровень силы вашей боли точкой на этой прямой, где начальная точка обозначает отсутствие боли – 0, затем идет слабая боль, умеренная боль, сильная боль и конечная точка – невыносимая боль – 10.

Для объективной оценки боли в детской практике используют шкалу боли Уонг «Лица» (Рис. 5).



Рисунок 5. Для объективной оценки боли в детской практике.

Один из популярных опросников, использующихся в медицинской практике: болевой опросник Мак-Гилла («McGill Pain Questionnaire»). Опросник содержит 87 чувствительных характеристик боли и вызванных ею эмоций, рейтинг интенсивности боли (индекс испытываемой боли).

Для всесторонней оценки пациента с болевым синдромом необходимо:

- выявить интенсивность боли и ее характеристики;
- начало и развитие болевого синдрома;
- отношение больного к боли;
- оценка больным своего состояния.

## Итоги

Характеристика боли необходима для оптимального выбора метода лечения, лекарственного препарата и индивидуального режима лечения для каждого больного.

Учитывая патогенез болевых синдромов, целесообразно применять средства, обеспечивающие:

- снижение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС;
- подавление синтеза и секреции альгогенов (в-в, вызывающих раздражение болевых рецепторов);
- повышение активности антиноцицептивной системы;
- устранение локусов болезненного мышечного напряжения (например при дисфункции височнонижнечелюстного сустава).

Снижение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС возможно с помощью проведения различного рода блокад местными анестетиками. Механизм действия местных анестетиков сложен и, помимо прекращения сенситизации ноцицептивных нейронов, способствует нормализации в зоне повреждения микроциркуляции, уменьшению воспалительных реакций, улучшению обмена веществ и, благодаря расслаблению поперечнополосатой мускулатуры, устраняет патологическое напряжение мышц как дополнительного источника боли.

Местные анестетики- это вещества, вызывающие временную потерю чувствительности тканей в результате блокады проведения импульсов в нервных волокнах. В первую очередь под действием местных анестетиков снижается возбудимость тонких немиелинизированных волокон, это приводит к устранению чувства боли и температуры. Затем снижается возбудимость толстых миелинизированных волокон и блокируется тактильная чувствительность. Основным механизмом действия местных анестетиков – блокировка  $Na^+$  каналов на мембране нервных волокон и торможение генерации потенциалов действия.

В зависимости от способа введения местных анестетиков различают: поверхностную, инфильтрационную, регионарную, проводниковую, перидуральную, спинномозговую.

Широкое распространение среди лекарственных средств, способствующих торможению синтеза альгогенов, получили ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства.

### **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, абзусная 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: concise 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:**

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