**ЭТАЛОН ОТВЕТА (ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ):**

**Билет №25**

1. Этиология – это наука о причинах и условиях возникновения болезни. По широте охвата изучаемого явления этиологию делят на: общую, изучающую общие закономерности происхождения целых групп заболеваний; частную, изучающую причины возникновения отдельных заболеваний. Психологический фактор во многом определяется уровнем стресса жизни и играет возрастающую роль в современном обществе. Создается порочный круг, когда нервно-психические нарушения приводят к усложнению и утяжелению течения соматических заболеваний, а последние способствуют в свою очередь их нарастанию. ЦНС обладает способностью хранить следы разнообразных переживаний на протяжении жизни. Психогенный, в частности, эмоциональный фактор влияет и на течение тех заболеваний, которые не обусловлены им непосредственно. Было отмечено, что от психического состояния человека, от его индивидуальных особенностей зависит, в какой-то мере, прогноз многих инфекционных, хирургических заболеваний и других заболеваний.

2. Патология усвоения жира встречается при: 1) Нарушении эмульгирования; 2) Уменьшении липолитических ферментов. Недостаточное всасывание жира наблюдается: 1) при нарушении усвоения; 2) при избыточном поступлении солей магния и кальция; 3) при усилении перистальтики кишечника (поносы); 4) при торможении синтеза триглицеридов в самой кишечной стенке; 5) при дифеците витаминов А, В2, В6, С. При нарушении всасывании жиров в организме постепенно развивается синдром недостаточности полиэновых  ненасыщенных жирных кислот. Это и составляет патогенетическую сущность нарушения всасывания экзогенного жира. Выделены четыре основные группы липопротеидов: хиломикроны – самые крупные липопротеидные частицы; липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) или пре-бета-липопротеиды; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) или бета-липопротеиды; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) или альфа-липопротеиды. Патология транспорта жира проявляется в виде гиперлипидемии. Это имеет место: 1) при блокаде РЭС; 2) при удалении селезёнки; 3) при ослаблении системы внутрисосудистого липолиза; 4) при снижении липолитической активности почечной ткани; 5) при недостатке альбуминов снижается связывание НЭЖК и уменьшается включение их в состав триглицеридов и бета-липопротеидов в печени; 6) при дефиците липокаина. Это всё ретенционные (удерживание, задерживание) гиперлипидемии. Транспортные гиперлипидемии встречаются при усилении липолиза.

3. В основе любого злокачественного новообразования лежит повреждение генома клетки под действием веществ, именуемых канцерогенами. Поэтому процесс «перерождения» нормальной клетки в опухолевую называется канцерогенезом. Различают экзогенные (внешние) и эндогенные (внутренние) канцерогены. В группу экзогенных химических канцерогенов входят проканцерогены, которые не обладают канцерогенными свойствами, но после дополнительной метаболической модификации (окисление, гидроксилирование, алкилирование и пр.) в организме они превращаются в канцерогены, способные вызывать появление опухолей. Протоонкогены – гены, контролирующие белки-регуляторы нормальной пролиферации и дифференцировки клеток и способные превращаться в онкогены в результате соматической мутации, точечной мутации регулирующей последовательности (промотора) или транслокации. Мутация протоонкогена меняет структуру белка, что сопровождается повышением его активности. При этом утрачивается регуляция экспрессии соответствующего гена. Таким образом, мутации протоонкогенов приводят к тому, что они превращаются в онкогены, и либо начинают синтезировать свои продукты в слишком больших количествах, либо придают мутантным продуктам повышенную нерегулируемую активность. Гены-онкосупрессоры – гены, кодирующие регуляторные белки, ингибирующие аномальный рост и трансформацию клеток. В настоящее время описано более 10 генов-супрессоров опухолей. Ген р53 – наиболее изученный пример гена-супрессора опухолей. Этот ген кодирует ядерный фосфопротеин с молекулярной массой 53 кД, который препятствует вхождению клеток в S-фазу и амплификации ДНК при наличии в клетке генетических поломок (мутаций).

4. Нарушения функции печени могут развиваться под влиянием инфекционных факторов, токсических веществ экзогенной и эндогенной природы, вследствие дефицита белков, незаменимых аминокислот, липотропных веществ, витаминов, при расстройствах  системной и регионарной гемодинамики, гипоксии, радиационном воздействии и т. д. В зависимости от природы причинного фактора, продолжительности его воздействия, индивидуальной чувствительности организма возможно развитие как острых, так и хронических процессов в печени. При этом под влиянием повреждающих факторов возникают дистрофические и некротические изменения гепатоцитов. Выделяют 4 основных патологических синдрома поражения печени: Синдром цитолиза обусловлен нарушением проницаемости мембран гепатоцитов и их органелл, приводящим к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь. Синдром холестаза обусловлен нарушением желчевыделительной функции печеночных клеток с нарушением образования желчной мицеллы и поражением мельчайших желчных протоков. Синдром печеночно-клеточной недостаточности отражает изменения основных проб печени, оценивающих поглотительно-экскреторную, метаболизирующую и синтетическую функции печени. Иммуновоспалительный синдром обусловлен сенсибилизацией клеток иммунокомпетентной ткани и активацией ретикулогистиоцитарной системы. Портальная гипертензия – это комплекс расстройств, развивающихся в результате нарушения кровотока в портальных сосудах, печеночных венах или нижней полой вене и последующего повышения давления в системе воротной вены как причина нарушения функций печени, связанных с ними патологических сдвигов обмена веществ, перераспределения внеклеточной жидкости между жидкостными секторами организма. Асцит (брюшная водянка) – это скопление свободной жидкости в брюшной полости вследствие роста сосудистого сопротивления на уровне печеночных синусоидов, приводящее к увеличению объема живота.

**РЕШЕНИЕ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ:**

**Задача№3**

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1) рН за рамками нормы 7,35-7,45; 2) парциальное напряжение за рамками нормы 35-45 мм.рт.ст. - гипокапния; 3) общая концентрация буферных анионов снижена 46-52; 4) стандартный бикорбонат снижен 21-25; 5) имеется дефицит буферных оснований -2,5 - +2,5; Тип расстройства КОС - негазовый декомпенсированный ацидоз. Причины - сахарный диабет. Механизм развития - пусковыми факторами развития кетоза является относительное преобладание контринсулиновых гормонов. Абсолютный или относительный дефицит углеводов стимулирует липолиз с целью обеспечения энергетических потребностей организма. Усиленный липолиз приводит к тому, что в печень поступает слишком много свободных жирных кислот, которые там трансформируются в «универсальный метаболит» — ацетил-коэнзим А, поступление которого в цикл Кребса ограничено в связи с уменьшением количества оксалоацетата (вызванного дефицитом углеводов). Кроме того, снижается активность ферментов, активирующих процесс синтеза холестерина и свободных жирных кислот. В результате остаётся только один путь утилизации ацетил-КоА — синтез кетоновых тел (кетогенез). Кетоновые тела либо окисляются в тканях до углекислого газа и воды, либо выводятся из организма в неизменённом виде почками, легкими, ЖКТ.

**ЭТАЛОН ОТВЕТА (ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ):**

**Билет №14**

1. **Повреждение как начальное звено патогенеза. Проявления повреждений на разных уровнях интеграции организма. Взаимосвязь психического и соматического факторов в патогенезе болезней, их соотношение.**

Патогенез – учение о механизмах развития, течения и исходах болезней.

Наиболее полно отражает содержание понятия «патогенез» следующее определение. Патогенез – это совокупность механизмов, включающихся в организме при действии на него патогенных факторов и проявляющихся в динамическом стереотипном развертывании ряда функциональных, биохимических и морфологических реакций организма, обусловливающих возникновение, развитие и исход заболевания.

 Различают патогенез частный и общий.

 Общий патогенез предполагает изучение механизмов, наиболее общих закономерностей, лежащих в основе типовых патологических процессов или отдельных категорий болезней (наследственных, онкологических, инфекционных, эндокринных и т.д.). Общий патогенез занимается изучением механизмов, приводящих к функциональной недостаточности какого-либо органа или системы. Например, общий патогенез изучает механизмы развития сердечной недостаточности у больных с патологией сердечно-сосудистой системы: при пороках сердца, инфаркте миокарда, ИБС, заболеваниях легких с легочной гипертензией.

 Частый патогенез изучает механизмы отдельных патологических реакций, процессов, состояний и заболеваний у конкретных больных (например, патогенез сахарного диабета, пневмонии, язвенной болезни и т.д.).

**Повреждение как начальное звено патогенеза**

 Нарушение функций при болезни всегда возникают на почве физико-химических, химических, биохимических и морфологических изменений, изменений проницаемости гистогематических барьеров.

Все повреждения могут быть:

- первичными (обусловлены непосредственным действием патологического фактора);

- вторичными (являются следствием влияния первичных повреждений на ткани и органы, сопровождаются выделением БАВ, протеолизом, ацидозом, гипоксией, нарушением микроциркуляции, микротромбозом и т.д.)

 Патологические изменения могут возникнуть на различных уровнях интеграции организма (молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, уровне функциональных систем, организменном).

Повреждения на молекулярном уровне носят локальный характер и проявляются разрывом молекул, внутримолекулярными перестройками, но одновременно с повреждением включаются и защитно-компенсаторные процессы на молекулярном уровне.

**Единство функциональных и морфологических(структурных) изменений в патогенезе заболеваний.**

Морфологические и функциональные изменения не находятся в прямо пропорциональной зависимости. Отсутствие выраженных функциональных расстройств, при наличии значительных морфологических изменений, свидетельствует о больших приспособительных возможностях организма.

1. **Экспериментальное моделирование опухолей. Механизмы опухолевой трансформации клеток; роль мутаций, эпигеномных нарушений; антибластомная резистентность организма; «иммунный надзор» и неиммунные факторы резистентности. Патофизиологическое обоснование принципов профилактики и терапии опухолевого роста. Понятие о таргетной терапии злокачественных новообразований, примеры.**

*Опухоль* (тумор, бластома, неоплазма, онкос) - это патологическое неограниченное разрастание тканей, в основе которого лежит размножение относительно автономных клеток.

*Опухолевый рост* - типовая форма нарушения тканевого роста, возникающая под действием канцерогена. Характеризуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

Опухолевый рост проявляется патологическим разрастанием ткани с атипичными свойствами.

Доброкачественные опухоли — клетки опухоли морфологически идентичны или похожи на нормальные клетки—предшественники и формируют характерные — высокодифференцированные для данной ткани структуры. Такие опухоли растут мед­ленно, не метастазируют,и с клинической и прогностической точек зрения их расценивают как доброкачественные.

**Злокачественные опухоли —** клетки злокачественной опухоли морфологически отличаются (часто до неуз­наваемости) от нормальной клетки—предшественника, соседних опухолевых клеток и образуют искажённые тканевые структуры (или вовсе их не образу­ют) — **низкодифференцированные, анапластические.** Эти опухоли растут быстро, прорастают в соседние структуры, а отдельные опухолевые клетки формируют близко расположенные или отдалённые точки роста — **метастазы.**

**Опухолевый атипизм** - качественное и количественное отличие свойств опухоли от нормальной (аутологичной) ткани (из которой произошло новообразование), а также от других патологически измененных тканей.

Опухолевый атипизм проявляется большим числом аномальных признаков, характеризующих рост, метаболизм, структуру и функции новообразованных клеток и опухолевой ткани в целом.

**Морфологический атипизм** клетки может быть клеточным и тканевым. Тканевой атипизм характеризуется нарушением тканевых взаимоотношений, свойственных определенному органу. То есть нарушается форма и величина эпителиальных структур, соотношение паренхимы и стромы в эпител.,железистых опухолях.

Тканевой атипизм характерен для зрелых, доброкачественных опухолей.Клеточный атипизм на уровне клетки отражает нарушение цитотипической дифференцировки. При этом наблюдается полиморфизм или мономорфизм клеток, ядер, гиперхромия ядер, укрупнение ядра,множество митозов. Характерен для незрелых, злокачественных опухолей.

**Метаболический атипизм.**

Атипизм обмена веществ заключается в существенном изменении всех видов обмена: нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов. В следствие этого меняется и физико-химические параметры опухоли.

-усиливаются пластические процессы

-преобладают анаболические реакции над катаболическими

-прекращается синтез необходимых ферментов для нормального метаболизма клетки

-снижается эффективность местной регуляции обмена веществ

Опухолевые клетки переходят на более простые варианты регуляции:аутокринный и паракринный

**Атипизм функции.**

Обычно функции опухолевых клеток снижены(гипофункция) или качественно изменены(дисфункция), реже-повышены(гиперфункция).

В целом,атипизм функции опухолей обусловливает нарушение деятельности тканей и органов, которые они поражают, а также – расстройство жизнедеятельности организма – опухоленосителя.

Факторы химической, физической и биологической природы, способные вызывать опухолевую трансформацию, называют канцерогенами.

Химические - продукты сгорания табака, некоторые компоненты пищи и промышленные соединения(бензидин)

Физические - ионизирующее излучение, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи.

Особая роль отводится онкогенным вирусам (размер: 40-220 нм).

Они относятся к семействам ДНК и РНК- содержащих вирусов. Известно > 150 онкогенных вирусов .

 I. ДНК содержащие вирусы: ПАПОВА- вирусы, аденовирусы, гепадновирусы (до 15% всех онкозаболеваний), герпесовирусы, поксвирусы.

II. РНК- содержащие вирусы (oncoviranae, spumaviranae, lentiviranae). Эти вирусы (ретровирусы, онковирусы) имеют фермент обратную транскриптазу, с помощью которой синтезируется ДНК-копия на вирусных РНК-генах. Основные представители этой группы относятся к онковирусам: А, В, С, Д, к группе РНК - вирусов относится пенящиеся вирусы, возбудители медленных инфекций.

 Понятие о канцерогенах ,проканцерогенах и эндогенные канцерогены.

Канцерогены - это агенты , которые в силу своих физических и химических свойств может вызвать необратимые изменения или повреждения в тех частях генетического аппарата , которые осуществляют гомеостатический контроль

Проканцерогены - вещества которые сами по себе не вызывают опухолевой рост . А подвергаясь в организме физико-химическим превращениям превращаются в конечные канцерогены.

Эндогенные канцерогены образуются в организме в результате физико-химической модификации продуктов нормального обмена веществ: стероидные гормоны (фолликулин), желчные кислоты, производные тирозина и триптофана (триоксикинуренин, параоксифенилмолочная)

Трансформационные механизмы , роль мутации и эпигеномные нарушений

Трансформация заключается в приобретении исходной здоровой клеткой

способности беспредельно размножаться и передаче ее дочерним клеткам по

наследству.

Два пути трансформации: мутационный и эпигеномный.

 1.Мутационный канцерогенез. Предположим, что мутагенный фактор вызвал нарушение в гене-репрессоре 1 и активный репрессор 1 не может быть синтезирован. В этом случае растормаживается ген инициатора клеточного деления и начинается репликация ДНК. Образовавшиеся в результате деления

клетки не располагают геном-репрессором 1, вследствие чего клетки продолжают репликацию ДНК и при делении образуется семейство клеток, способных к беспредельному неконтролируемому делению.

2. Эпигеномный канцерогенез, который предполагает приобретение здоровой клеткой опухолевых свойств путем воздействия на геном клетки факторов, которые не принадлежат к геному данной клетки и не вызывают мутацию, но создают устойчивое нарушение нормальной регуляции генома, приводящее к беспредельному росту. В результате трансформации наблюдается превращение протоонкогенов в

результате включения промотора (амплификации, транслокации, инсерции, трансдукции, точечной мутации) в активные клеточные онкогены. На ранней стадии возникает иммортализация- клеточное бессмертие)

Антибластомная резистентность — свойство организма препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном; обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию; обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост.

Различают антиканцерогенные, антимутационные и антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты.
Антиконцерогенные механизмы препятствуют проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядро. Препятствуют действию канцерогенов на геном клетки.
Антимутационные м-мы подавляют экспрессию антигена, обнаруживают и устраняют онкоген.
Антицеллюлярные м-мы обнаруживают и устраняют опухолевые клетки, тормозят рост опухолевой клетки.

Неимунные механизмы осуществляют надзор за сохранением нормального клеточного состава организма. Реализуют эти механизмы, так и гуморальные факторы. Канцеролитические клетки: фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т- лимфоциты.

Иммунный надзор - это распознавание чужеродных антигенов опухолевой клетки и в формирование иммунного ответа, направленного на уничтожение этой клетки. В основе чего лежит феномен естественной толерантности организма к «своим» антигенам и устранение «чужих».

Системное действие на организм

Доброкачественные опухоли практически не влияют на общее состояние больного и проявляются лишь симптомами сдавления прилежащих органов.

Злокачествен. опухоли - напротив ведут к прогрессивному ухудшению состояния больного, к состоянию общей истощенности и поражению различных органов метастазами.

Системное влияние проявляется развитием ряда общих неспецефических синдромов. Их называют паранеопластическими – ранения и иммунопатологические состояния.

Метастазирование – одно из фатальных проявлений атипизма опухолевого роста – перенос клеток бластомы на расстояние от основного ( материнского) узла и развития того же гистологического строения в другой ткани или органе. Пути метастазирования: лимфоидный, гематогенный, типовой. Нередко по нескольким путям одновременно.

Этапы метастазирования:

1.Отделение опухоли от других

2.Инвазия клетки в стенку лимф.или кровен. сосуда

3.Эмболия и последующая имплантация клетки по стенке микрососуда

4. Инвазия клетки в стенку сосуда и в окружающую ег ткань ( экстарвазация)

5. Формирование метастаза.

Опухолевая кахексия и паранеопластический синдром.

Больные злокачественными опухолями обычно страдают от прогрессирующей потери общей массы тела за счет снижения количества жировой и мышечной ткани, сопровождающейся нарастающей слабостью, анорексией( отсутствие аппетита)и анемией-синдром истощения называется кахексией.

Причины:

1)Поглощение опухолевыми клетками субстратов метаболизма и пластических процессов, что существенно расстраивает обмен веществ в организме в целом.

 2) Интоксикация организма продуктами распада опухоли и окружающих её тканей.

3) Избыточное образование макрофагами и моноцитами организма фактора некроза опухоли а (ФНОа). Последний усиливает катаболизм липидов в организме, в связи с чем этот фактор называют также кахектином.

 4) Снижение аппетита, что связывают с опухолевой интоксикацией организма и психической депрессией пациентов.

 5)Болевой синдром (при распаде опухоли, сдавлении ею окружающих тканей или прорастании в них).

6) Кровотечение из распадающейся ткани новообразования или аррозированных стенок сосудов при инфильтрации их опухолью.

 7) Нарушения питания, пищеварения и всасывания веществ в желудке и/или кишечнике при развитии в них опухолей или их метастазов.

Паранеопластический синдром (иммунопатологические состояния) - У онкологических больных часто развиваются различные инфекции вследствие наличия у них своеобразного синдрома приобретённого иммунодефицита.

Причины синдрома приобретённого иммунодефицита

1) Антигенная перегрузка иммунной системы различными белками, образующимися при распаде опухолей.

2)Иммуносупрессивное действие избытка глюкокортикоидов, обнаруженного при росте опухолей (что связывают с развитием стрессорного состояния).

 3) Повышение активности Т-супрессоров при росте некоторых опухолей (например, гепатом).

4) Дефицит субстратов, необходимых для пролиферации и дифференцировки иммуноцитов. У онкологических больных находят и другие иммунопатологические состояния: аллергические реакции, болезни иммунной аутоагрессии, патологическая толерантность.

Принципы терапии злокачественных новообразований. Химиотерапия и радиотерапия, основные группы химиопрепаратов и механизм их действия.

Лечение опухоли может быть радикальным и паллиативным.

**Радикальное лечение** - это лечение, которое направлено на ликвидацию опухоли и предполагает возможность полного выздоровления, либо длительную ремиссию.

**Паллиативное лечение**-это лечение при невозможности проведения радикальной терапии. Лечение приводит к уменьшению страданий и продлению жизни. Риск рецидива первоначально велик, хотя больной может чувствовать себя здоровым.

**Химиотерапия** - использование цитотоксических фармакологических агентов.

**Химиотерапевтические средства.**

- Алкилирующие агенты. Применяют азотистые аналоги иприта, циклофосфамид, мелфалан, , препараты нитрозомочевины.

- Алкалоиды барвинка розового - винбластин и винкристин (связываясь с микротрубочками, блокируют метафазу митоза).

- Антибиотики.Подавляют митотический цикл и протеосинтез в опухолевых клетках.

- Антиметаболиты .большинство препаратов действует на S-фазу митоза.

- Соединения платины.взаимодействуют с ДНК, образуя межцепочечные связи: цисплатин, карбоплатин.

 –Разные препараты - Этопозид блокирует митозы в метафазе.

- Прокарбазин подавляет синтез ДНК, РНК, белка.

**Лучевая терапия** подразумевает лечение злокачественных новообразований с помощью высокоэнергетического излучения. Онколог-радиолог использует облучение с целью полного излечения от рака или облечения болевого синдрома и других симптомов, которые вызваны опухолью.

Принцип действия облучения при раке сводится к нарушению репродуктивных возможностей раковых клеток, то есть их способности к размножению, в результате чего организм естественным образом избавляется от них.

Радиотерапия повреждает раковые клетки путем негативного влияния на их ДНК, в результате чего клетки более не способны делиться и расти. Данный метод лечения является самым эффективным при уничтожении активно делящихся клеток.

Анти-эстрогенная терапия основана на гормонотерапии. Основано на специфическом влиянии некоторых гормонов на развитие опухолей. Например, рак груди стимулируется повышением содержания эстрогенов. Поэтому при опухолях такой локализации применяют антиэстрогеннные препараты. В то же время они угнетают рост простаты у мужчин.
Механизм действия антиэстрогенных препаратов основан на их способности специфически связываться с рецепторами эстрогенов в гипоталамусе. В малых дозах антиэстрогенные препараты приводят в прерыванию механизма обратной связи между гормонопродуцирующими клетками яичек и гипоталамусом, что растормаживает продукцию гонадотропин-релизинг гормона , а в дальнейшем повышение гонадолиберина приводит к усилению секреции гонадотропных гормонов. Антиэстрогенные препараты могут применяться при функциональной недостаточности гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) злокачественных новообразований — сохранение клетками жизнеспособности в ответ на воздействие ряда лекарственных веществ — одна из основных причин прогрессирования болезни: опухоль нечувствительна к химиотерапии независимо от комбинации применяемых лекарств.

Основной механизм МЛУ - пониженное накопление препаратов в клетке, обусловленное активным выведением веществ в межклеточную среду. Такой транспорт осуществляется белком плазматической мембраны Р гликопротеином (Pgp), кодируемым геном MDR1 (**m**ulti**d**rug **r**esistance **1**). За счет этого механизма в клетке снижается накопление цитостатиков.

MDR1 активируется в ответ на внеклеточные сигналы. Однократного кратковременного (несколько часов) воздействия лекарств на культивируемые клетки достаточно, чтобы накопились иРНК MDR1 и функционирующий Pgp.

Причем есть зависимость между активностью MDR1 и количеством токсина. Чем больше токсина – тем активнее синтезируется иРНКMDR1.

Таргетная терапия или «терапия цели» — последняя технология лечения раковых опухолей, основанная на принципах целевого воздействия на  фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе того или иного заболевания. Данный метод лечения направлен на то, что препараты «находят» и уничтожают только аномальные клетки, при этом, никак не повреждая здоровые (что редко происходит во время химиотерапии). Таргетная терапия в онкологии основана на изучении и понимании молекулярных механизмов развития той или иной опухоли и разработке препаратов, непосредственно влияющих на специфическую молекулу, которая связана с ростом опухолевых клеток и прогрессированием злокачественного роста.

В качестве лекарственных средств таргетной терапии применяются моноклональные антитела, ингибиторы рецепторов, др.

Использование моноклональных ан­тител (МаВ) в таргетной терапии злока­чественных новообразований основано на их специфичности к определенному антигену или рецептору. В клинической практике в основном используются хи­мерные и гуманизированные антитела, имеющие меньшую иммуногенность за счет преобладания в их структуре чело­веческого белка.

1. **Классификации и виды анемий. Этиология и патогенез. Кровопотери, приспособительные явления при кровопотере.**

**Анемия** — гематологический синдром или самостоятельное заболевание, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина (или же только гемоглобина) в единице объема крови и изменениями качественного состава эритроцитов.

**Классификация анемий:**

|  |  |
| --- | --- |
| по этиологии: | наследственная, приобретенная; |
| по патогенезу: | анемия вследствие кровопотери (постгеморрагическая); анемия вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитическая), анемия вследствие нарушения эритропоэза; |
| по типу кроветворения: | анемия с эритробластическим типом кроветворения; анемия с мегалобластическим типом кроветворения; |
| по способности костного мозга к регенерации: | регенераторная, гиперрегенераторная, гипорегенераторная, арегенераторная; |
| по цветовому показателю: | нормохромная (ЦП=0,85—1,15), гипохромная (ЦП<0,85), гиперхромная (ЦП>1,15); |
| по размеру эритроцитов: | нормоцитарная (средний диаметр 7,2 мкм), микроцитарная (<6,5 мкм), макроцитарная (>8 мкм); |
| по клиническому течению: | острая, хроническая. |

Этиология анемии рассматривается в соответствующих подразделах.

Патогенез анемии наряду с собственно патологическими нарушениями эритрона4 включает защитно-компенсаторные реакции организма. К первым прежде всего следует отнести изменения эритропоэза, эритродиереза, количественного и качественного состава эритроцитов и гемоглобина, приводящие к развитию гипоксического синдрома (гемического типа), связанного с нарушением основной функции эритроцитов — транспорта кислорода. Компенсаторные реакции при анемии направлены на ликвидацию или ослабление гипоксии и проявляются усилением эритропоэза (лейкоэритроидное отношение в костном мозге сдвигается с 3 : 1 до 1 : 1 и даже 1 : 3, в крови возрастает число клеток физиологической регенерации эритроцитов), сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина, изменением функций системы кровообращения и органов дыхания, тканевого метаболизма

**Гемолитическая анемия** — анемия, возникающая в результате повышенного эритродиереза, когда разрушение эритроцитов преобладает над их образованием.

**Классификация**. По этиологии гемолитические анемии подразделяются на приобретенные и наследственные. В свою очередь в зависимости от этиологических факторов, вызвавших гемолиз эритроцитов, приобретенные гемолитические анемии делятся на токсические, обусловленные действием экзогенных и эндогенных гемолитических ядов; иммунные (гетеро-, изо-, аутоиммунные), когда гемолиз происходит под влиянием комплекса антиген — антиэритроцитарное антитело; механические — при механическом повреждении эритроцитов; мембранопатии, связанные с соматической мутацией пролиферирующих клеток эритроцитарного ряда и образованием популяции эритроцитов с дефектом структуры мембраны.

На основании того, какие генетические нарушения привели к усилению гемолиза эритроцитов, наследственные гемолитические анемии подразделяют на наследственные мембранопатии, ферментопатии и гемоглобинопатии, вызванные генетическими дефектами структуры мембраны, активности ферментов эритроцитов и синтеза гемоглобина. Имеется две разновидности наследственных гемоглобинопатии: анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина, и анемии, обусловленные наследственным дефектом первичной структуры цепей глобина.

**Этиология приобретенных гемолитических анемий**. Токсическая гемолитическая анемия может развиться под влиянием гемолитических ядов (соединения мышьяка, свинца, нитробензол, фенилгидразин; алкоголь, желчные кислоты, токсические продукты азотистого обмена; змеиный, грибной, пчелиный яды и др.), а также при действии возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний (гемолитический стрептококк, анаэробная инфекция, малярийный плазмодий, лейшмания).

Иммунная (гетеро-, изо-, аутоиммунная) гемолитическая анемия развивается при переливании видо-, группо- и резус-несовместимой крови; резус-несовместимости матери и плода; образовании аутоантител против собственных эритроцитов при изменении их антигенных свойств под влиянием лекарственных препаратов, вирусов, микроорганизмов или в результате соматической мутации иммуноцитов, когда возникает "запретный" клон лимфоцитов, продуцирующих антитела к нормальным антигенам эритроцитов (при лейкозе, системной красной волчанке и др.).

Механическое повреждение эритроцитов может возникнуть при протезировании кровеносных сосудов и клапанов сердца, длительном марше или беге по твердому грунту (маршевая гемоглобинурия), спленомегалии.

Причиной приобретенной мембранопатии может стать соматическая мутация эритробластов под действием вирусов, микроорганизмов, лекарственных препаратов с образованием патологической популяции эритроцитов, у которых нарушается структура мембраны и повышается чувствительность к комплементу (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).

**Патогенез**. Механизм гемолиза при приобретенной гемолитической анемии заключается в повреждении структуры мембран эритроцитов. Одни гемолитические факторы (например, механические) оказывают прямое повреждающее действие, другие (мышьяковистый водород, нитриты), являясь сильными окислителями, вызывают сначала метаболические, а затем функциональные и структурные изменения в мембране и строме эритроцитов, приводящие к их гемолизу. Многие гемолитические яды биологического происхождения обладают ферментной активностью (лецитиназная активность стрепто-, стафилолизинов, яда насекомых и змей), разрушая лецитин мембран. При иммунных гемолитических анемиях IgG и IgM присоединяют к эритроцитарной мембране комплемент, который при этом активируется и вызывает ее ферментативный лизис.

Под влиянием гемолитических агентов в мембранах эритроцитов образуются поры, через которые из клетки выходят ионы калия, фосфаты, а ионы натрия поступают в клетку. Вследствие сдвигов ионного баланса вода проникает в эритроцит, который при этом набухает, приобретает сферическую форму, его клеточная поверхность уменьшается, снижается способность к деформации. Такие сфероциты не могут пройти через межэндотелиальные поры синусов селезенки и фагоцитируются селезеночными макрофагоцитами. Когда объем эритроцита достигает критического (146 % первоначального), а размер пор мембраны превышает 6 нм, наступает гемолиз с выходом гемоглобина в плазму.

Гемолиз эритроцитов при приобретенных гемолитических анемиях происходит преимущественно в кровеносном русле. Однако при резус-конфликте (гемолитическая болезнь новорожденных) антирезусные агглютинины, образовавшиеся в организме резус-отрицательной матери, вызывают гемолиз резус-положительных эритроцитов плода или новорожденного не только внутри сосудов, но и в печени и селезенке (внутриклеточный гемолиз).

При наследственной гемолитической анемии гемолиз обусловлен снижением осмотической и механической резистентности эритроцитов с генетически детерминированными нарушениями структуры мембраны, метаболизма, синтеза гемоглобина.

Так, **при наследственной мембранопатии** (микросфероцитарная гемолитическая анемия или болезнь Минковского—Шоффара с аутосомно-доминантным наследованием) генетический дефицит в мембране - эритроцитов Са2+-зависимой АТФазы и фосфолипидов приводит к повышению проницаемости мембраны. В клетки поступают ионы натрия и вода, эритроциты превращаются в сфероциты с резко пониженной способностью деформироваться при прохождении через синусы селезенки. Отрыв части оболочки у таких эритроцитов ведет к образованию микросфероцитов с укороченной продолжительностью жизни (8—14 дней вместо 120 дней в норме) в связи с захватом их макрофагоцитами селезенки и печени (внутриклеточный гемолиз).

**При наследственной ферментопатии**, например глюкозо-6-фосфатдегидрогеназодефицитной анемии (доминантное, сцепленное с X-хромосомой наследование), острый внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, возникающий при приеме лекарств с высокой окислительной способностью (противомалярийные препараты, фтивазиди др.), обусловлен повреждением клеточных мембран перекисями, так как в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФДГ понижено содержание восстановленного глутатиона (антиоксиданта).

Внутриклеточный гемолиз эритроцитов при наследственной гемоглобинопатии связан с синтезом аномального или не свойственного данному возрасту гемоглобина1. Так, при серповидноклеточной анемии2 образуется HbS (в β-цепи глобина глутаминовая кислота заменена валином), который в восстановленном состоянии выпадает в кристаллы и вызывает деформацию эритроцитов (серповидная форма); гипоксия способствует усилению гемолиза таких эритроцитов. При α-талассемии (генетический дефект синтеза α-цепей) происходит гемолиз эритроцитов с аномальным гемоглобином — Bart—НЬ(γ4) у новорожденных и НЬН(β4) у взрослых людей; при β-талассемии, когда нарушен синтез β-цепей и не образуется НЬА,(α2β2), гемолизируются эритроциты, содержащие фетальный гемоглобин (α2γ2) или же НbА2(α2δ2).

Следствием массивного гемолиза эритроцитов является анемия с нарушением дыхательной функции крови и развитием гипоксии. Образовавшийся при распаде эритроцитов гемоглобин циркулирует в крови (гемоглобинемия) и соединяется с гаптоглобином в крупномолекулярный комплекс, не проходящий через почечный фильтр. Если же содержание свободного гемоглобина в плазме превышает 20,9 ммоль/л (337 г/л) или исходный уровень гаптоглобина низкий, тогда не связанный с последним гемоглобин начинает выделяться с мочой (гемоглобинурия). Частично гемоглобин поглощается клетками макрофагоцитарной системы и расщепляется в них до гемосидерина. Гемосидероз селезенки, почек, печени, костного мозга сопровождается реактивным разрастанием соединительной ткани и нарушением функций этих органов. Повышенное образование из гемоглобина желчных пигментов обусловливает развитие гемолитической желтухи (см. раздел XXII — "Патологическая физиология печени"). Кроме того, внутрисосудистый распад эритроцитов может привести к появлению тромбов и нарушению кровоснабжения тканей, отсюда — трофические язвы конечностей, дистрофические изменения в селезенке, печени, почках. В результате поступления в сосудистое русло большого количества эритроцитарного тромбопластина возможно развитие ДВС-синдрома.

**Картина крови.** Приобретенная гемолитическая анемия по типу кроветворения является эритробластической, по степени регенерации костного мозга — регенераторной, по цветовому показателю — нормо-или гипохромной, реже — ложногиперхромной (вследствие абсорбции гемоглобина на эритроцитах). Степень уменьшения количества эритроцитов и гемоглобина зависит от интенсивности гемолиза. В мазке крови обнаруживаются клетки физиологической регенерации и дегенеративно измененные эритроциты (пойкилоцитоз; разорванные, фрагментированные эритроциты, анизоцитоз). Появление большого количества эритробластов и нормобластов характерно для гемолитической болезни новорожденных.

При наследственной гемолитической анемии отмечается усиленная регенерация эритроцитарного ростка часто с неэффективным эритропоэзом, когда в костном мозге разрушаются ядерные формы эритроцитов. В мазке крови наряду с регенеративными формами (высокий ретикулоцитоз, полихроматофилия, единичные ядерные формы эритроцитов) находятся дегенеративно измененные клетки (микросфероциты при болезни Минковского — Шоффара, серповидные при S-гемоглобинопатии, мишеневидные, базофильно пунктированные — при талассемии). При частых гемолитических кризах может возникнуть гипорегенераторная анемия.

**Кровопотер**я — патологический процесс, возникающий вследствие кровотечения и характеризующийся сложным комплексом патологических нарушений и компенсаторных реакций на уменьшение объема циркулирующей крови и гипоксию, обусловленную снижением дыхательной функции крови.

**Этиология**. К этиологическим факторам, вызывающим кровотечение, относятся нарушение целости сосудов при ранении или поражении патологическим процессом (опухоль, туберкулез); повышение проницаемости сосудистой стенки (острая лучевая болезнь); понижение свертывания крови (геморрагический синдром).

**Патогенез.** При кровопотере условно выделяют три стадии: начальную, компенсаторную и терминальную. Начальная стадия характеризуется уменьшением объема циркулирующей крови — простой гиповолемией, снижением сердечного выброса, падением артериального давления, гипоксией преимущественно циркуляторного типа.

Компенсаторная стадия обусловлена включением мощного комплекса защитно-приспособительных реакций, направленных на восстановление объема крови, нормализацию гемодинамики, кислородного обеспечения организма.

**Срочные механизмы компенсации следующие:**

1. рефлекторный спазм кровеносных сосудов, приводящий к повышению сопротивления в сосудах внутренних органов (за исключением головного мозга и сердца) и кожи, выходу крови из депо в кровеносное русло, в результате чего повышается артериальное давление, в определенной мере восстанавливаются объем циркулирующей крови и кровоснабжение жизненно важных органов;
2. рефлекторное учащение и усиление сердечных сокращений;
3. поступление межтканевой жидкости в сосуды;
4. рефлекторное учащение и углубление дыхания, способствующее устранению дефицита кислорода в организме;
5. повышение способности гемоглобина отдавать кислород тканям (усиление диссоциации оксигемоглобина при ацидозе);
6. повышение свертывания крови, прекращающее кровотечение.

**Несрочные механизмы компенсации** проявляются в более поздние сроки в виде усиленного кроветворения и восстановления белкового состава крови. На пятые сутки возрастает количество ретикулоцитов в крови, связанное с повышением гемопоэтической активности костного мозга под влиянием увеличенной продукции эритропоэтинов и внутреннего фактора Касла. Белковый состав крови нормализуется через 8—10 дней после кровопотери вследствие увеличения синтеза белков в печени, тогда как в первые 2—3 дня — за счет мобилизации тканевых ресурсов белка.

В компенсаторных реакциях организма при кровопотере участвуют нервная система (рефлексы с рецепторных зон аорты, каротидного синуса, возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы), эндокринная система (антидиуретический гормон, катехоламины, глико-и минералокортикоиды), ренин-ангиотензиновая система почек, которые и обеспечивают частичную или полную нормализацию объема крови, сосудистого тонуса и других показателей гемодинамики.

При недостаточной выраженности компенсаторных реакций, что определяется реактивностью организма, а также при обильной и быстрой кровопотере (в зависимости от вида поврежденного сосуда, количества потерянной крови) и на фоне действия неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов (охлаждение, обширная травма, заболевания сердечно-сосудистой системы), при отсутствии лечебных мероприятий может наступить терминальная стадия. При этом патологические изменения в организме нарастают вплоть до смертельного исхода. Серьезную опасность для жизни человека представляет потеря 50% объема циркулирующей крови, а смертельной является потеря крови свыше 60%.

Патологические нарушения при кровопотере проявляются уменьшением объема циркулирующей крови и развитием постгеморрагической анемии (гиповолемия олигоцитемическая); расстройством гемодинамики (снижение венозного притока к сердцу, объема венечного кровотока, сердечного выброса, артериального давления, появление аритмий, нарушение микроциркуляции в тканях); недостаточностью внешнего и тканевого дыхания; развитием циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии; нарушением тканевого метаболизма и сдвигом кислотно-основного равновесия (негазовый ацидоз); расстройством нейрогуморальной регуляции важнейших функций организма; понижением свертывания крови.

**Постгеморрагическая анемия** — анемия, развивающаяся в результате острой и хронической кровопотери.

**Классификация**. Различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию.

**Этиология.** **Острая постгеморрагическая анемия** возникает после быстрой массивной кровопотери при ранении сосудов или их повреждении патологическим процессом.

**Хроническая постгеморрагическая анемия** развивается вследствие повторных кровопотерь, вызванных поражением кровеносных сосудов, при ряде заболеваний (язвенная болезнь желудка, геморрой и др.) и нарушением тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза (геморрагический синдром).

**Патогенез.** Острая постгеморрагическая анемия в первые часы после острой кровопотери проявляется относительно равномерным снижением количества эритроцитов и гемоглобина и сохранением нормального цветового показателя (нормохромная анемия); в мазке крови отсутствуют какие-либо характерные изменения эритроцитов.

Через 2—3 дня после остановки кровотечения количество эритроцитов несколько уменьшается вследствие поступления тканевой жидкости в сосуды (относительная эритропения) и разрушения эритроцитов в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (абсолютная эритропения). На 4—5-й день после кровопотери усиливается пролиферация клеток эритроцитарного ростка костного мозга под влиянием возросшей при гипоксии продукции эритропоэтина. В крови увеличивается число полихроматофильных эритроцитов, ретикулоцитов, появляются единичные нормобласты (регенераторная анемия). Цветовой показатель снижается (гипохромная анемия), так как ускоренная регенерация опережает созревание клеток, которые не успевают потерять признаки своей незрелости (ядро, гранулы) и насытиться гемоглобином. Кроме того, массивная острая кровопотеря может привести к дефициту железа и снижению синтеза гемоглобина.

Хроническая постгеморрагическая анемия сопровождается уменьшением запасов железа в организме при повторных кровопотерях и, таким образом, возникновением железодефицитной анемии с гипохромней и микроцитозом эритроцитов. При угнетении кроветворения такая анемия может стать гипо- и арегенераторной с резким уменьшением регенеративных форм эритроцитов в мазке крови.

**РЕШЕНИЕ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Критерии оценки решения задачи: | Кол-во баллов | 1вопрос |
| Данные правильно сопоставлены с нормальными величинами | 0-13 |  |
| Определены патологические составляющие | 7 |  |
| Перечислены возможные причины  | 0-10 |  |
| Перечислены возможные механизмы | 0-10 |  |
| Задача не решена | 0 |  |
| ***Итого баллов за практический блок (максимально 40 б.)*** |  |