

Д.м.н. Галагудза М.М.

Основные понятия общей патологии.  
Этиология и патогенез.  
Гипоксия

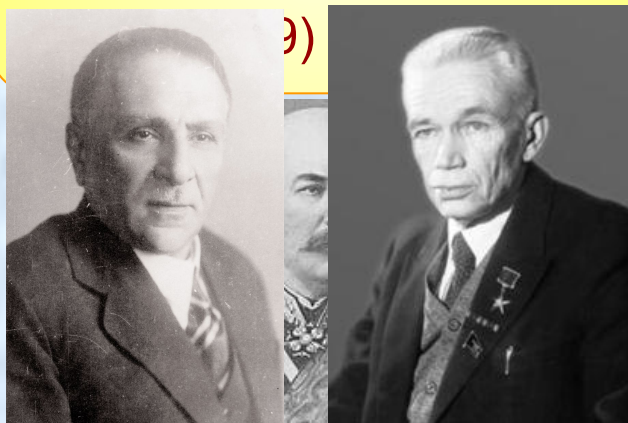
Санкт-Петербург 2017

# Патология

## Патологическая физиология

*Теоретическая и экспериментальная медицина*  
*патология*

Переименование всех кафедр общей патологии (1924/25)



С.С.Халатов А.А.Богомолец

В.В.Пашутин

## Патологическая анатомия

*Патология структуры*

Первые кафедры в России:

- Киев (1845)
- Москва (1849)
- СПб (1859)
- Казань (1865)



“Патофизиология - великая самостоятельная и чрезвычайно важная наука, построенная на фактах и опытах... под именем патофизиологии мы понимаем настоящую теоретическую научную медицину.”

Р. Вирхов

# Патофизиология

от греч. *pathos* - болезнь, страдание  
*physis* - природа  
*logos* - учение

## Патофизиология —

наука о природе  
болезненных явлений

## Патофизиология —

наука о причинах  
и механизмах развития заболеваний

# Основные понятия общей патологии («болезненные явления»)

- патологический процесс
- патологическое состояние
- патологическая реакция
- болезнь



# Патологический процесс

- закономерно возникающая в организме последовательность реакций на повреждающее действие патогенного фактора;
- единство повреждения и ответной реакции организма на него;
- характеризуется постоянной динамикой;
- запускающий фактор – всегда повреждение (экзогенное или эндогенное)

# Понятие о типовых патологических процессах

- общие признаки стереотипны независимо от конкретной причины;
- сходные общие проявления могут быть вызваны многими различными причинами (полиэтиологичность);
- общие признаки и проявления сходны независимо от локализации в организме;
- имеется четко очерченная стадийность
- примеры: опухолевый рост, воспаление, ишемия, ...

# Опухолевый рост - типовой патологический процесс

## Различные причины



Нефробластома

Рак яичника

Рак толстой кишки

Рак мочевого пузыря

Мелкоклеточный рак легкого

Рак пищевода

Ретинобластома

Острый миелолейкоз

Лимфома

Астроцитомы

• Пролиферация  
• Дедифференцировка  
• Атипизм, прогрессия  
• Метастазирование

Глиобластома

Меланома

Рак гортани

Множественная миелома

Хондросаркома

Рак желудка

Базалиома

Саркома Юинга

Рак молочной железы

Гепатоцеллюлярная карцинома

*Различные локализации*



# Воспаление - типовой патологический процесс

## Различные причины



- Альтерация
- Экссудация
- Пролиферация



Различные локализации

# Локальные и системные патологические процессы



# Болезнь

- жизнь организма в условиях повреждения при участии процессов компенсации нарушенных функций;
- особый вид страдания, вызванный поражением организма, отдельных его систем, различными повреждающими факторами, характеризующийся нарушением системы регуляции и адаптации и снижением трудоспособности (ВОЗ);
- в основе всегда лежит один или несколько патологических процессов

# Соотношение патологического процесса и болезни



# Патологическое состояние

- Устойчивое отклонение от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма
- Как правило, в основе лежит анатомический дефект
- По происхождению:
  - врожденное
  - приобретенное
- В некоторых случаях – конечный итог патологического процесса (н-р, культя желудка после резекции по поводу опухоли)



# Патологические состояния челюстно-лицевой области



# Ложный сустав как пример патологического состояния

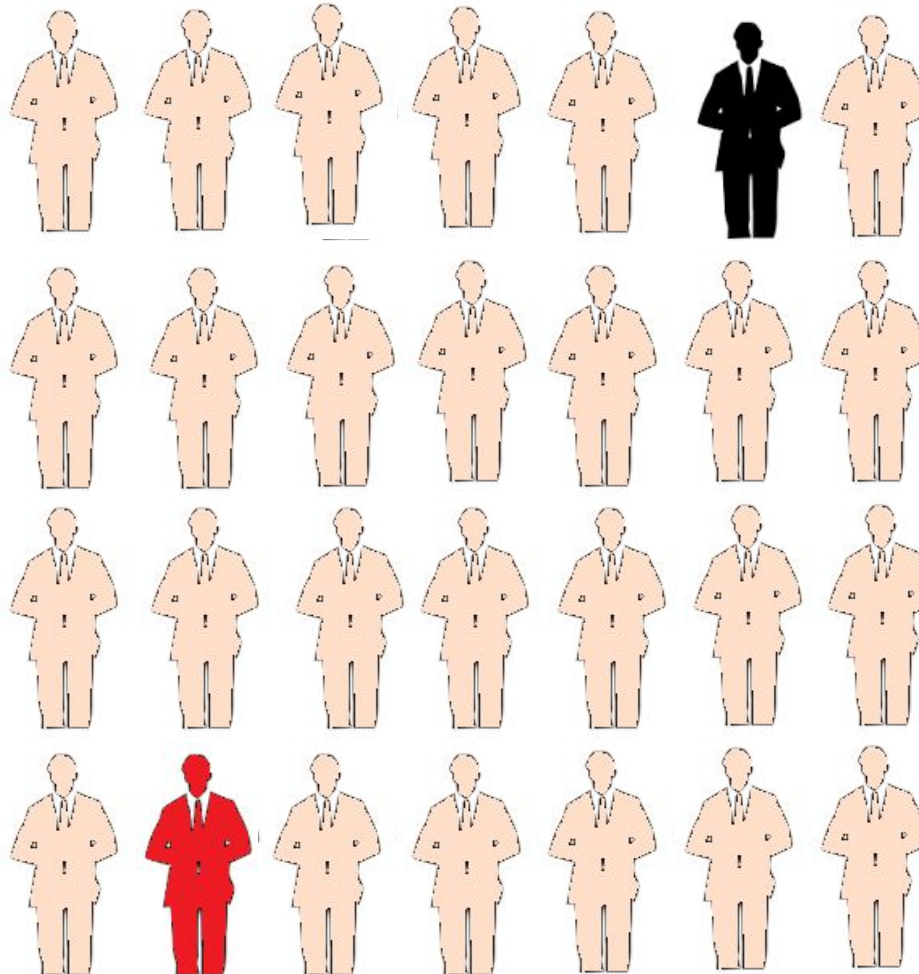


Ложный сустав ключицы после травмы

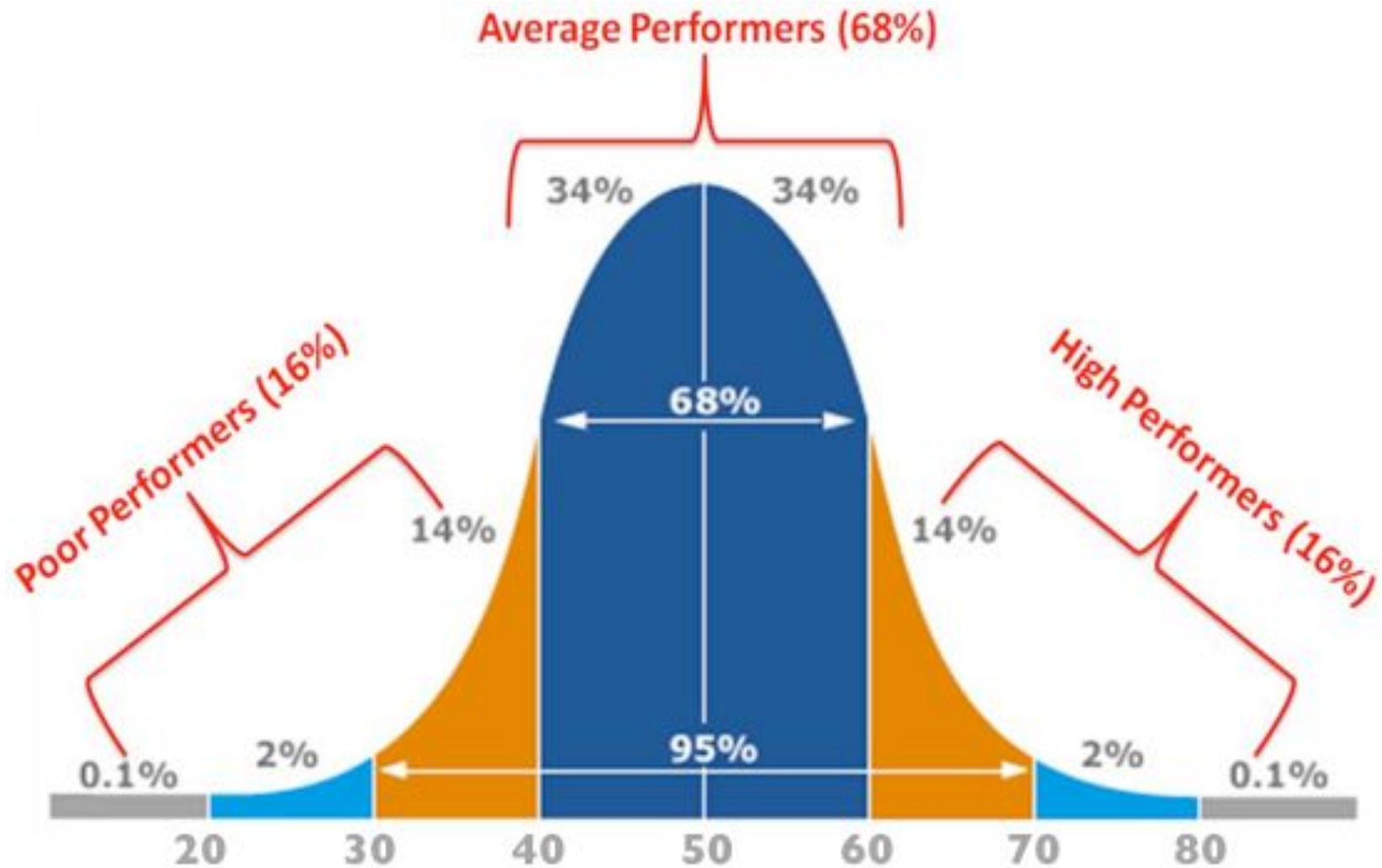


# Патологическая реакция

- Биологически нецелесообразный ответ организма на воздействие обычных или патогенных факторов



# Колоколообразная кривая как отражение нормы реакции





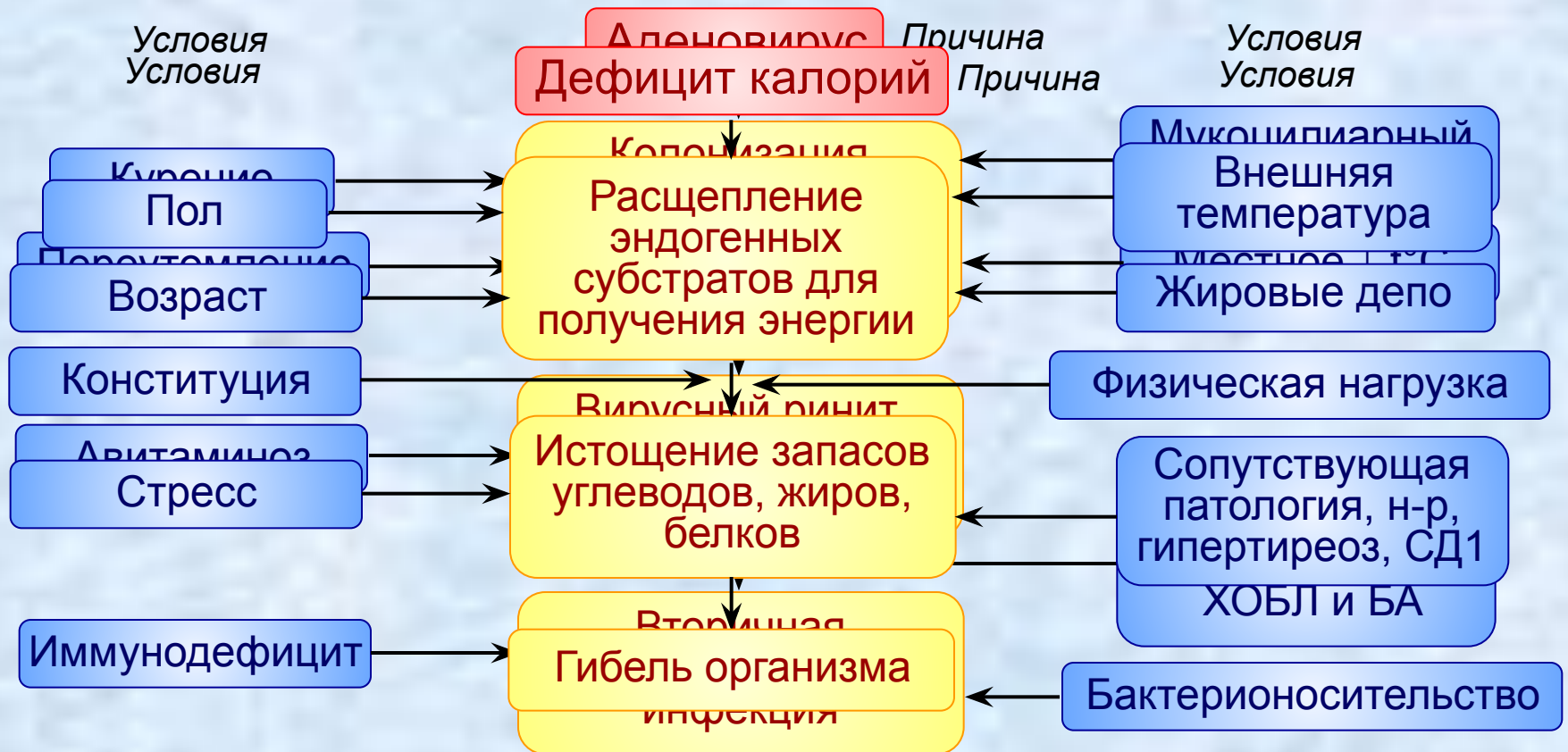
# Реактивность организма

- Способность организма адекватно реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды
- Виды реактивности:
  - видовая
  - групповая (пол, возраст, конституция, ...)
  - индивидуальная
- Нарушения реактивности:
  - гиперэргия
  - гипоэргия
  - дизэргия



# Этиология

- Учение о причинах и условиях возникновения болезни
- Условия не могут самостоятельно вызвать болезнь
- Условия усиливают или ослабляют действие причины



# Патогенез

- Механизм развития и прогрессирования патологического процесса/болезни
- Применительно к болезни, отвечает на вопрос «Как?», «Каким образом?»
- Понимание патогенеза – основа патогенетической терапии
- Рассматривается на различных уровнях — от молекулярных нарушений (*молекулярный патогенез*) до организма в целом
- Характеризуется наличием *главного звена и порочных кругов*

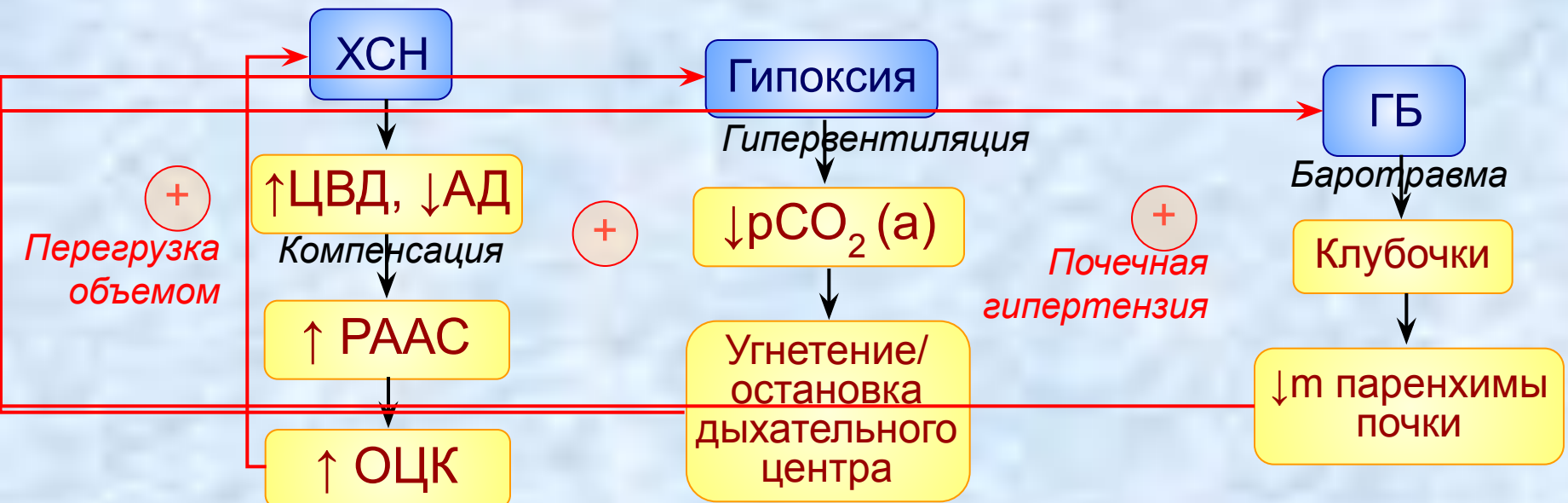
# Главное звено патогенеза

- Важнейшее событие в патогенетической цепочке
- Определяет специфику данного патологического процесса
- Устранение главного звена приводит к прекращению патологического процесса/излечению болезни



# Порочный круг в патогенезе

- Инициальный патогенетический (часто - компенсаторный !) фактор становится причиной замкнутого комплекса нарастающих нарушений
- Возникающие последствия усиливают повреждающее действие инициального фактора (положительная обратная связь)





# Саногенез (антоним - патогенез)

- Автор концепции – С.М.Павленко (1966)
- Комплекс защитно-приспособительных механизмов, развивающийся на протяжении болезни и направленный на восстановление нарушенной функции организма
- Изучение механизмов саногенеза и их активация – перспективная стратегия профилактики и лечения заболеваний
- Основные разновидности саногенетических механизмов – адаптация и компенсация

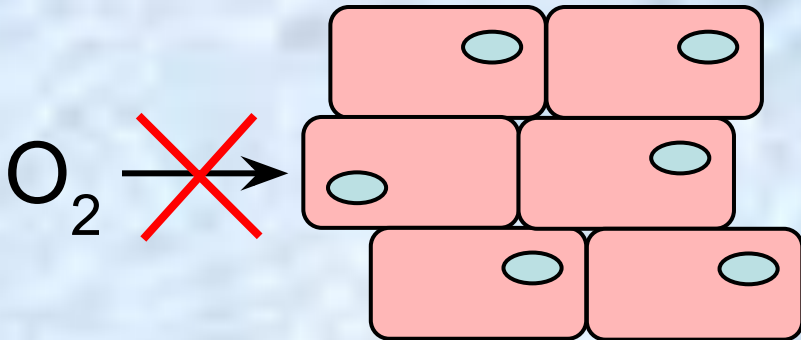


# Сравнение адаптации и компенсации

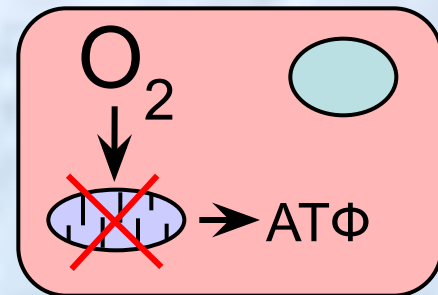
Критерий	Адаптация	Компенсация
Фоновое состояние организма	Норма при условии функциональной нагрузки, иногда предельной; перегрузка, как правило, транзиторна	Патология (состоявшееся повреждение, хроническая болезнь)
Период осуществления	До повреждения	После повреждения
Длительность защитного эффекта	Различная: от короткой до длительной	Длительная: недели, месяцы, годы
Механизм	Посттрансляционная модификация белков, усиление экспрессии	Рефлекторные реакции, усиление экспрессии белков
Примеры	Общий адаптационный синдром, закаливание, интервальная гипоксическая тренировка, прекондиционирование, гипертрофия ЛЖ при АГ	Компенсаторная гипертрофия парного органа после удаления другого (почка); гипертрофия сохранившегося миокарда после ИМ

# Определение гипоксии

Гипоксия – типовой патологический процесс, вызванный недостаточным поступлением кислорода в ткани и клетки или нарушением его использования в процессе биологического окисления

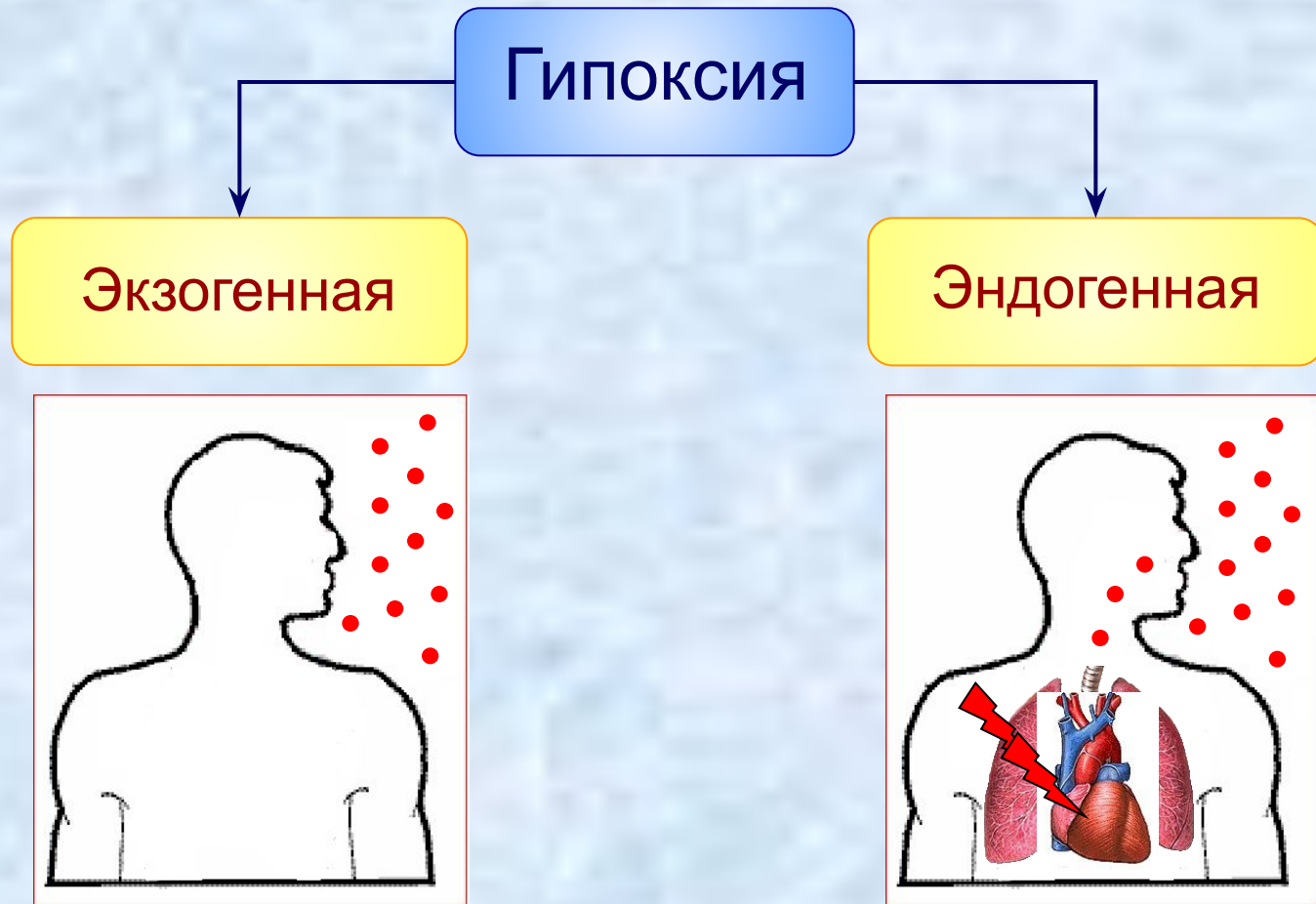


Сценарий 1: Отсутствие  $O_2$



Сценарий 2: Нарушение утилизации  $O_2$

# Классификация общей гипоксии



Недостаток кислорода в окружающем воздухе

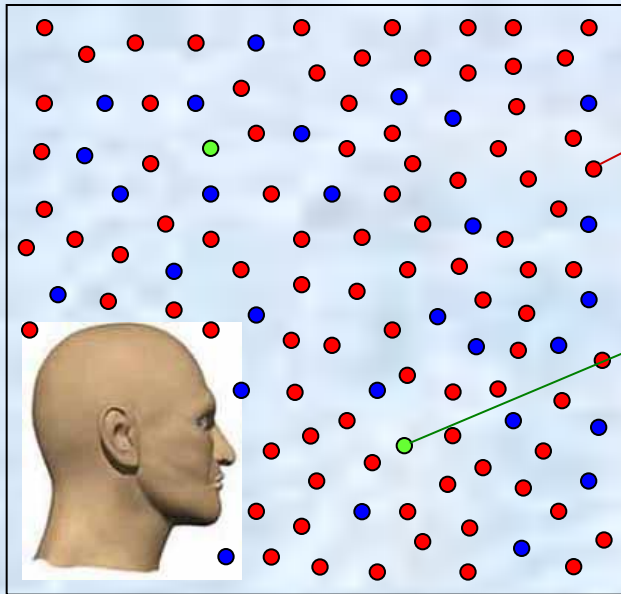
Неспособность организма обеспечить нормальный газообмен, транспорт и использование  $O_2$

# Классификация экзогенной гипоксии

## Экзогенная гипоксия

### Гипобарическая

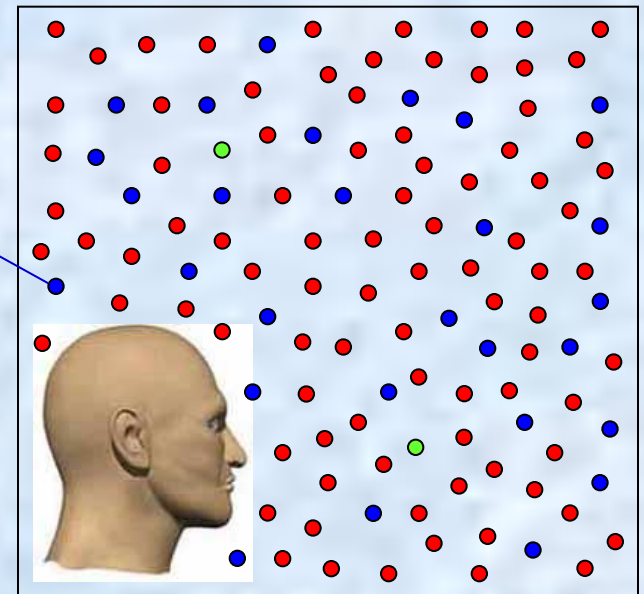
- Высокогорье
- Разгерметизация кабины самолета



Низкое атмосферное (барометрическое) давление

### Нормобарическая

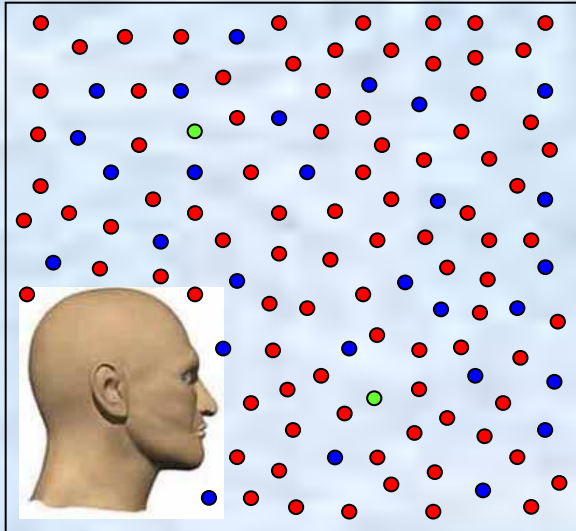
- Закрытые пространства (завал в шахте и др.)
- Газовые смеси с  $\downarrow O_2$



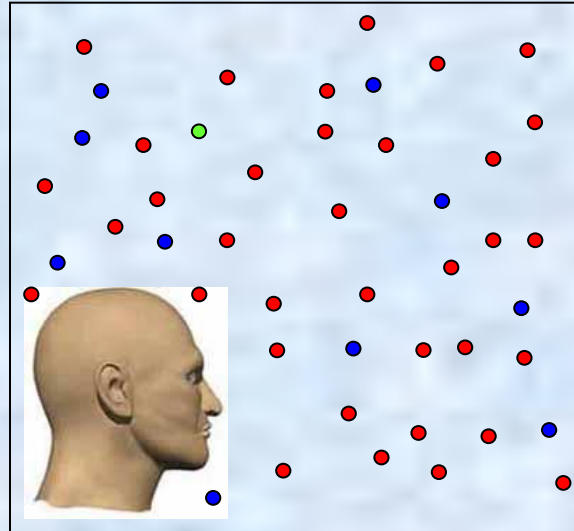
Низкое процентное содержание кислорода в воздухе



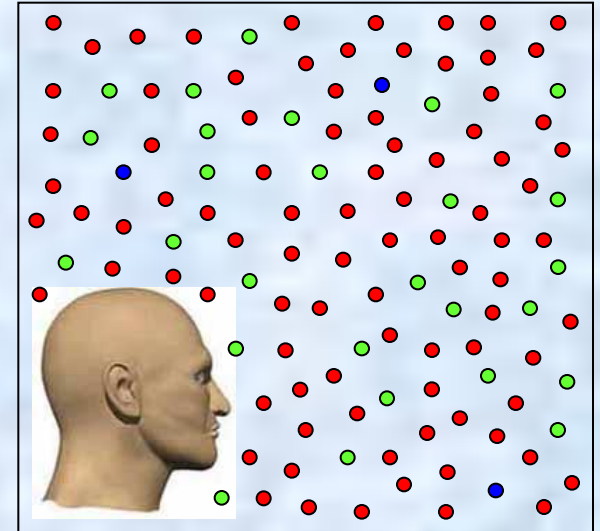
# Сниженное парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) – ключевое событие в патогенезе экзогенной гипоксии



Нормальный воздух



Гипобарическая гипоксия



Нормобарическая гипоксия

$pO_2$  = барометрическое давление × % содержания кислорода в воздухе

$$pO_2 = 760 \text{ мм рт. ст.} \times 0,21 = 159 \text{ мм рт. ст.}$$

$$pO_2 = 380 \text{ мм рт. ст.} \times 0,21 = 80 \text{ мм рт. ст.}$$

$$pO_2 = 760 \text{ мм рт. ст.} \times 0,1 = 76 \text{ мм рт. ст.}$$

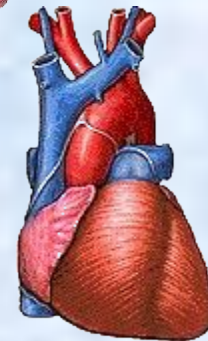


# Классификация эндогенной гипоксии

1. Респираторная  
(дыхательная) гипоксия



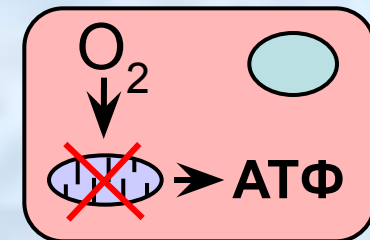
2. Циркуляторная гипоксия



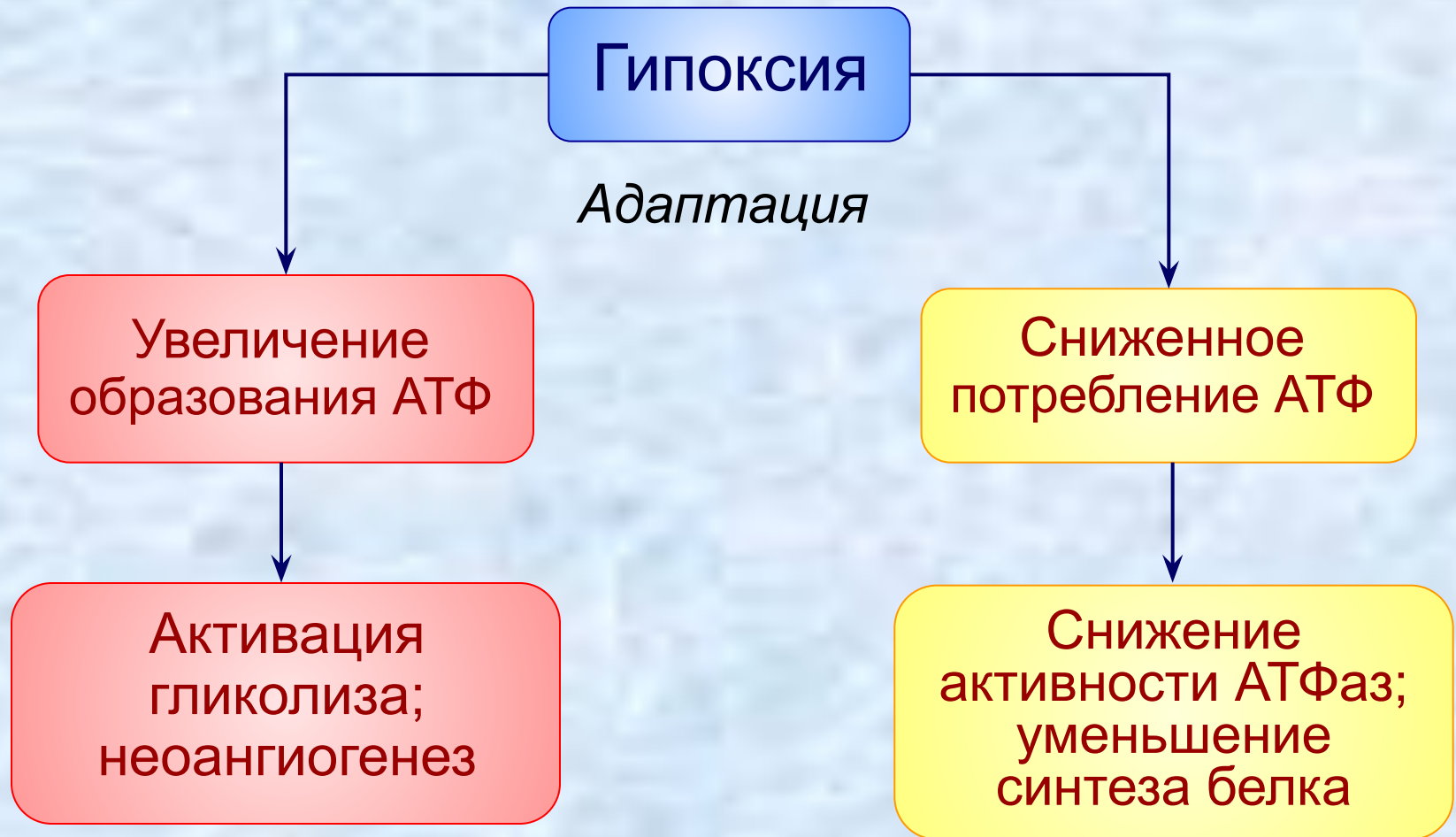
3. Гемическая гипоксия



4. Тканевая (гистотоксическая)  
гипоксия



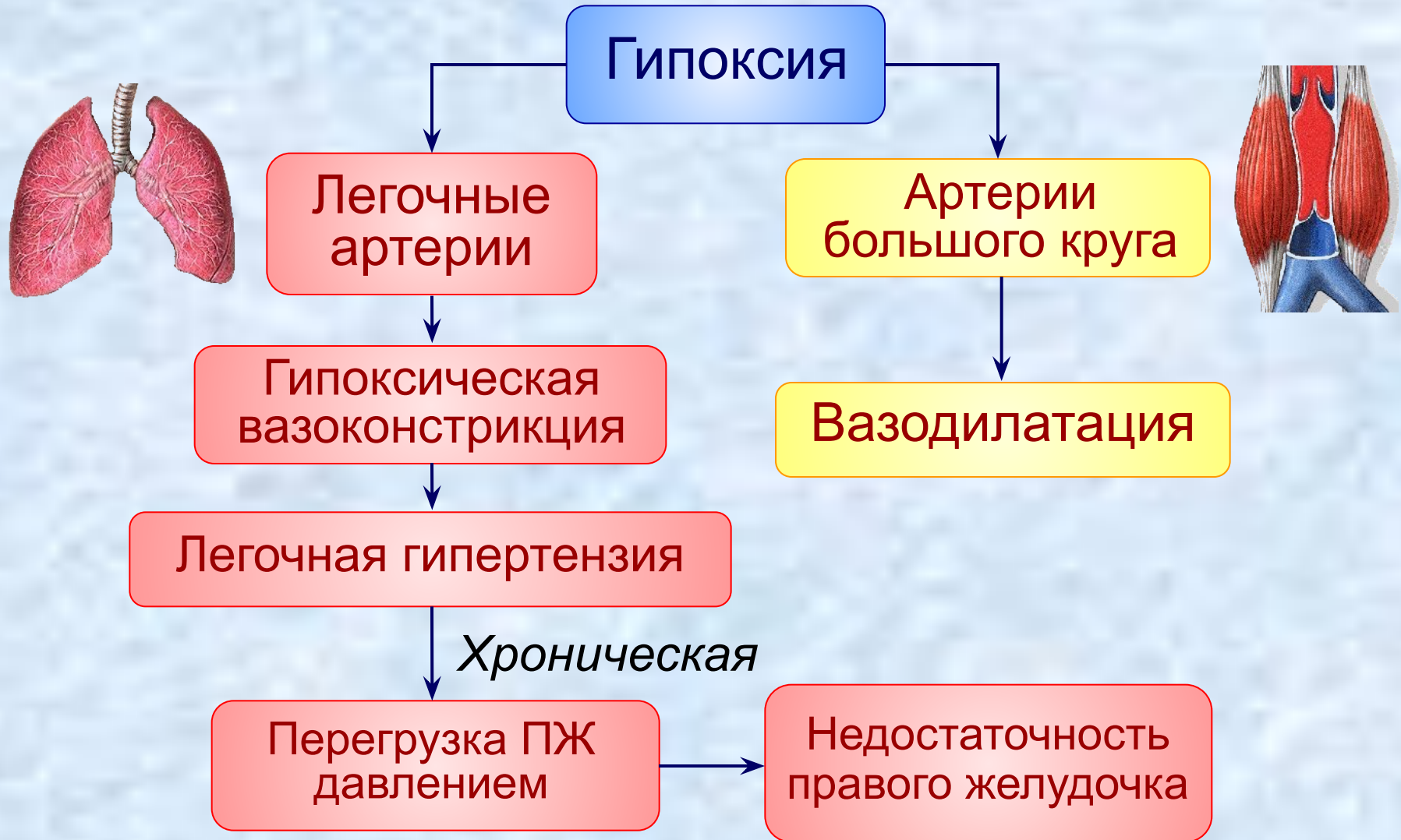
# Общие адаптивные реакции на гипоксию



# Быстрые адаптивные реакции на гипоксию (секунды/минуты)

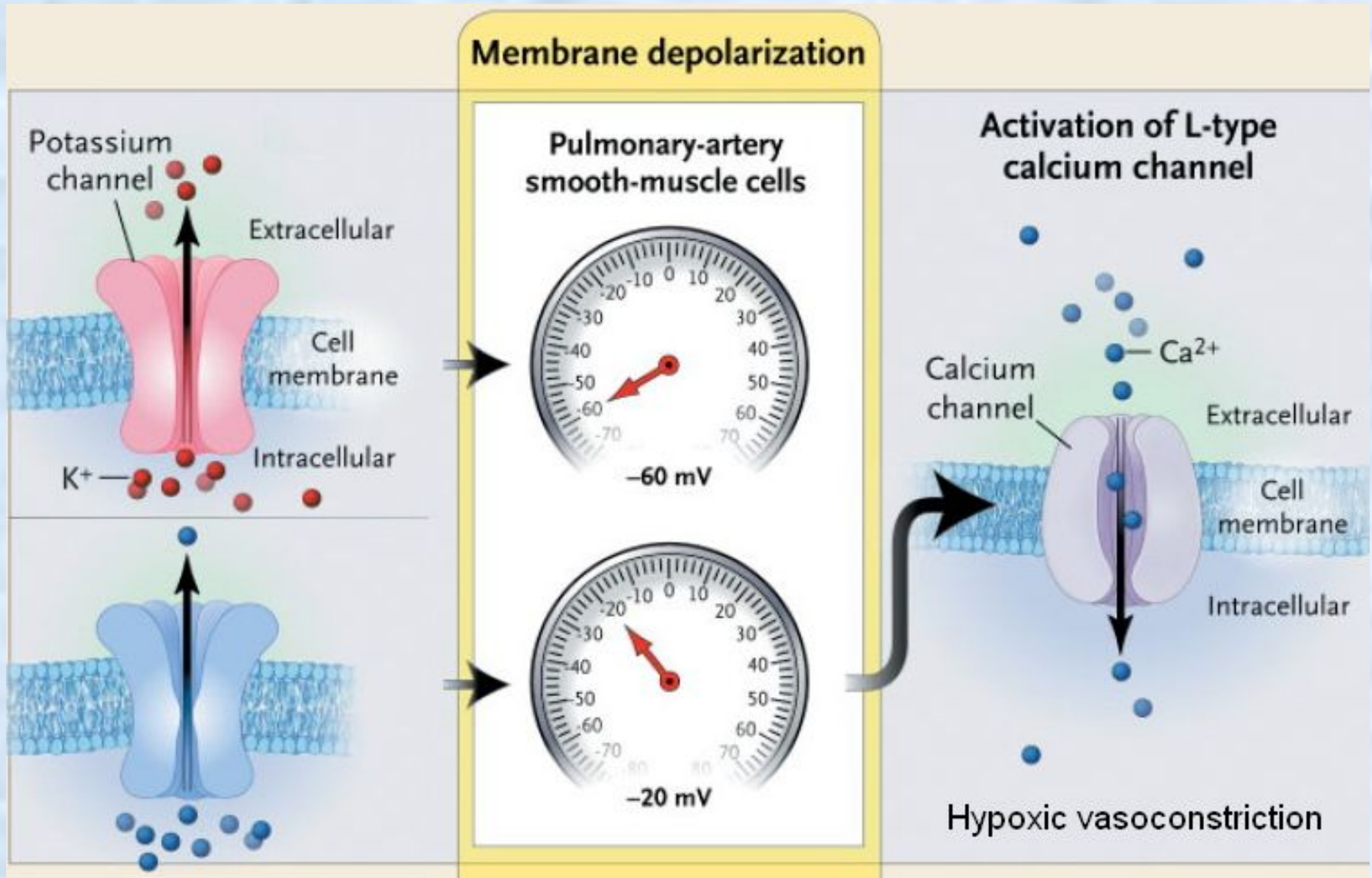
- Увеличение вентиляции легких;
- Увеличение сердечного выброса;
- Вазодилатация (артерии большого круга);
- Гипоксическая легочная вазоконстрикция;
- Увеличение захвата глюкозы клетками (скелетная и сердечная мышца, жировая ткань)

# Противоположная реакция легочных артерий и артерий большого круга на гипоксию

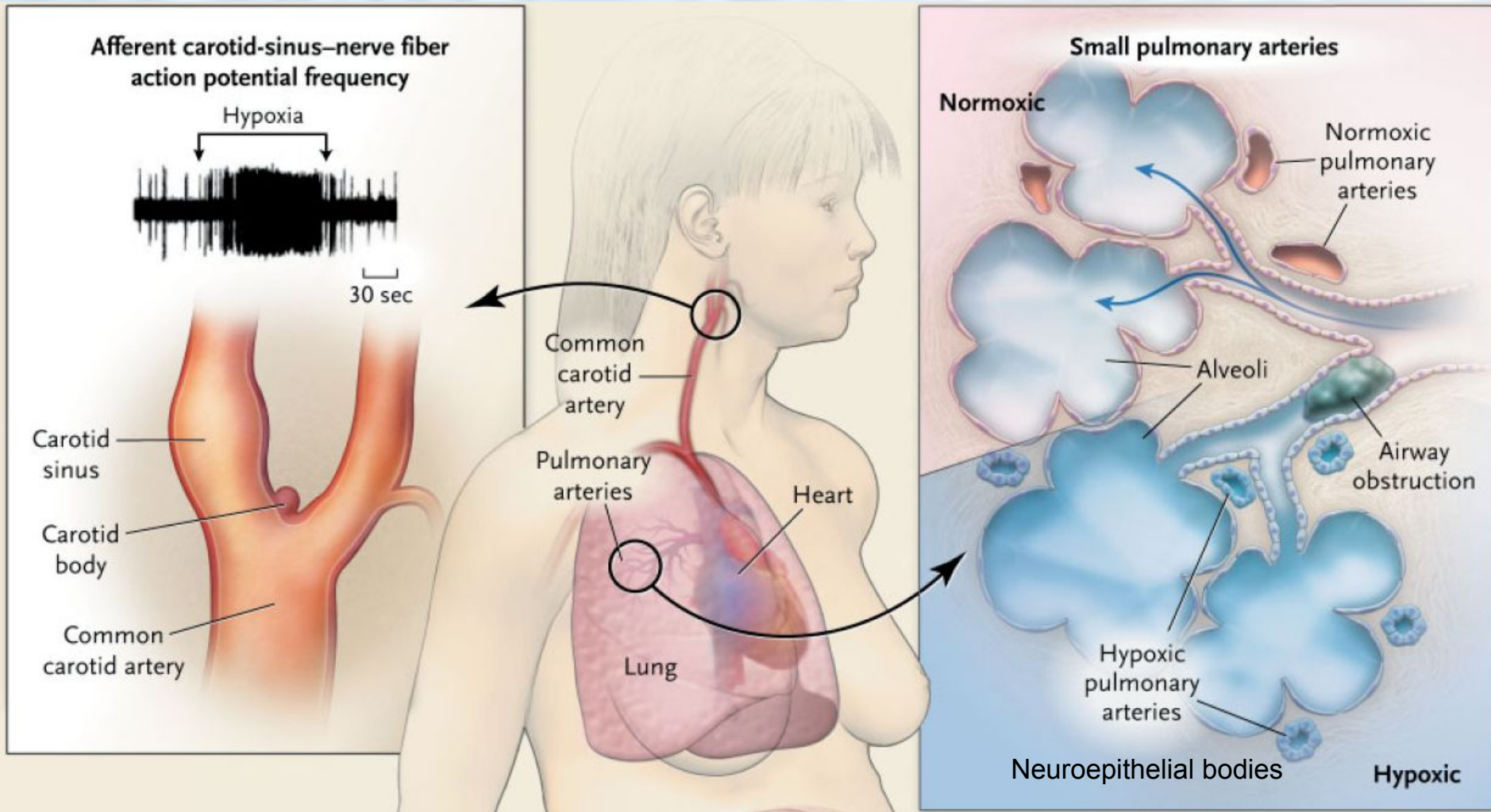




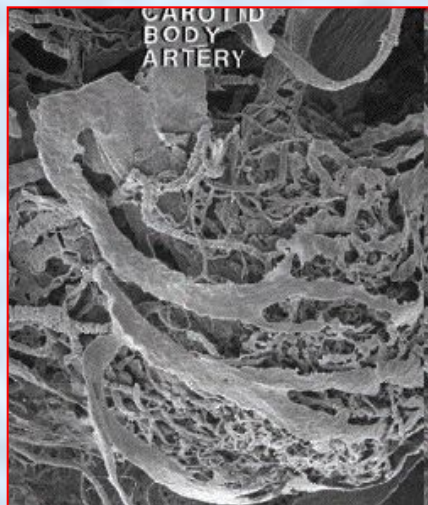
# Механизм гипоксической легочной вазоконстрикции: ингибирование $K_v$ каналов приводит к входу $Ca^{2+}$



# Специализированные структуры, воспринимающие локальное напряжение кислорода



# Восприятие напряжения кислорода гломерульными клетками каротидных телец



Кровеносный сосуд

$\downarrow O_2$

Заккрытие  $K^+$  каналов

Деполаризация мембраны

Открытие потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$  каналов

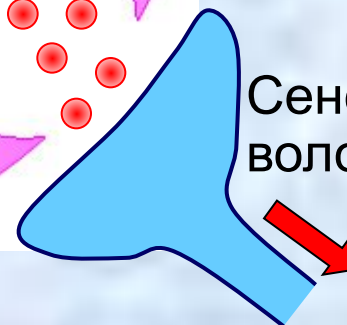
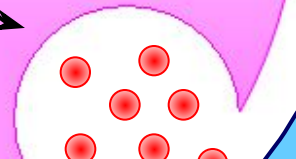
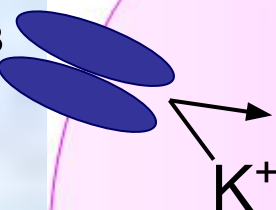
$\uparrow [Ca^{2+}]_i$

Высвобождение медиатора

$O_2$  сенсор

Гломерульная клетка

Сенсорное волокно





# Параметры дыхательной системы и системы крови у жителей равнины и высокогорья (Перу)

	Лима (150 m)	Морокоча (4540 m)
Атмосферное давление, мм рт. ст.	753	445
$P_a(\text{CO}_2)$ , мм рт. ст.	40	29
$P_a(\text{O}_2)$ , мм рт. ст.	90	50
Насыщение артериальной крови $\text{O}_2$ , %	97	79
Гемоглобин, г/л	150	200
Гематокрит, %	45	60

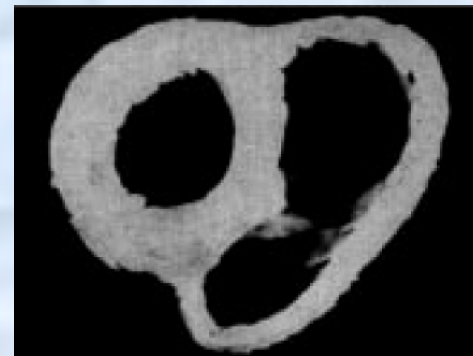
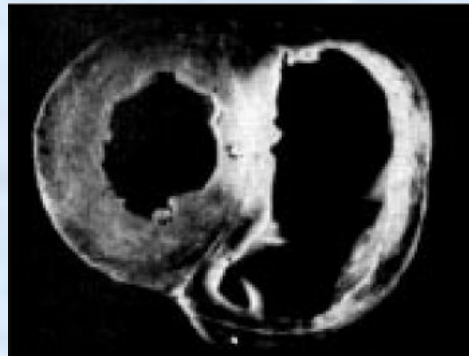
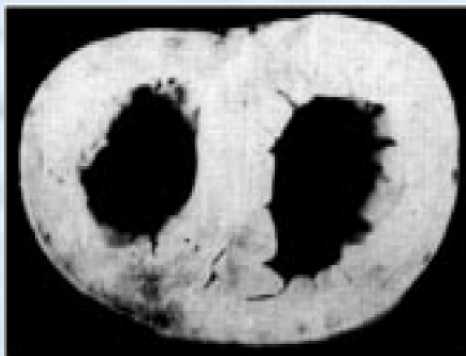




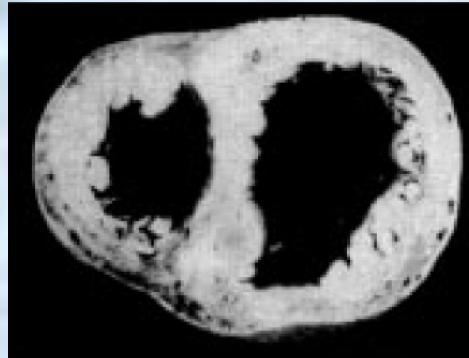
# Отсутствие физиологической инволюции гипертрофии правого желудочка у детей, родившихся и живущих в условиях высокогорья

Новорожденный → 3 месяца → 8 лет

Уровень  
моря



Высоко-  
горье  
(4540 м)



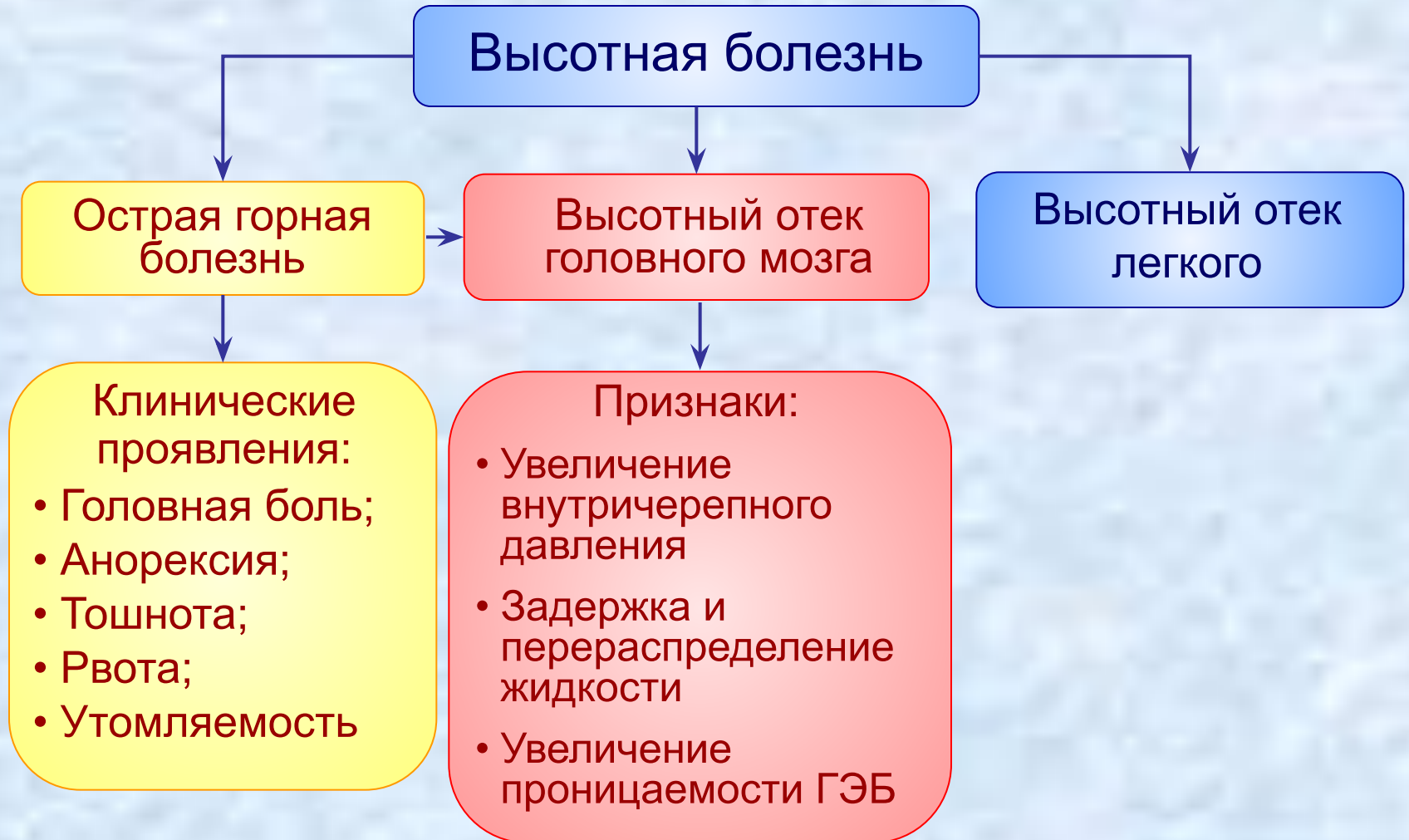
Левый  
желудочек

Правый  
желудочек

# Патогенез хронической горной болезни



**Высотная (горная) болезнь: общее название синдромов, которые развиваются у неадаптированных лиц вскоре после подъема на высоту**



# Важнейшие механизмы респираторной гипоксии

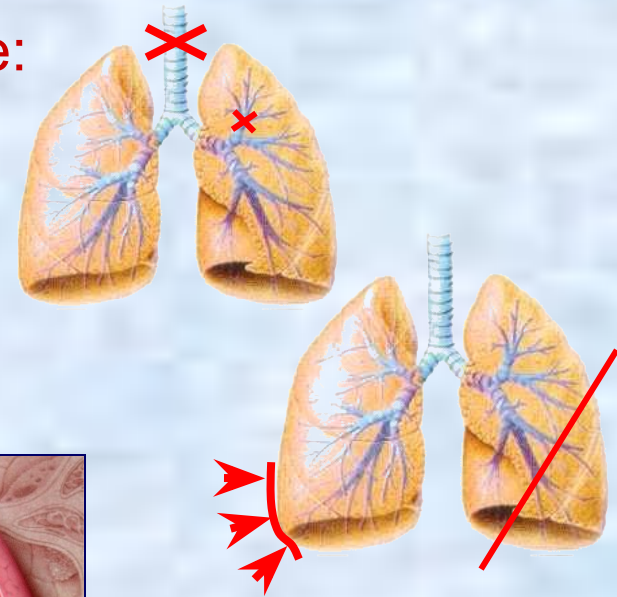
## 1. Снижение вентиляции легкого вследствие:

- обструкции дыхательных путей

Пример: бронхиальная астма, ХОБЛ

- уменьшения поверхности газообмена

Пример: пневмоторакс, плевральный выпот



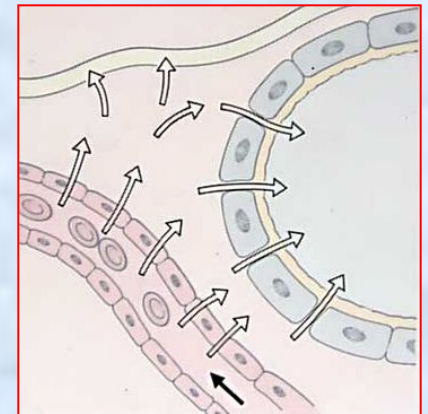
## 2. Нарушение кровоснабжения легкого (снижение перфузии)

Пример: тромбоэмболия легочной артерии



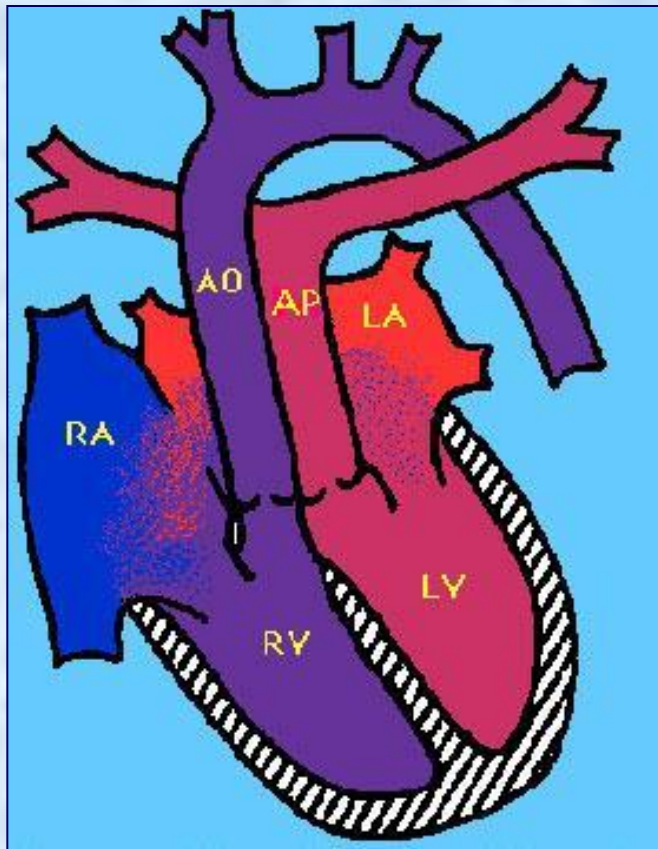
## 3. Снижение диффузии $O_2$ через альвеоло-капиллярную мембрану

Пример:  $\uparrow$  расстояния для диффузии  $O_2$  при отеке легкого вследствие накопления жидкости в интерстиции





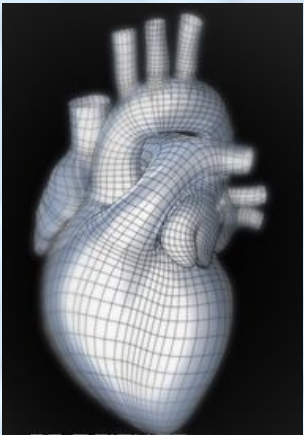
# Важнейшие причины циркуляторной гипоксии: врожденные пороки сердца



Пример: транспозиция аорты и легочной артерии



Тяжелый цианоз



# Патогенез кардиогенного шока

**Внезапно возникшая дисфункция миокарда**

**Систолическая**

↓ УО, ↓ СВ

↓ АД

↑ ЧСС

Вазоконстрикция

↑ потребности  
миокарда в  $O_2$

Нарушения  
микроциркуляции

↓ перфузии  
миокарда

**Ишемия миокарда**

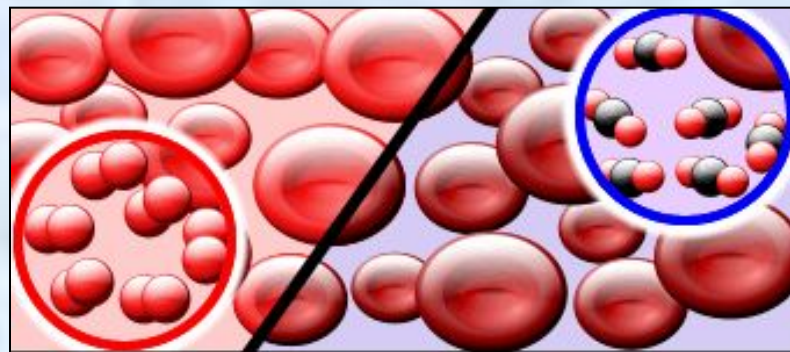
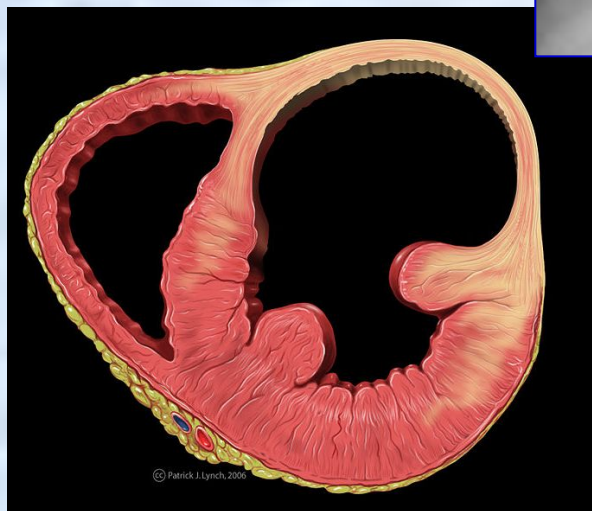
**Наращение степени дисфункции миокарда**

**Диастолическая**

↑ КДД, отек легкого

**Гипоксемия**

# Важнейшие причины циркуляторной гипоксии: хроническая сердечная недостаточность





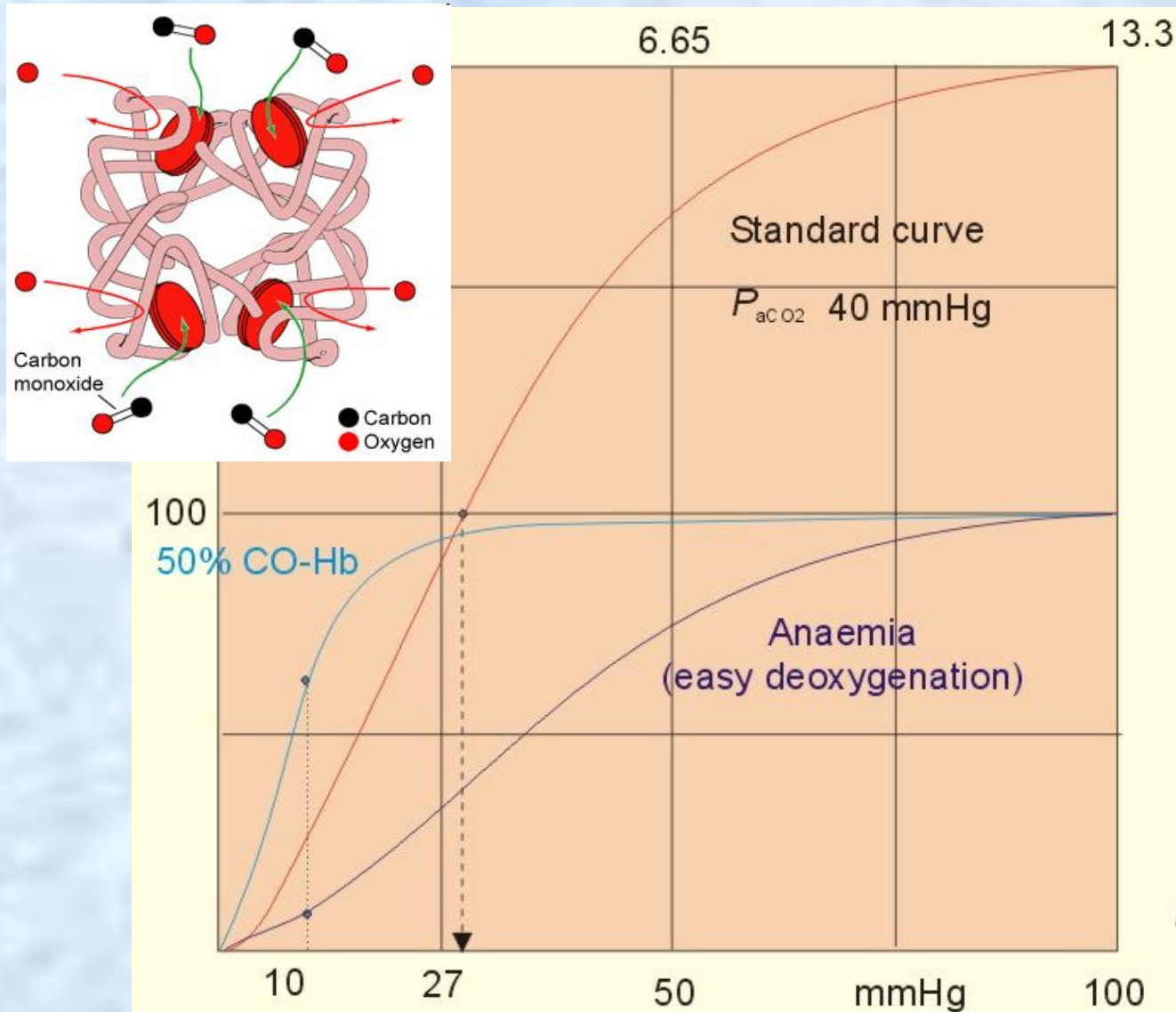


## Гемическая гипоксия: нарушение кислородтранспортной функции крови

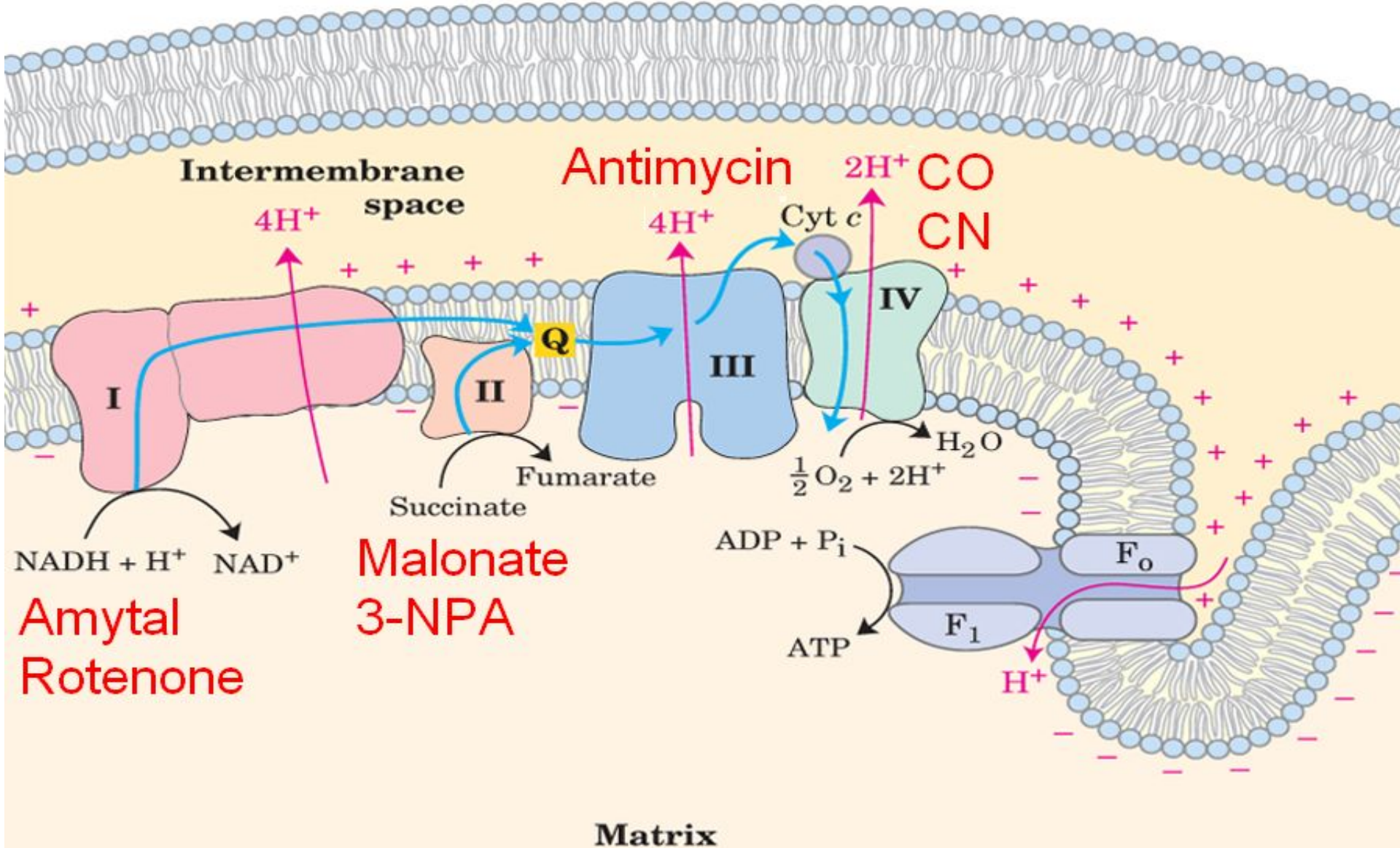
- Анемия (гемоглобин ниже 130 г/л):
  - острая кровопотеря;
  - угнетение эритропоэза;
  - ускоренное разрушение эритроцитов (гемолиз)
- Метгемоглобинемия (дефицит редуктазы:  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ );
- Карбоксигемоглобинемия (отравление монооксидом углерода)



Отравление СО: остающиеся связанными с гемоглобином молекулы  $O_2$  связаны с ним гораздо более прочно, чем в норме, что нарушает диссоциацию оксигемоглобина



# Тканевая гипоксия: точки приложения различных блокаторов ферментов дыхательной цепи



# Тканевая (гистотоксическая) гипоксия: острое отравление цианидами

Аэробный метаболизм:  
нормальное клеточное дыхание

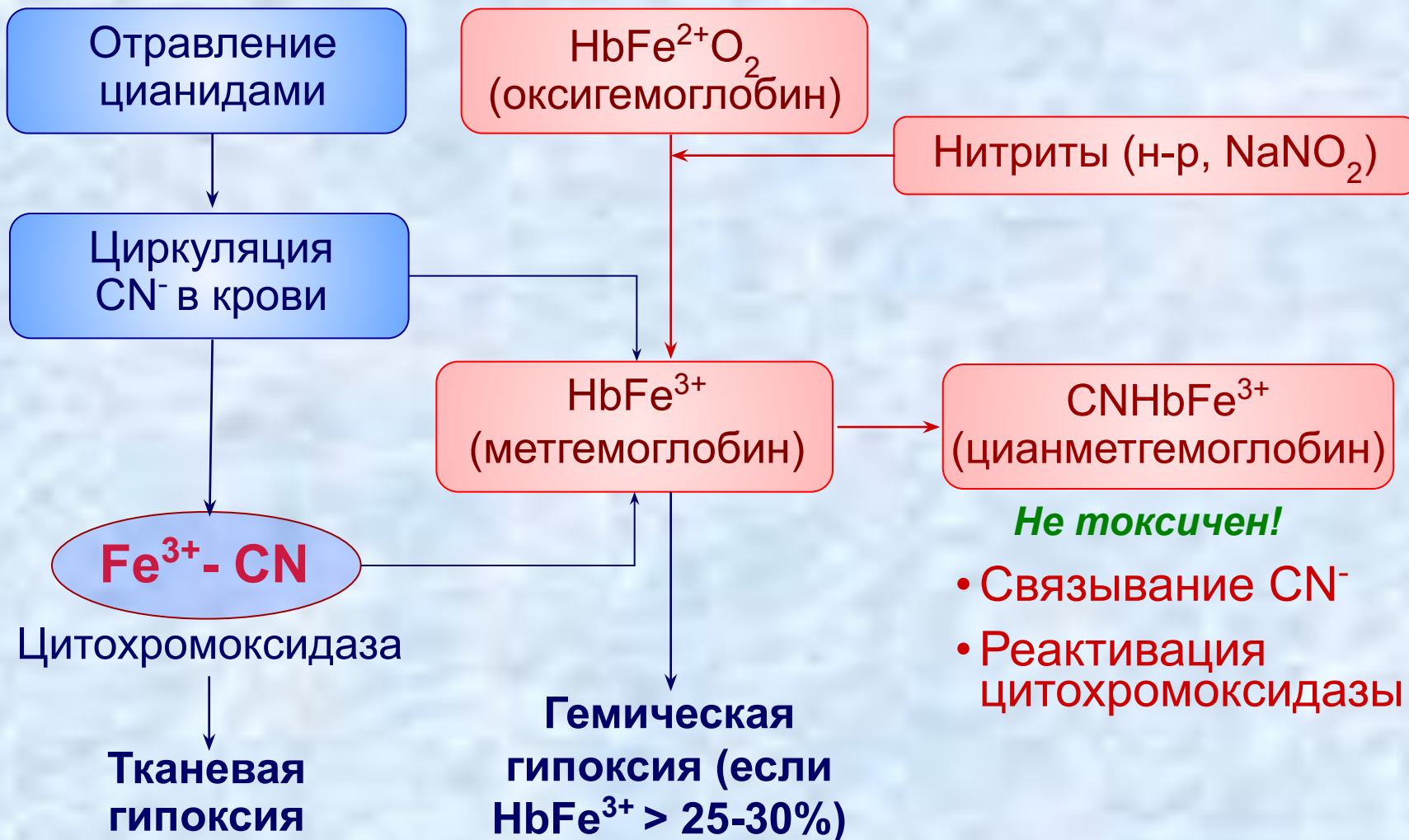
Анаэробный метаболизм:  
нарушение дыхания в клетках, содержащих цианид





# Как один вид гипоксии может спасти от другого?

## Метгемоглобинообразователи - антидоты при отравлении цианидами



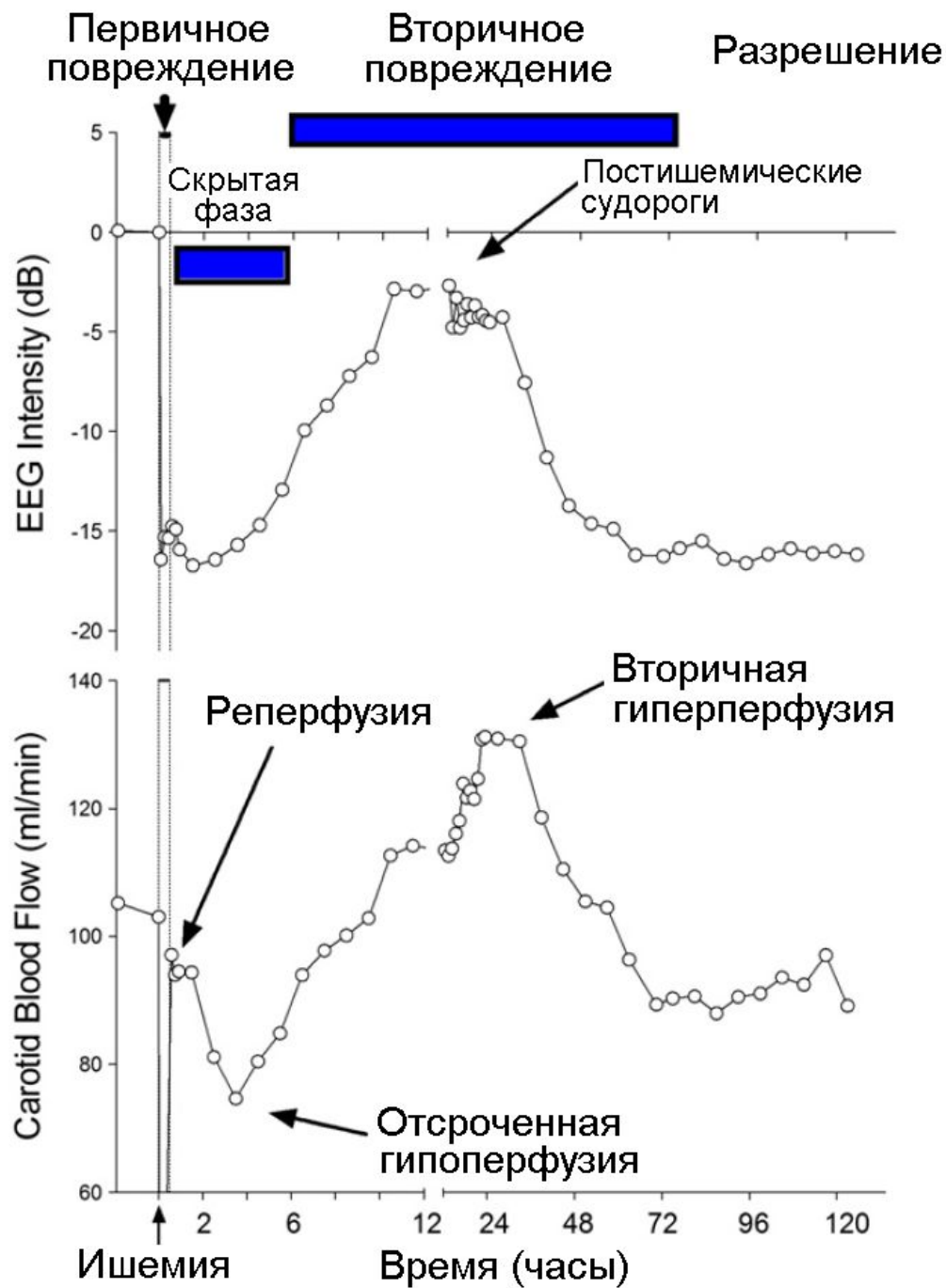


## Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (перинатальная асфиксия)

- 1-3 на 1000 живых доношенных новорожденных
- Возникает в результате нарушения маточно-плацентарного кровообращения и газообмена между организмом матери и плода
- Характеризуется возникновением типичных повреждений головного мозга на МРТ – базальные ганглии, таламус, белое и серое вещество
- В последующем приводит к широкому спектру неврологических нарушений, включая эпилепсию и церебральный паралич

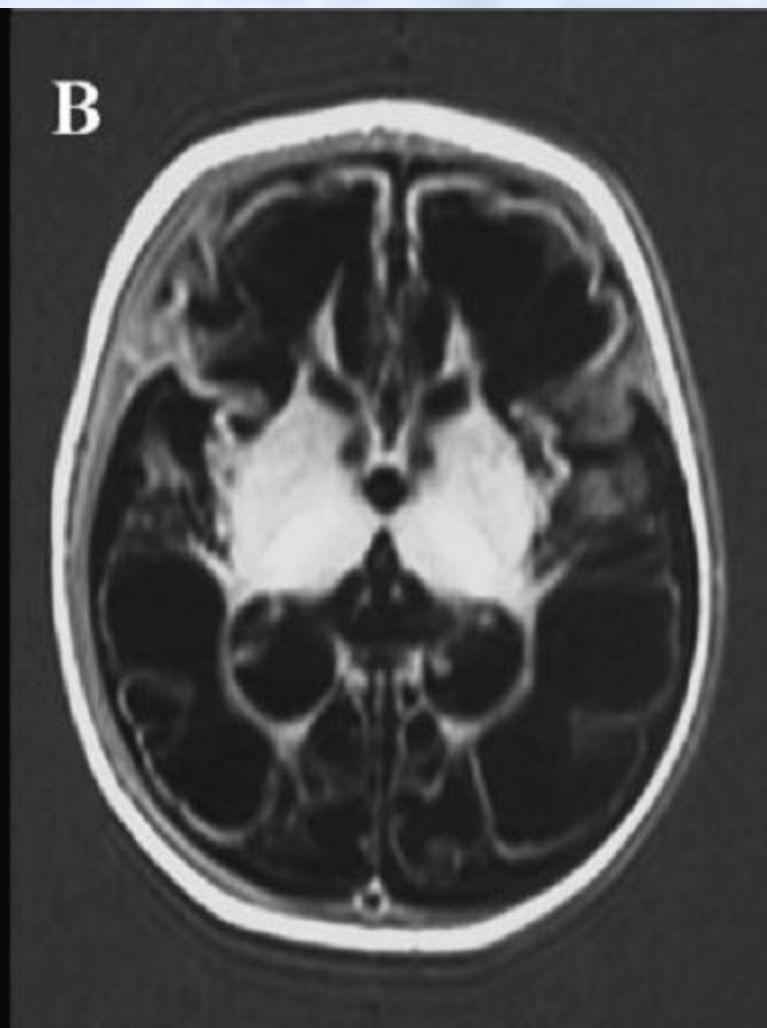
# Этиология (факторы риска) перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии

- Разрыв матки
- Отслойка плаценты
- Выпадение пуповины
- Предродовое кровотечение у матери в результате предлежания плаценты
- Предродовое кровотечение у матери иной этиологии



Патогенез первичного и вторичного повреждения головного мозга плода при 30-минутной ишемии с последующей реперфузией

# МРТ проявления тяжелой перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии



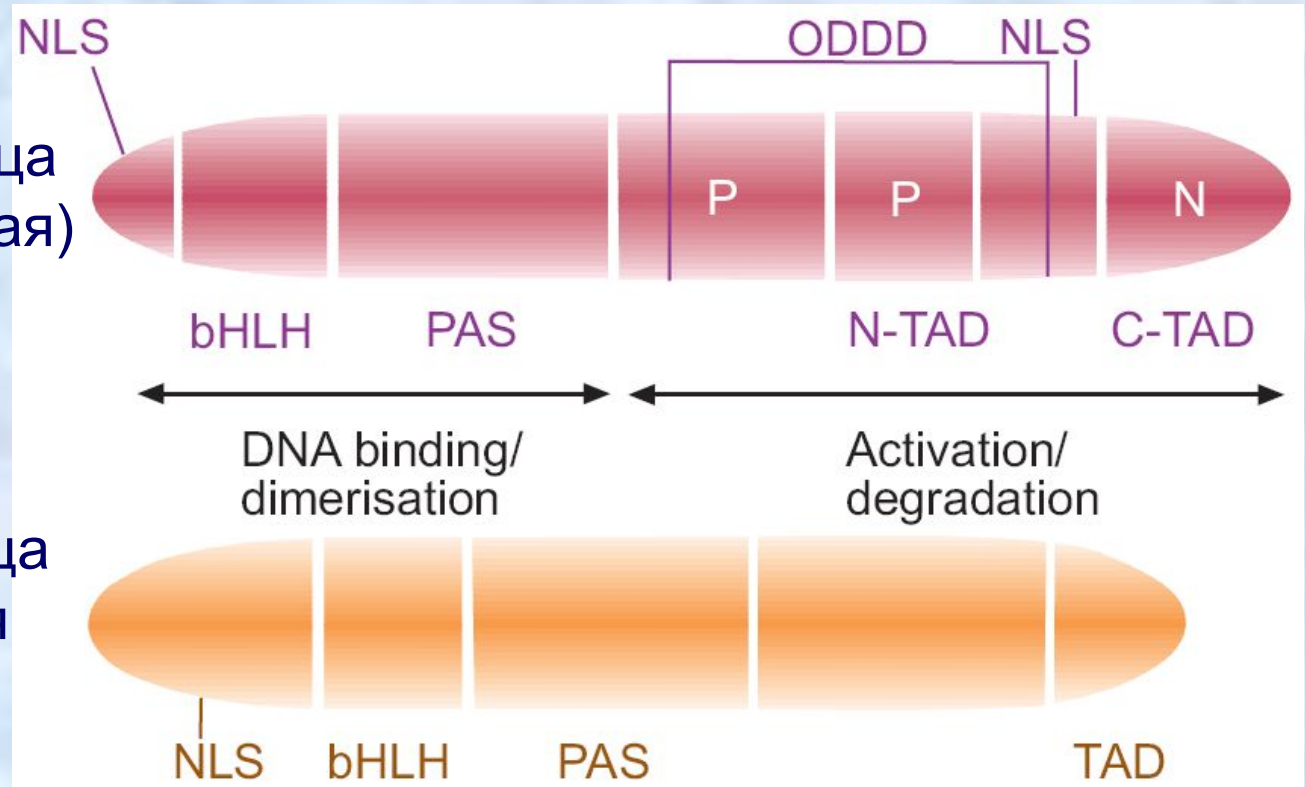
4 дня (отек, стертая граница между белым и серым веществом)

6 недель (кисты белого вещества)



# Индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF)-1: транскрипционный фактор, контролирующий большинство генов, отвечающих за адаптацию к гипоксии

HIF-1 $\alpha$  субъединица  
( $pO_2$ -чувствительная)



HIF-1 $\beta$  субъединица  
(экспрессируется  
постоянно)

Функциональные домены:

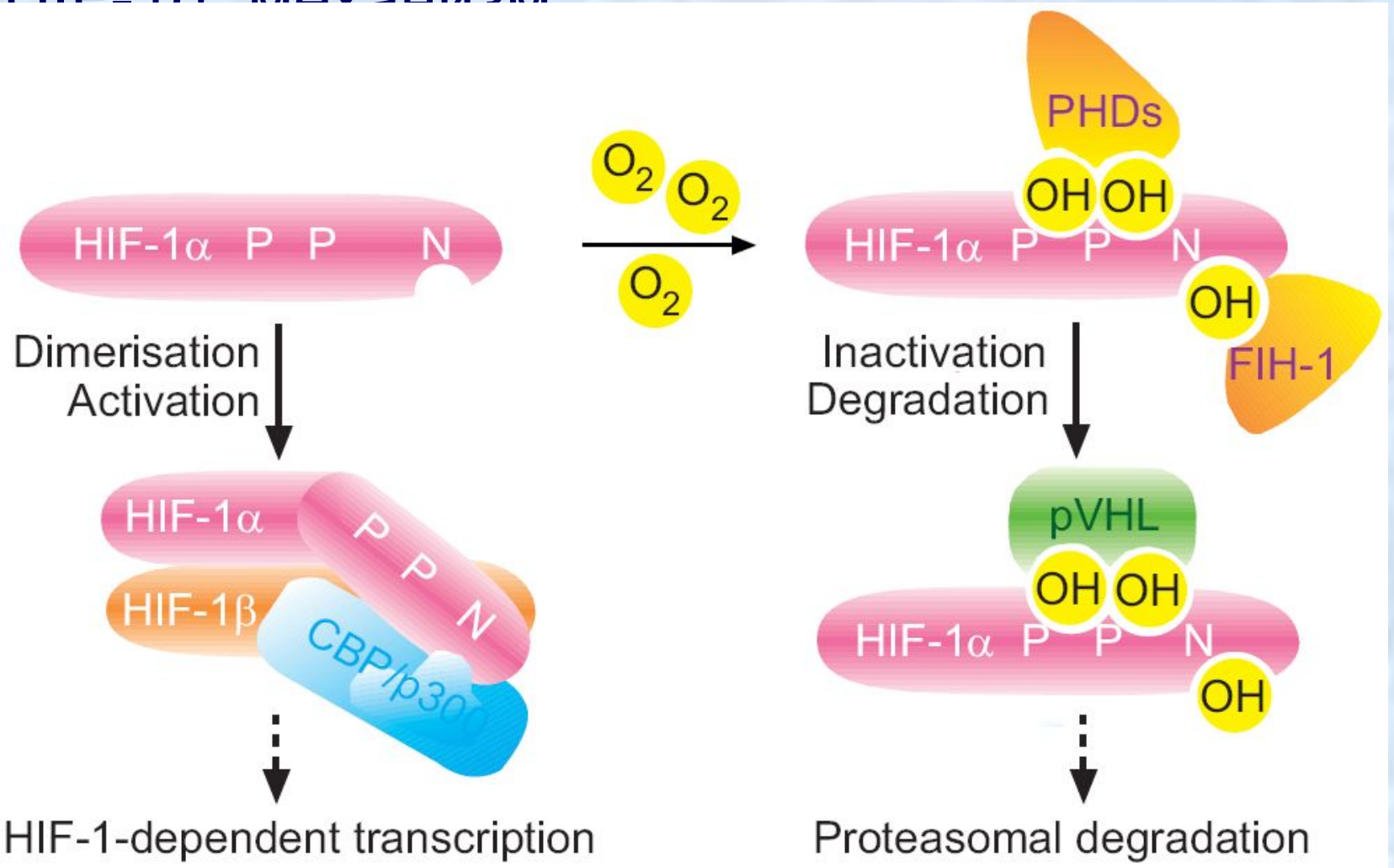
ODDD – кислород-зависимая деградация

N-TAD и C-TAD – N- и C-концевые трансактивирующие домены

bHLH и PAS домены – связывание с ДНК и гетеродимеризация

NLS – сигнал ядерной локализации

# HIF-1 $\alpha$ : МЕХАНИЗМ



- PDHs – белки, содержащие пролил-гидроксилазный домен 1-3
- FIH-1 – фактор, ингибирующий HIF-1
- pVHL – белок антионкоген von Hippel-Lindau
- CBP/p300 – транскрипционный коактиватор HIF-1

# Гены адаптации к гипоксии, зависимые от индуцируемого гипоксией фактора-1 (I)

Группа	Функция/гены
Метаболизм глюкозы (анаэробный путь)	<u>Транспортеры глюкозы</u> : GLUT-1; GLUT-3 <u>Ферменты гликолиза</u> : фосфофруктокиназа, альдолаза А, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа, фосфоглицераткиназа 1, гексокиназа 1 и 2, лактатдегидрогеназа
Сосудистый тонус	<u>Вазодилатация (преимущественно)</u> : индуцибельная NO-синтаза, гемоксигеназа 1 (СО), адреномедуллин; Вазоконстрикция: эндотелин 1
Функция каротидных телец	<u>Повышение чувствительности</u> : тирозин-гидроксилаза

# Гены адаптации к гипоксии, зависимые от индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1)

Группа	Функция/гены
Эритропоэз	<u>Стимуляция эритропоэза</u> : эритропоэтин <u>Доставка железа</u> : трансферрин, рецептор к трансферрину, церулоплазмин, феррохелатаза
Ангиогенез	<u>Ангиогенные факторы роста</u> : сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), рецептор к VEGF
Выживание и пролиферация клеток	<u>Факторы роста и онкогены</u> : инсулиноподобный фактор роста 2, трансформирующий фактор роста $\beta 3$ , обратная транскриптаза теломеразы, циклин G2



# Эволюционно выработанные генетические механизмы адаптации к гипоксии у жителей горного Тибета

- Жители горного Тибета характеризуются уникальной резистентностью к гипоксии, отсутствием хронической горной болезни;
- В данной популяции наблюдается повышение экспрессии гена *EPAS1* (кодирует HIF1 $\beta$ , которая может избегать разрушения при нормоксии)
- Положительная селекция гена *ANGPT1* (усиленная васкуляризация плаценты)
- Положительная селекция ряда генов, отвечающих за эмбриональное развитие (*ECE1*, *TGFBR3*, *CELSR1*)

## Двоякая роль кислорода

Отрицательная:  
кислород убивает  
(перекисное  
окисление,  
свободно-  
радикальная  
теория старения)



Положительная:  
кислород  
необходим для  
жизни  
(окислительное  
фосфорилирование  
дает энергию)