**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ.
ВОСПАЛЕНИЕ. Ч. 1**

**ПЛАН ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ:**

1. Артериальная гиперемия, ее виды, причины возникновения, механизмы развития, симптомы. Особенности микроциркуляции при артериальной гиперемии. Значение артериальной гиперемии.

2. Ишемия, ее виды, причины, механизмы развития, симптомы. Расстройства микроциркуляции при ишемии. Коллатеральное кровообращение и его значение в исходе ишемии. Изменения в тканях при ишемии. Виды инфаркта и механизмы их развития.

3. Тромбоз и эмболия как причины ишемии. Причины возникновения и механизмы образования различных видов тромбов, пути профилактики тромбозов. Эмболия, ее виды, причины их возникновения и механизмы развития.

4. Венозная гиперемия: причины возникновения, механизмы развития, симптомы, последствия. Особенности микроциркуляции при венозной гиперемии.

5. Стаз: виды, причины и механизмы их развития, последствия. Нарушения реологических свойств крови, вызывающие стаз.

6. Нарушения мозгового кровообращения: причины и механизмы развития. Причины и механизмы развития отека головного мозга и кровоизлияния в мозг.

7. Развитие взглядов на сущность воспаления. Теории воспаления.

8. Виды воспаления и их характеристика.

9. Местные признаки воспаления и механизмы их развития.

10. Виды альтерации и механизмы их развития.

11. Расстройства кровообращения и микроциркуляции в воспаленной ткани, механизмы их развития.

12. Механизмы и фазы экссудации, состав экссудатов.

13. Роль биологически активных веществ в развитии воспаления.

**ЛИТЕРАТУРА:**

а) основная:

1. Конспект лекции.

2. Патофизиология / Под ред. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. – Изд-во ГЭОТАР-МЕД, Москва - 2009. – С. 404-441, 442-497.

б) дополнительная:

1. Патофизиология / Под ред. П.Ф. Литвицкого. – Изд. ГЭОТАР–МЕД, 2002. - Т. 2. – С. 195-214, Т. 1. – С. 142-200.

2. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо и В.В. Новицкого. - Томск, 1994. - С. 135-152.

3. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А. Владимирова. – М.: Триада–Х, 2000. – С. 161-180, 181-201

**ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

1. Основные формы расстройств периферического кровообращения.
2. Определение понятия "артериальная гиперемия".
3. Основное звено в механизме развития артериальной гиперемии.
4. Механизмы расширения приводящих артерий и артериол.
5. Разновидности нейрогенного механизма развития артериальной гиперемии.
6. Виды артериальной гиперемии по биологическому значению.
7. Виды физиологической артериальной гиперемии.
8. Изменения в капиллярах при артериальной гиперемии.
9. Местные признаки артериальной гиперемии.
10. Последствия артериальной гиперемии по биологическому значению.
11. Положительное значение артериальной гиперемии.
12. Отрицательное значение артериальной гиперемии.
13. Определение понятия "ишемия".
14. Причины ишемии.
15. Механизмы развития спазма артерий.
16. Определение понятия «тромбоз».
17. Определение понятия «эмболия».
18. Виды эндогенных эмболов.
19. Виды экзогенных эмболов.
20. Виды эмболии по локализации.
21. Основные причины склеротических изменений артериальных стенок.
22. Местные признаки ишемии.
23. Факторы, влияющие на степень компенсаторного коллатерального кровотока при ишемии.
24. Виды органов и тканей в зависимости от особенностей артериальных ветвлений и анастомозов.
25. Физиологический фактор повышения коллатерального притока крови.
26. Виды инфарктов.
27. Определение понятия «венозная гиперемия».
28. Причины венозной гиперемии.
29. Местные признаки венозной гиперемии.
30. Виды тока крови при венозной гиперемии.
31. Нарушения микроциркуляции при венозной гиперемии.
32. Определение понятия "стаз".
33. Виды стаза.
34. Основные факторы, определяющие нарушения реологических свойств крови в микрососудах.
35. Факторы, влияющие на развитие внутрикапиллярной агрегации эритроцитов.
36. Причины нарушения мозгового кровообращения.
37. Физиологические механизмы регулирования мозгового кровообращения.
38. Возможные последствия повышения кровяного давления в сосудах мозга.
39. Причины отека мозга.
40. Причины кровоизлияния в мозг.
41. Определение понятия «воспаления» и его обоснование.
42. Основные компоненты местной воспалительной реакции.
43. Виды воспаления по этиологии и их характеристика.
44. Виды воспаления по преобладанию местных изменений и их характеристика.
45. Виды воспаления по течению и их характеристика.
46. Виды воспаления по реактивности и их характеристика.
47. Местные признаки воспаления и механизмы их развития.
48. Изменения обмена веществ в очаге воспаления.
49. Физико-химические сдвиги в очаге воспаления.
50. Механизмы первичной альтерации при воспалении.
51. Механизмы вторичной альтерации при воспалении.
52. Стадии нарушения кровообращения в очаге воспаления.
53. Механизмы перехода артериальной гиперемии в венозную.
54. Фазы повышения проницаемости сосудов при воспалении.
55. Механизмы развития экссудации.
56. Виды экссудативного воспаления.
57. Виды медиаторов воспаления по отношению к сосудистой проницаемости.
58. Клеточные предсуществующие БАВ.
59. Клеточные вновь синтезируемые БАВ.
60. Гуморальные БАВ.
61. Основные источники клеточных медиаторов воспаления.
62. Основные виды метаболитов арахидоновой кислоты.
63. Роль метаболитов каскада арахидоновой кислоты в развитии воспаления.
64. Роль вазоактивных аминов в развитии воспаления.
65. Роль нейропептидов и нейромедиаторов в развитии воспаления.
66. Роль гуморальных медиаторов в развитии воспаления.
67. Роль монокинов и лимфокинов в развитии воспаления.

**ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ
ЗАДАНИЯ**

1. Составить схему изменений микроциркуляции при артериальной гиперемии.

2. Составить схему изменений микроциркуляции при венозной гиперемии.

3. Составить схему путей прохождения эмболов в сосудах большого и малого круга кровообращения.

4. Составить схему развития сосудистой реакции в очаге воспаления.

5. Составить схему механизмов экссудации в очаге воспаления.

**ВОСПАЛЕНИЕ. Ч. 2.
ЛИХОРАДКА. ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ.**

**I. ПЛАН ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ.**

1. Эмиграция лейкоцитов из сосудов в воспаленную ткань. Роль молекул адгезии.

2. Фагоцитоз: стадии и механизмы их развития. Виды фагоцитирующих клеток и их функции в очаге воспаления. Феномен опсонизации. Кислородзависимые и кислороднезависимые бактерицидные механизмы фагоцитов. Исходы фагоцитарной реакции.

3. Пролиферация в очаге воспаления: значение раневого очищения, механизмы регуляции.

4. Хроническое воспаление: механизмы развития, отличия от острой воспалительной реакции.

5. Общие проявления воспаления, механизмы их развития.

6. Роль реактивности организма в развитии воспаления.

7. Исходы воспаления.

8. Биологическое значение воспаления.

9. Эволюционно-биологические представления о лихорадке.

10. Причины развития лихорадки. Классификация пирогенов. Роль различных видов пирогенов в развитии лихорадки.

11. Общие механизмы патогенеза лихорадки.

12. Стадии лихорадки и механизмы их развития. Эндогенные механизма ограничения чрезмерной выраженности лихорадки.

13. Изменения обменных процессов в организме при лихорадке.

14. Функциональное состояние органов и систем организма при лихорадке.

15. Биологическое значение лихорадки для организма.

16. Лихорадоподобные состояния и механизмы их развития.

17. Сравнительная характеристика лихорадки и перегревания организма. Основные механизмы перегревания организма.

18. Принципы жаропонижающей терапии.

19. Представления об ответе острой фазы и основные его проявления.

20. Роль медиаторов в механизмах развития проявлений ответа острой фазы. Белки острой фазы и их патогенетическое и диагностическое значение.

**II. ЛИТЕРАТУРА:**

а) основная:

1. Конспект лекции.

2. Патофизиология / Под ред. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. – Изд-во ГЭОТАР-МЕД, Москва - 2009. – С. 442-497, 404-441, 216-222.

б) дополнительная:

1. Патофизиология / Под ред. П.Ф. Литвицкого. – Изд. ГЭОТАР–МЕД, 2002. – Т. 1. – С. 142-244.

2. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А. Владимирова. – М.: Триада–Х, 2000. – С. 181-209, 61-70.

3. Патофизиология: курс лекций / Под. ред. Г.В. Порядина. - Изд-во ГЭОТАР-МЕД, Москва - 2009. – С. 75-84.

**III. ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.**

1. Стадии в миграции лейкоцитов из сосудов в ткани.

2. Типы молекул адгезии.

3. Экзогенные хемоаттрактанты.

4. Эндогенные "широкие" хемоаттрактанты.

5. Эндогенные "узкие" хемоаттрактанты.

6. Виды активных метаболитов кислорода в фагоцитах.

7. Активные компоненты миелопероксидазной системы нейтрофилов.

8. Бактерицидные вещества внутриклеточных гранул фагоцитов.

9. Неферментные антиоксидантные защитные факторы фагоцитов.

10. Ферменты антиоксидантной защиты фагоцитов.

11. Исходы фагоцитоза.

12. Основные причины незавершенного фагоцитоза.

13. Механизмы, опосредующие внутриклеточное персистирование микроорганизмов.

14. Механизмы регуляции пролиферации в очаге воспаления.

14. Виды хронического воспаления.

15. Проявления хронического воспаления.

16. Причины хронического воспаления.

17. Условия, способствующие хроническому течению воспаления.

18. Патогенетические различия острого и хронического воспаления.

19. Общие (системные) проявления при воспалении.

20. Роль нервной системы в воспалении.

21. Роль эндокринной системы в воспалении

22. Роль иммунной системы в воспалении

23. Исходы воспаления.

24. Принципы терапии воспаления.

25. Механизмы барьерной функции воспалительной реакции.

26. Современное определение понятия "лихорадка".

27. Виды пирогенов по механизму действия.

28. Виды пирогенов по происхождению.

29. Виды экзогенных пирогенов.

30. Виды инфекционных пирогенов.

31. Виды первичных пирогенов.

32. Основные причины неинфекционной лихорадки.

33. Виды первичных пирогенов при неинфекционной лихорадке.

34. Виды вторичные пирогены.

35. Места образования вторичных пирогенов.

36. Механизмы реализации действия вторичных пирогенов на центр терморегуляции.

37. Виды лихорадки по этиологии.

38. Виды лихорадки в зависимости от продолжительности.

39. Виды лихорадки по степени подъема температуры.

40. Виды лихорадки в зависимости от суточных колебаний температуры.

41. Основные стадии лихорадки.

42. Механизмы теплообмена, обеспечивающие подъем и изменение температуры при лихорадке.

43. Механизмы, обуславливающие повышение температуры в I стадию лихорадки.

44. Механизмы удерживания температуры тела во II стадию лихорадки на постоянном уровне.

45. Механизмы, обуславливающие снижение температуры в III стадию лихорадки.

46. Механизмы, обуславливающие усиление теплоотдачи в III стадию лихорадки.

47. Виды снижения температуры в III стадию лихорадки.

48. Механизмы эндогенного антипиреза.

49. Защитно-приспособительное значение лихорадки

50. Отрицательное воздействие лихорадки.

51. Виды лихорадоподо бных состояний.

52. Основные проявления ответа острой фазы.

53. Роль интерлейкина-1 в развитии ответа острой фазы.

54. Роль интерлейкина-6 в развитии ответа острой фазы.

55. Роль ФНО в развитии ответа острой фазы.

56. Основные белки острой фазы.

57. Изменения в крови при ответе острой фазы.

58. Механизмы развития стресс-реакции при ответе острой фазы.

59. Механизмы кахексии при ответе острой фазы.

60. Механизмы повышения резистентности организма к инфекционным агентам при ответе острой фазы.

**IV. ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ
ЗАДАНИЯ.**

1. Составить схему кислородзависимых бактерицидных механизмов фагоцитов.

2. Составить схему кислороднезависимых бактерицидных механизмов фагоцитов.

3. Составить схему патогенеза хронического воспаления

4. Представить в виде таблицы сравнительную характеристику лихорадки и перегревания организма.

5. Представить в виде схемы механизмы изменения теплообмена в различные стадии лихорадки.

6. Представить в виде схемы пути образования различных видов пирогенов.

**ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ**

**(дополнительный информационный материал)**

Повреждающеевоздействие на организм патогенных факторов различной природы вызывает ответное развитие эволюционно выработанных защитных в своей основе неспецифических реакций. Местная реакция на повреждение проявляется воспалительным процессом в тканях и органах. Развивающаяся при этом общая реакция организма получила название ответа острой фазы. В основе ее развития находится вовлечение в данный процесс важнейших защитных и регуляторных систем организма. При незначительном повреждении ткани возникает только местная воспалительная реакция, при значительном повреждении местная воспалительная реакция сочетается с системной реакцией организма (ответ острой фазы – ООФ).

ООФ влияет на функциональное состояние большинства систем организма и повышает его резистентность к действию повреждающих факторов. Однако при длительном течении и значительной выраженности ООФ может стать причиной развития нарушения жизнедеятельности организма.

**Проявления ООФ**

Основные проявления ООФ связаны с активацией регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и системы крови.

Характерные признаки ООФ:

- лихорадка;

- вялость, сонливость, снижение работоспособности, потеря аппетита, апатия;

- боли в мышцах (миалгия) и суставах (артралгия);

- синтез в печени белков острой фазы;

- увеличение СОЭ;

- нейтрофильный лейкоцитоз;

- активация клеток иммунной системы;

- диспротеинемия (гинергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия);

- активация системы свертывания крови;

- активация системы комплемента;

- активация гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение секреции инсулина и вазопрессина;

- активация заживления ран за счет усиления пролиферации и дифференцирования фибробластов;

- в сыворотке снижение содержания железа и цинка и увеличение содержания меди;

- отрицательный азотистый баланс;

- снижение массы тела, развитие кахексии.

**Медиаторы ООФ**

Системные реакции организма на воспаление, составляющие основу ООФ, развиваются под действием медиаторов ООФ, из которых наиболее важные являются цитокины. Данные медиаторы секретируются клетками, которые изначально участвуют в развитии воспалительной реакции в месте первичного повреждения. К их числу относятся моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, эндотелиоциты и др. Цитокины попадают в кровоток и воздействуют на различные клетки-мишени, имеющие на своей поверхности соответствующие рецепторы. Такие рецепторы имеются на поверхности почти всех клеток. В развитии ООФ принимает участие большое количество цитокинов, которые вовлекаются в процесс по механзму каскадной реакции, когда один цитокин способен запускать продукцию нескольких других. Однако основными медиаторами ООФ являются *ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухолей (ФНО)*, т.к. именно они вызывают большинство проявлений ООФ.

**Интерлейкин-1**. Основным источником ИЛ-1 в организме являются *макрофаги и эндотелиоциты*. Покоящиеся клетки не продуцируют ИЛ-1. Наиболее значимыми индукторами продукции ИЛ-1 являются микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, антигены немикробного происхождения, органические и неорганические соединения неантигенной природы (соли кремния, желчных кислот, мочевой кислоты), цитокины (ФНО, ИЛ-6), активные компоненты комплемента (С5а), ультрафиолетовые лучи, термические факторы.

Биологические эффекты ИЛ-1 представлены в таблице. Ряд биологических эффектов ИЛ-1 связан с его способностью стимулировать синтез ПГЕ2. Через данный механизм реализуется ряд эффектов ИЛ-1, в частности, развитие лихорадки, снижение массы тела, повреждение хрящевой и костной ткани и др.

**Таблица.** Основные биологические эффекты ИЛ-1 (по С.А. Кетлинскому)

|  |  |
| --- | --- |
| **Объекты воздействия** | **Биологические эффекты** |
| Макрофаги | Стимуляция фагоцитоза, хемотаксиса, генерации супероксид-радикала, продукции ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ПГЕ2, увеличение экспрессии Іа АГ |
| Нейтрофилы | Опосредованное усиление хемотаксиса, дегрануляции и индукции миелопероксидазы, нейрофильный лейкоцитоз |
| Т - лимфоциты | Усиление экспрессии ИЛ-2, стимуляция хемотаксиса, увеличение продукции ИЛ-2, ИЛ-4, ү- ИФН |
| В - лимфоциты | Усиление экспрессии рецептора ИЛ-2, Іа АГ, стимуляция пролиферации преактивированных клеток  |
| NK - клетки | Усиление цитотоксичности, продукции ү- ИФН и ИЛ-2 |
| Фибробласты  | Усиление пролиферации, индукция продукции ИЛ-6, КСФ, ИФН – β, ПГЕ2 |
| Базофилы и тучные клетки | Индукция выброса гистамина |
| Эндотелий | Стимуляция пролиферации, усиление адгезивных свойств, индукция прокоагулянтной активности |
| Красный костный мозг | Усиление пролиферации полипотентных клеток |
| Костная и хрящевая ткань | Стимуляция продукции коллагеназы и ПГЕ2, усиление пролиферации синовиальных фибробластов и хондроцитов, резорбция хряща и кости  |
| Мышцы | Протеолиз мышц, стимуляция продукции ПГЕ2 |
| Печень | Снижение синтеза альбумина, усиление синтеза компонентов комплемента |
| ЦНС | Усиление продукта ПГЕ2 и АКТГ, снижение аппетита, сонливость, лихорадка |

**Фактор некроза опухоли (ФНО).** Основным источником ФНО в организме являются *макрофаги и лимфоциты*. Продукция ФНО, как и других медиаторов ООФ, начинается только под воздействием индукторов, к которым относят бактериальные токсины (липополисахариды, энтеротоксин), вирусы, микобактерии, грибы, паразиты, активрованные компоненты комплемента, комплексы антиген-антитело, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ГМ-КСФ).

 Биологическое действие ФНО близко с эффектами ИЛ-1, но при этом имеются некоторые особенности. Так, ФНО в большей степени участвует во вторичной альтерации при ООФ, в частности, он в большей степени индуцирует снижение массы тела, активно индуцирует апоптоз в различных тканях организма. При этом ФНО оказывает менее выраженное влияние на синтез белков острой фазы в печени.

**Интерлейкин-6**. ИЛ-6 является типичным индуцибельным белком и может секретироваться *Т-лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами* и другими клетками, участвующими в развитии воспаления или иммунного ответа. Главными индукторами синтеза ИЛ-6 являются вирусы, бактерии, эндотоксины, липополисахариды, грибы, цитокины (ИЛ-1 и ФНО).

Наиболее выраженным биологическим эффектом ИЛ-6 является стимуляция синтеза белков острой фазы в печени. ИЛ-6 является главным индуктором данного процесса. Кроме того, ИЛ-6 активирует систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, вызывая секрецию КРФ и прямо воздействуя на переднюю долю гипофиза.

**Механизмы развития отдельных проявлений ответа острой фазы**

**Повышение резистентности организма к инфекционным агентам**

На сегодняшний день важнейшим механизмом действия медиаторов ответа острой фазы считают усиление экспрессии Toll – подобных рецепторов (Toll – like receptors, TLRs).

Toll – рецепторы рассматривают в качестве древнего механизма узнавания «чужого» и сигнализации о проникновении в организм «чужого», представляющего опасность для этого организма. Как правило, в качестве «чужого» рассматривают патогенные и условно – патогенные микроорганизмы. Однако в последние годы стало очевидно, что TLRs могут распознавать ряд эндогенных продуктов, появление которых свидетельствует о присутствии иной (неинфекционной) опасности. К эндогенным активаторами врожденного иммунитета относятся белки теплового шока и мочевую кислоту, а также продукты некроза и апоптоза.

TLRs описаны у всех многоклеточных организмов, включая растения, беспозвоночных и позвоночных животных. У человека выявлено 11 TLRs. Экспрессированы, главным образом, на клетках системы врожденного иммунитета – макрофагах, дендритных клетках, ТК, нейтрофилах, моноцитах, а также на В – и Т – лимфоцитых. Опубликованы сообщения о выявлении TLRs на поверхности эпителиальных клеток кишечника, кератоцитов кожи и клеток микроглии.

Уровень экспрессии TLRs зависит природы клетки – носителя, стадии её развития (дифференцировка, созрение), характеристики действующих цитокинов и свойств распознаваемых бактериальных лигандов.

Лигандами для TLR служат повторяющиеся молекулярные карбо-гидратные и липидные структуры, однонитевая (sRNA) идвунитевая (ssRNA) РНК, *cytosine phosphate guanosine* (CpG) мотив ДНК.

Один рецептор может распознавать лиганды, выявляемые у разных микроорганизмов. Для TLR2 описано взаимодействие с лигандами бактерий, вирусов, несовершенных дрожжей и простейших. TLR4 взаимодействует с ЛПС бактерий, F – протеином (белком слияния) респираторно – синцитиального вируса и оболочным ММТ вируса (*mouse mammary tumor virus*).

Повышению резистентности к инфекциям также способствует развитие под действием медиаторов ООФ (являются эндогенными вторичными пирогенами) лихорадки и индукция ими в печени синтеза белков острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, комплемент). В частности, компонент системы комплемента С5а является широким хемоаттрактантом для фагоцитов, С3b – опсонин, С56789 – мебраноатакующий комплекс.

**Белки острой фазы –** это плазменные протеины, образующиеся преимущественно в печени, для которых характерна неспецифичность и высокая корреляция их концентрации в крови с активностью и стадией патологического процесса. Данные белки относят к маркерам воспаления, однако их неспецифичность может снижать их диагностическую значимость. У человека к белкам острой фазы причисляют около 40 белков.

Белки острой фазы, концентрация которых в плазме крови при ООФ увеличивается, называют позитивными белками острой фазы (С-реактивный елок, сывороточный амилоид А, фибриноген), а концентрация которых уменьшается негативными белками острой фазы (преальбумин, альбумин, трансферин). Содержание негативных белков острой фазы в плазме уменьшается на протяжении воспаления и позволяется увеличить в печени синтез индуцированных белков ООФ.

Степень увеличения белков ООФ существенно различается. Наиболее значительно (в 1000 раз и более) увеличиваются С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. В связи с этим их иногда называют «главные» белки ООФ. Умеренное увеличение (в 2-10 раз) характерно для фибриногена, гаптоглобина, α1-антитрипсина, α1-антитрипсинового ингибитора. Слабо увеличиваются (в 2 раза) церулоплазмин, комплемент С3, инактиватор С1-компонента комплемента.

Белки острой фазы можно сгруппировать в следующие отдельные функциональные группы.

1. **Белки, стимулирующие иммунную систему и повышающие неспецифическую реактивность организма к инфекциям** (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А).
2. **Антипротеиназы** (α1-антитрипсин, α1-антихимотрипсин, орозомукоид, α2-макроглобулин). Данные белки подавляют активность протеиназ в очаге воспаления. При их дефиците возможно развитие реакций ограниченного протеолиза с последующей активацией свертывающей системы, фибринолиза, комплемента и калликреин-кининовой системы.
3. **Транспортные белки** (церулоплазмин – транспорт меди, трансферрин – транспорт железа).
4. **Факторы свертывания крови** (протромбин, фибриноген).
5. **Компоненты системы комплемента.**

**Механизмы развития нейтрофилии при ответе острой фазы**

ООФ в большинстве случаев сопровождается повышением содержания нейтрофилов в периферической крови и интенсивность лейкоцитоза связана с выраженностью реакции. Нейтрофилия при ООФ вызывается как прямым стимулирующим действием ФНО и ИЛ – 1 на таксис гранулоцитов, так и способностью медиаторов ООФ стимулировать продукцию КСФ. Имеются экспериментальные данные, доказывающие, что ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО индуцируют выработку гранулоцитарного и гранулоцитомакрофагального КСФ.

**Механизмы развития кахексии при ответе острой фазы**

Известно, что длительное течение ООФ сопровождается значительным снижением массы тела за счет мышечной и жировой тканей. Механизмы развития кахексии при ООФ связаны с биологическими эффектами медиаторов ООФ:

1) усиленным протеолизом мыщц;

2) снижением аппетита;

3) блокадой липопротеинлипазы (ЛПЛ).

Давно известно, что у больных с тяжелой инфекцией или значительным повреждением тканей резко увеличивается протеолитическая активность плазмы крови, при этом в крови растет концентрация свободных аминокислот и усиливается синтез белка гепатоцитами. Позднее было выявлено, что роль фактора, активирующего протеолиз мыщц и усиливающего синтез белка в печени, играет один из фрагментов, образующихся при расщеплении ИЛ-1. Этот фрагмент имеет молекулярную массу 4 Кд (ИЛ-1 имеет ММ 16 Кд). Для врачебной практики важно знать, что протеолитический эффект фрагмента ИЛ-1 реализуется через синтез ПГЕ2.

Второй механизм снижения массы тела при ООФ связан с прямым действием ИЛ-1 и ФНО на ЦНС. В эксперименте введение этих медиаторов в третий желудочек головного мозга вызывало резкое подавление аппетита у крыс. Внутривенное введение препаратов подобной реакции не вызывало.

Третий механизм снижения массы при ООФ связан со способностью ФНО блокировать фермент ЛПЛ, что приводит к нарушению поступления жирных кислот в клетки и нарушению образования нейтральных жиров в адипоцитах. При этом происходит накопление триглицеридов в сыворотке крови. Кроме того, ФНО усиливает процесс липолиза.

**Развитие стрессовой реакции при ответе острой фазы**

Известно, что инфекции, массивные повреждения ткани вызывают стрессовую реакцию, характеризующуюся активацией симпато-адреналовой системы. В настоящее время доказано, что медиаторы ООФ ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО при введении в организм могут играть роль кортикотропин-рилизинг-фактора. В отношении ИЛ-1 на сегодня доказана специфичность действия на гипофиз. Он вызывает усиление продукции только АКТГ, не влияя на синтез других гормонов аденогипофиза. Вырабатывающиеся в коре надпочечников под влиянием АКТГ глюкортикоидные гормоны существенно подавляют иммунологические и воспалительные реакции, индуцируемые медиаторами ООФ, препятствуя экспрессии генов, регулирующих синтез этих медиаторов. Таким образом, включается отрицательная обратная связь между ООФ и активацией симпатоадреналовой системы, приводящая к ограничению интенсивности ООФ в организме.

**Влияние ответа острой фазы на функции фибробластов**

Фибробласты являются основными клетками соединительной ткани, образующими все ее неклеточные компоненты: коллаген, эластин и протеогликаны. Скорость пролиферации фибробластов в решающей степени обеспечивает процесс заживления ран. Доказано, что ИЛ-1 способен усиливать пролиферацию фибробластов в 5-6 раз, с другой стороны, и ИЛ-1, и ФНО значительно усиливают продукцию фермента коллагеназы, что может привести к деструкции соединительной ткани. Коллагеназная активность медиаторов ООФ не связана с продукцией ПГЕ2.

**Влияние ответа острой фазы на гемостаз**

Для ООФ характерным является значительная активация гемостатических механизмов, выраженность которых зависит от степени и размеров повреждения тканей. Последствиями данных процессов может быть как тромбоз отдельных сосудов различного диаметра, так и развитие ДВС-синдрома.

Механизмы усиления гемостаза:

1) усиление синтеза тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов клетками эндотелия под влиянием ИЛ-1 и ФНО, что приводит к повышению агрегации клеток крови, проницаемости стенки сосудов и, как следствие, к замедлению кровотока и стазу;

2) стимуляция ИЛ-1 и ФНО синтеза ряда факторов свертывания крови в печени и повышение прокоагулянтной активности плазмы крови;

3) повышение экспрессии рецепторов адгезии эндотелиоцитами сосудов под влиянием ИЛ-1 и ФНО.

**АЛЛЕРГИЯ**

**I. МОТИВАЦИЯ ЦЕЛИ.**

Аллергия является одной из важнейших проблем общей патологии и клинической медицины. Аллергия лежит в основе или сопутствует многим заболеваниям человека. Поэтому знание основ этиологии, патогенеза, профилактики и лечения аллергии абсолютно необходимо для врача любой специальности.

**II. ЦЕЛЬ САМОПОДГОТОВКИ.**

В результате самоподготовки студент должен знать:

- определение и сущность основных понятий и терминов аллергологии;

- принципы классификаций аллергических реакций;

- уметь объяснить общие закономерности возникновения и развития аллергических реакций;

- уметь объяснить механизмы развития клинических проявлений разных типов аллергических реакций;

- принципы профилактики и патогенетической терапии аллергических реакций;

- ознакомиться с содержанием практических работ и быть готовым к их выполнению.

**III. ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ.**

Для усвоения материала темы "Аллергия" необходимо знать:

- механизмы формирования клеточного и гуморального иммунитета;

- механизмы образования и освобождения биологически активных веществ;

- биохимические, физико-химические, сосудистые и клеточные изменения в очаге воспаления.

**IV. ПЛАН ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ.**

1. Аллергия, определение понятия, отличия аллергии и иммунитета. Условия возникновения аллергических реакций.

2. Аллергены. Экзогенные (инфекционные, неинфекционные), эндогенные (первичные, вторичные). Механизмы образования эндогенных аллергенов.

3. Классификации аллергических реакций.

4. Общие механизмы развития аллергических реакций. Стадии: сенсибилизация (активная и пассивная), разрешающая (иммунная, патохимическая, патофизиологическая фазы), гипосенсибилизация (специфическая и неспецифическая).

5. Механизмы развития аллергических реакций реагинового и анафилактического типов, клинические формы (атипическая бронхиальная астма, поллиноз, анафилактический шок, крапивница, отек Квинке, аллергический ринит, конъюнктивит).

6. Механизмы развития аллергических реакций цитотоксического типа, клинические формы (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, постинфарктный и посткомиссуротомический миокардит, миастения).

7. Механизмы развития аллергических реакций иммунокомплексного типа, клинические формы (сывороточная болезнь, феномен Артюса, экзогенные аллергические альвеолиты, гломерулонефрит, анафилактический шок).

8. Механизмы развития аллергических реакций замедленного типа, клинические формы (аллергический контактный дерматит, инфекционно-аллергические заболевания: туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, протозойные заболевания, грибковые заболевания кожи и легких).

9. Механизмы развития антирецепторных аллергических реакций.

10. Аутоиммунные и аутоаллергические заболевания, механизмы их развития.

11. Биологическое значение аллергических реакций. Патофизиологические основы профилактики и лечения аллергических заболеваний.

**V. ЛИТЕРАТУРА:**

а) основная:

1. Конспект лекции.

2. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо и В.В. Новицкого. - Томск, 1994. - С. 114-127.

3. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А. Владимирова. – М.: Триада–Х, 2000. – С. 125-585.

4. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Блинков Ю.А. и др. Тестовые задания по патофизиологии. – Курск: КГМУ, 1998. – С. 37-40.

б) дополнительная:

1. Патофизиология / Под ред. П.Ф. Литвицкого. – Изд. ГЭОТАР–МЕД,
2002. – Т. 1. – С. 557-585.

2. Патофизиология / Под ред. В.В. Новицкого, Е.О. Гольдберга. – Томск, 2002. – С. 164-181.

3. Пыцкий В.И. и др. Аллергические заболевания. - М.: Медицина, 1991.

4. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999.

**VI. ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.**

1. Аллергия: определение понятия, принципы классификации аллергических реакций.

2. Причины и условия возникновения аллергических реакций. Классификация аллергенов.

3. Стадии развития аллергических реакций, их характеристика.

4. Стадия сенсибилизации, общие механизмы развития, виды.

5. Стадия разрешения, фазы. Характеристика биологически активных веществ, выделяющихся в патохимическую фазу.

6. Гипосенсибилизация, виды, пути формирования.

7. Сравнительная характеристика наиболее общих механизмов развития аллергических реакций немедленного и замедленного типов,

8. Особенности механизмов развития аллергических реакций реагинового и анафилактического типов, клинические формы.

9. Особенности механизмов развития аллергических реакций цитотоксического типа, клинические формы.

10. Особенности механизмов развития аллергических реакций иммуннокомплексного типа, клинические формы.

11. Особенности механизмов развития аллергических реакций замедленного типа, клинические формы.

12. Атопические заболевания. Признаки и механизмы развития атопии.

13. Механизмы образования эндоаллергенов и развития аутоаллергии.

14. Механизмы развития псевдоаллергических реакций, их отличие от истинных аллергических реакций.

15. Биологическое значение аллергии.

16. Патофизиологические основы профилактики и лечения аллергии.

**VII. ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ
ЗАДАНИЯ.**

1. Составить схемы патогенеза аллергических реакций всех типов с указанием принципов профилактики и патогенетической терапии конкретно для каждого типа аллергии.