

# **ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ**

- При повреждении, вызываемом различными болезнетворными факторами, кроме местных изменений, возникают и общие реакции организма. Степень выраженности общих реакций неодинакова и имеет разные проявления. К этим **реакциям относятся** стресс, реакции «острой фазы», лихорадка, шок, кома и др.

# **ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ**

- **Ганса Селье. Г. Селье исследовал системный стереотипный ответ организма на воздействия внешней и внутренней среды, обозначив его термином «стресс». Помимо нервного компонента ответа, он доказал вовлечение в него эндокринной и иммунной систем. В связи с этим можно утверждать, что именно Г. Селье стоял у истоков современных представлений о единой нейроиммунно-эндокринной регуляции функций организма в норме и при патологии**
- **Триада Селье :**
- **1- инволюция тимуса**
- **2- гипертрофия надпочечника**
- **3- язвенные поражения желудка и 12-перстной**

# стресс

- **Стресс (от англ. *stress* - напряжение) или «общий адаптационный синдром» - это совокупность общих неспецифических физиологических, психологических и биохимических реакций организма в ответ на действие стрессоров - раздражителей чрезвычайной силы любой природы.**



**Рис. 4-1. Г. Селъе**

# Стадии стресса

- В развитии общего адаптационного синдрома выделяют три стадии:
- 1- раннюю стадию, или реакцию тревоги,
- 2- стадию резистентности
- 3- и стадию истощения.

## Тревоги

- характеризуется уменьшением размера тимуса, селезенки, лимфатических узлов. Она длится от 6 до 48 ч после действия стрессора.
- **Фаза «шока»** снижается артериальное давление, уменьшается частота дыхательных движений и сокращений сердечной мышцы, снижаются температура тела, тонус скелетных мышц, содержание глюкозы в крови, повышается проницаемость стенок капилляров, сгущается кровь, что сопровождается распадом белков и преобладанием катаболических реакций.
- **фаза «противошока»** - включением механизмов противодействия повреждению:
  - начинается мобилизация общих защитных сил организма, что связано в основном с усилением притока к тканям энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот);
  - возрастает секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидных гормонов (кортизола, кортикостерона), эндогенных опиоидов;
  - учащаются дыхание, сердцебиение, повышаются температура тела, уровень глюкозы и ненасыщенных жирных кислот в крови, уменьшается содержание гликогена в печени;
  - восстанавливаются кровоснабжение, доставка питательных веществ и кислорода в мозг, сердце, скелетные мышцы;
  - отмечается инволюция тимико-лимфатического аппарата;
  - появляются геморрагические высыпания и изъязвления на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что связано с активацией мозгового слоя и коры надпочечников и выбросом в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов. Эрозивные изменения и возникновение язв желудочно-кишечного тракта обусловлены способностью глюкокортикоидов стимулировать секрецию HCl и пепсина.
- Для первой стадии характерны также уменьшение объема жировой ткани, гипотермия тела, гипотония мышц, гиперсекреция слюнных и слезных желез.

# Вторая стадия - стадия

## резистентности

- или выравнивания нарушенного равновесия — наступает через 48 ч после действия стрессора.
- Принципиально важно, что стресс, вызванный одним раздражителем, на этой стадии повышает устойчивость организма к действию любых других раздражителей. Понятию общего адаптационного синдрома лучше всего соответствует картина, наблюдаемая на данной стадии.
- Вторая стадия характеризуется гипертрофией коры надпочечников с устойчивым повышением секреции глюкокортикоидов. При этом обычно повышается устойчивость организма к действию ряда чрезвычайных раздражителей, хотя бывают случаи и повышения чувствительности. Подобные эффекты связаны как с непосредственным действием кортикостероидов, так и (в значительной степени) со способностью их активировать симпатическую нервную систему, ее адаптационно-трофическое влияние. В стадии резистентности сохраняется усиленная секреция катехоламинов в мозговом слое и повышается их концентрации в крови. Отмечаются также гиперплазия щитовидной железы и некоторая атрофия гонад, уменьшается скорость роста тела (у детей и подростков), может прекратиться лактация у кормящих женщин.
- Если действие стрессора прекращается или оно незначительно по своей силе, вызванные им изменения постепенно нормализуются и происходит восстановление морфологии и функции органов до нормы. Однако если влияние патогенного фактора оказывается чрезмерно сильным или длительным, развивается истощение функции коры надпочечников и наступает снижение резистентности к данному и другим раздражителям с усилением катаболических и некротических изменений в органах и тканях.
- Повторные стрессорные воздействия, с одной стороны, производят тренирующий эффект, с другой - способны истощать защитные силы организма, вследствие чего даже слабые раздражители обуславливают развитие тяжелых заболеваний.

## ИСТОЩЕНИЯ

- атрофия коры надпочечников,  
↓продукции глюкокортикоидов,  
↓артериального давления, гипотермия,  
гипогликемия, усиление распада  
тканевых белков, истощение  
функциональных возможностей  
организма

## стресс - реализующая система

гипоталамус – гипофиз - надпочечники  
симпато-адреналовая система  
(рилизинг факторы, АКТГ, СТГ,  
простагландины,  
глюкокортикоиды,  
тиреоидные гормоны,  
катехоламины)

## стресс - лимитирующая система

ГАМК-ергическая :γ-аминомасляная  
кислота , образующаяся из глутамата, - это  
тормозной медиатор

опиоид-ергическая : а) **эндорфины** , б)  
**энкефалины**

Опиаты вырабатываются даже Т-  
лимфоцитами , Они обуславливают  
аналгезию и эйфорию, уменьшают  
тревожность, стимулируют аппетит,  
снижают артериальное давление,  
препятствуют стрессорной активации  
сердечной деятельности, угнетают  
секрецию желудка и моторику желудочно-  
кишечного тракта, тормозят.

серотонин-ергическая

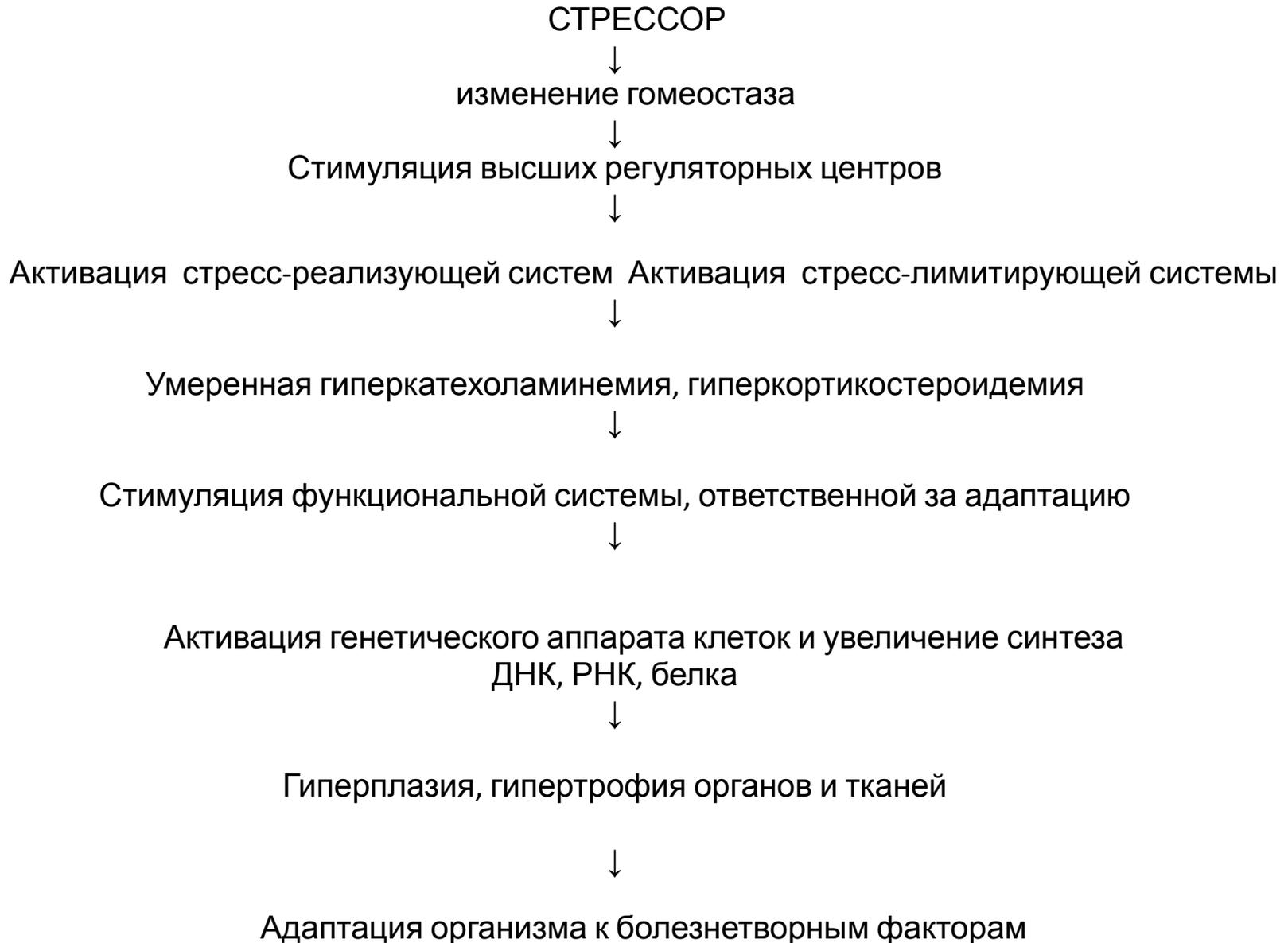
Антиоксиданты

**Дофаминергическая:** нейроны черной  
субстанции, вентральной покрышки,  
полосатого тела и самого гипоталамуса  
подавляют механизмы стресса

# ОПЛАТЕНИЕ СТРЕССОМ ДЛИТ

## ОРГАНИЗМА

АДАПТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРЕССА





# ПАТОГЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРЕССА

Продолжительный и сильный по интенсивности  
стрессор



Активация стресс-реализующей системы  
лимитирующей

при Недостаточности стресс-  
системы

Врожденная:  
генетический дефект синтеза ферментных систем

Приобретенная:  
белковое голодание,  
гиповитаминозы,  
загрязнение окружающей среды химическими и физическими факторами,  
хроническая гипоксия,  
гипокинезия  
Генерализация стресс-реакции



Чрезмерная гиперкатехоламинемия,

гиперкортикостероидемия

Продолжительный спазм сосудов

Чрезмерная активация перекисного  
окисления липидов, фосфолипаз, липаз и протеаз

Повреждение клеточных и субклеточных мембран

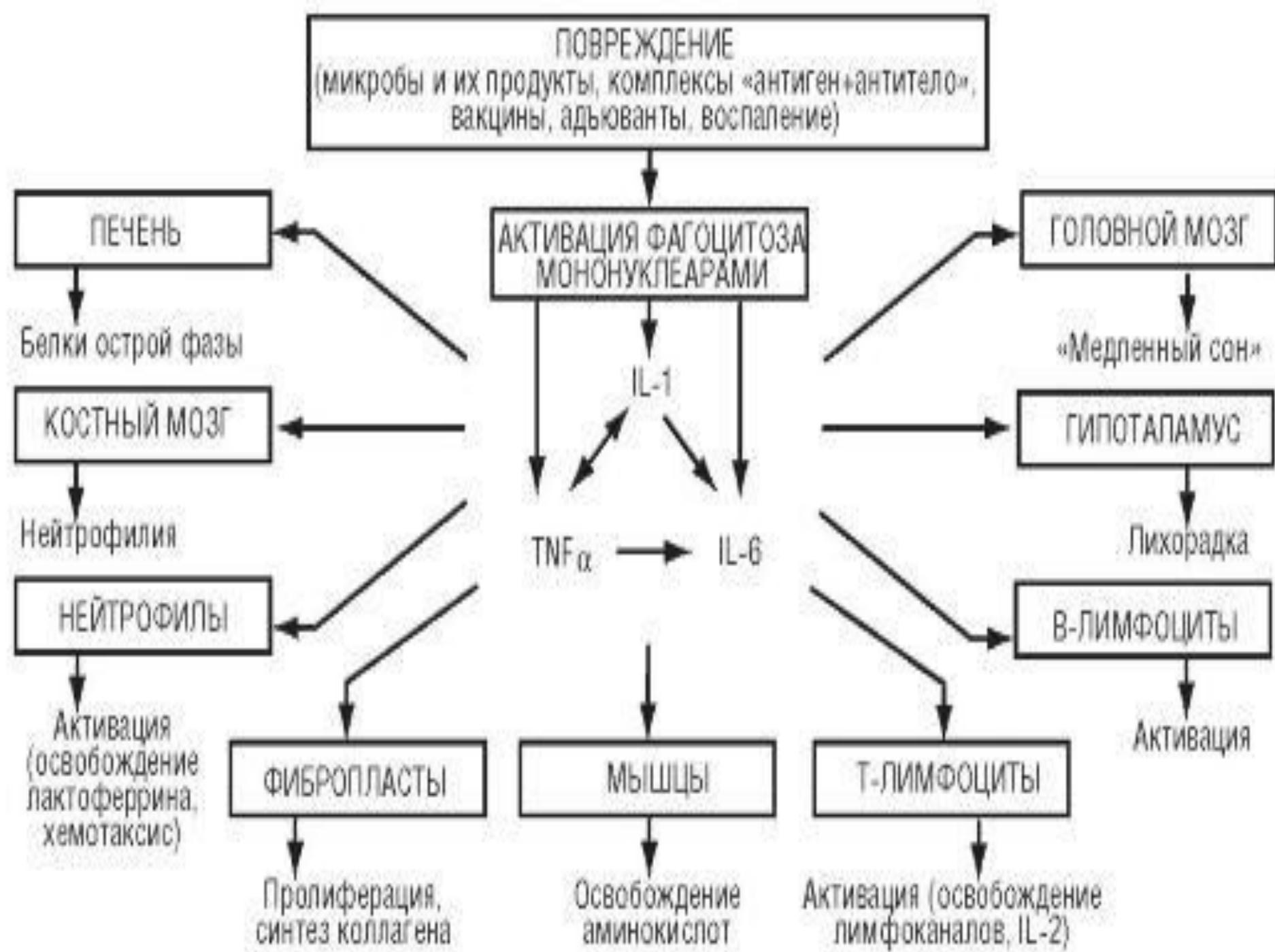


язвенные поражения желудка и кишечника, ишемическая болезнь сердца,  
атеросклероз, нарушения мозгового кровообращения, артериальная  
гипертензия

# РЕАКЦИИ (ОТВЕТ) ОСТРОЙ

## ФАЗЫ

- К настоящему времени сформировалось представление о группе механизмов, обозначенных как **реакции острой фазы**. Само название свидетельствует о том, что они развиваются при повреждении в острый период и особенно в тех случаях, когда повреждение приводит к активации иммунитета, системы крови и развитию воспаления. Во всех этих случаях усиливается освобождение группы цитокинов, образующихся при развитии местной воспалительной реакции.
- Провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL) 1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей (TNF)  $\alpha$  и др.) образуются многими клетками, среди которых наибольшую роль играют **макрофаги**.
- Эти цитокины, действуя на клетки-мишени разных органов, изменяют их функцию
- В случае если местная воспалительная реакция оказывается недостаточной, подключаются общие реакции организма. Таким образом, реакция острой фазы представляет собой активацию группы неспецифических защитных механизмов



**ПОВРЕЖДЕНИЕ**  
(микробы и их продукты, комплексы «антиген+антитело»,  
вакцины, адъюванты, воспаление)

**АКТИВАЦИЯ ФАГОЦИТОЗА  
МОНОНУКЛЕАРАМИ**

IL-1

TNF $\alpha$

IL-6

**ПЕЧЕНЬ**

Белки острой фазы

**КОСТНЫЙ МОЗГ**

Нейтрофилия

**НЕЙТРОФИЛЫ**

Активация  
(освобождение лактоферрина,  
хемотаксис)

**ФИБРОПЛАСТЫ**

Пролиферация,  
синтез коллагена

**МЫШЦЫ**

Освобождение  
аминокислот

**Т-ЛИМФОЦИТЫ**

Активация (освобождение  
лимфоканалов, IL-2)

**ГОЛОВНОЙ МОЗГ**

«Медленный сон»

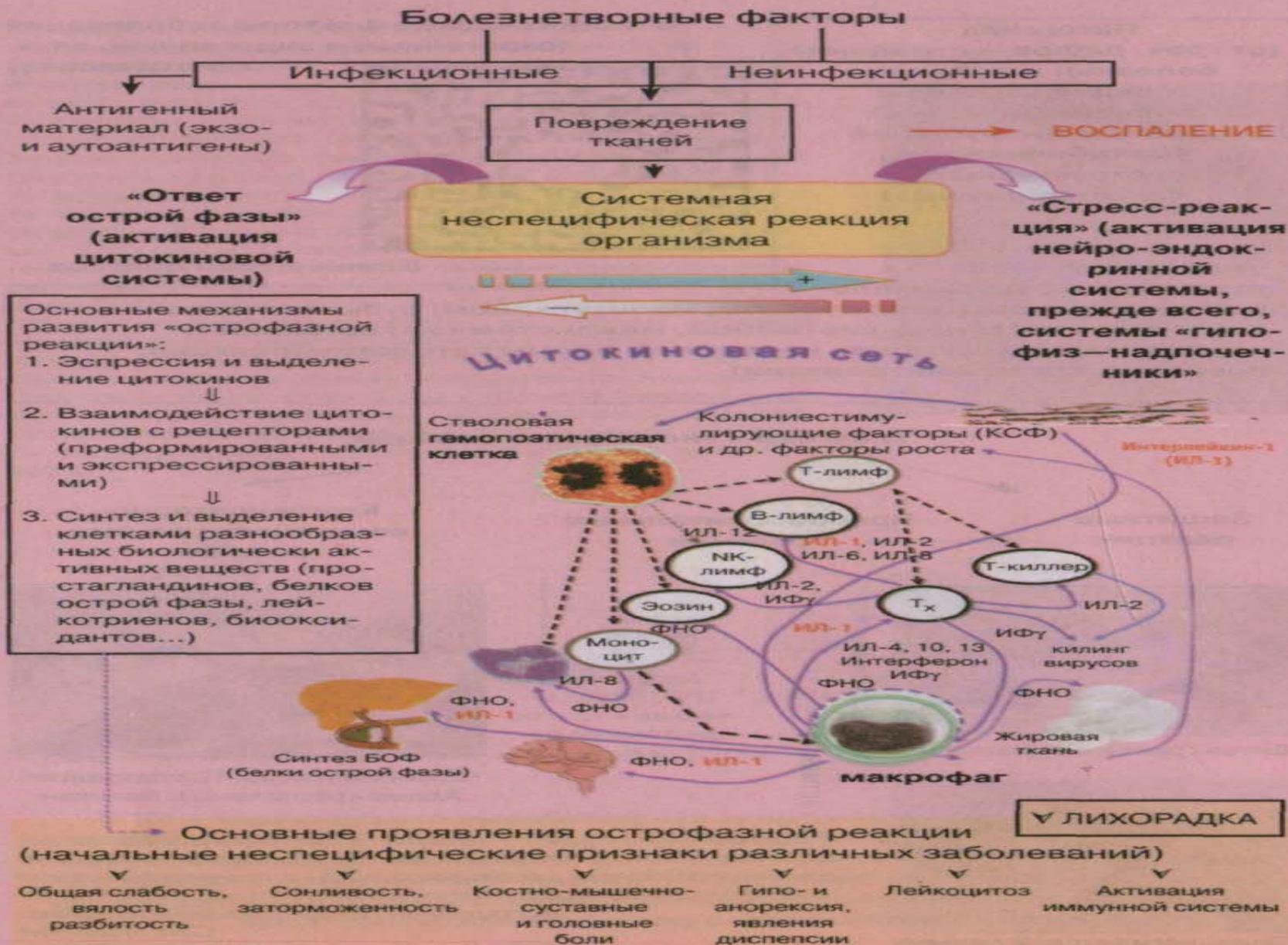
**ГИПОТАЛАМУС**

Лихорадка

**В-ЛИМФОЦИТЫ**

Активация

# «Ответ острой фазы»



# Белки острой фазы

- Важнейший аспект острой фазы - радикальное изменение биосинтеза белков в печени.
- Понятие «**белки острой фазы**» объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в воспалительном ответе на повреждение

# Белки острой фазы

- **С-реактивный белок и амилоидный А-белок сыворотки крови.** Как и все белки острой фазы, они синтезируются в печени под влиянием интерлейкинов. Уровень этих белков при повреждении возрастает быстро (в первые 6-8 ч) и значительно (в 20-100 раз, в отдельных случаях - в 1000 раз).
- **С-реактивный белок** является наиболее чувствительным маркером повреждения при остром воспалении, сепсисе. Именно поэтому измерение уровня С-реактивного белка широко применяется для определения тяжести и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, ревматических болезней, онкологических заболеваний. Определение содержания С-реактивного белка используется также для оценки риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, патологии беременности, послеоперационных и трансплантационных осложнений.
- специфически связывается с широким кругом веществ, образующихся при повреждении клеток тканей и микробов

- **α1-антитрипсин, α-кислый гликопротеин (орозомукоид), гаптоглобин :**  
взаимодействует с гемоглобином (например, при гемолизе) с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью. Комплекс фагоцитируется и разрушается в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы с высвобождением молекул железа, которые с помощью трансферрина крови переносятся в костный мозг ), фибриноген имеют очевидную информативность при многих заболеваниях.
- **α2-макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р-белок сыворотки крови, иммуноглобулины.**
- **альбумин, трансферрин, апоА1- липопротеин, преальбумин**
- **Церулоплазмин блокирует свободнорадикальное окисление**

# Системное действие ИЛ-1

- 1. В печени происходит усиление синтеза белков острой фазы и их выделение в кровь.
- 2. В костном мозгу стимулируется развитие нейтрофилов, что приводит к нейтрофилии. Усиливаются их хемотаксис и активируется образование этими клетками лактоферрина. Последний связывает в крови железо, снижая его концентрацию. Это имеет защитное значение, так как железо является ростовым фактором для ряда микроорганизмов и даже для некоторых опухолевых клеток.
- 3. Активируются центры терморегуляции в гипоталамусе. Здесь ИЛ-1 действует как эндогенный пироген
- 4. Стимулируется катаболизм белков в мышцах. Образующиеся аминокислоты поступают в печень, где они используются для синтеза белков острой фазы и для глюконеогенеза.
- 5. Активируются Т- и В-лимфоциты.

# ШОК

- **остро развивающийся синдром, характеризующийся резким уменьшением капиллярного (обменного, нутритивного) кровотока в различных органах, недостаточным снабжением кислородом, неадекватным удалением из ткани продуктов обмена и проявляющийся тяжелыми нарушениями функций организма.**

# Главное , надо знать

- 1-Что шок проявляется падением артериального давления и заторможенность ЦНС
- 2- при шоке нарушается кровообращения в капиллярах
- 3- оценивается степень тяжести шока в клиники по диурезу и по центральному венозному давлению
- 4- выведения организма из шокового состояния , узнаем чет позже (напомните)

# По этиологии различают следующие **ВИДЫ ШОКА**:

- 1) геморрагический;
- 2) травматический;
- 3) дегидратационный;
- 4) ожоговый;
- 5) кардиогенный;
- 6) септический;
- 7) анафилактический

# патогенез

- Естественно, что патогенез каждого вида шока имеет свои особенности развития, свои ведущие звенья. В зависимости от характера действующей причины и особенностей развивающегося повреждения основными ведущими патогенетическими звеньями становятся:
  - 1- болевой
  - 2- гумаральный
  - 3- психогенный

# ОБЩАЯ Схема патогенеза шока

## МАССИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

избыточная болевая афферентация

токсемия

гистамин, серотонин,  
лизосомальные ферменты,  
продукты распада белков,  
метаболиты

центральная нервная система

возбуждение

активация симпатoadреналовой и  
гипофизарно-надпочечниковой систем

генерализованная стресс-реакция

высокая гиперкатехоламинемия

гиперкортикостероидемия

активация ПОЛ, фосфолипаз, липаз, протеаз

нарушение мембраносвязанных функций клеток внутренних  
и тканей

Нарушения мембраносвязанных функций клеток

нару. Ионных каналов

↓ активности  
 $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$ ,  
 $\text{Ca}^{2+}$  АТФ-аз

↑ проницаемости мембран

Рецепторов

Ионный дисбаланс

Нарушения нейрогуморальной регуляции

нарушение генерации импульсов

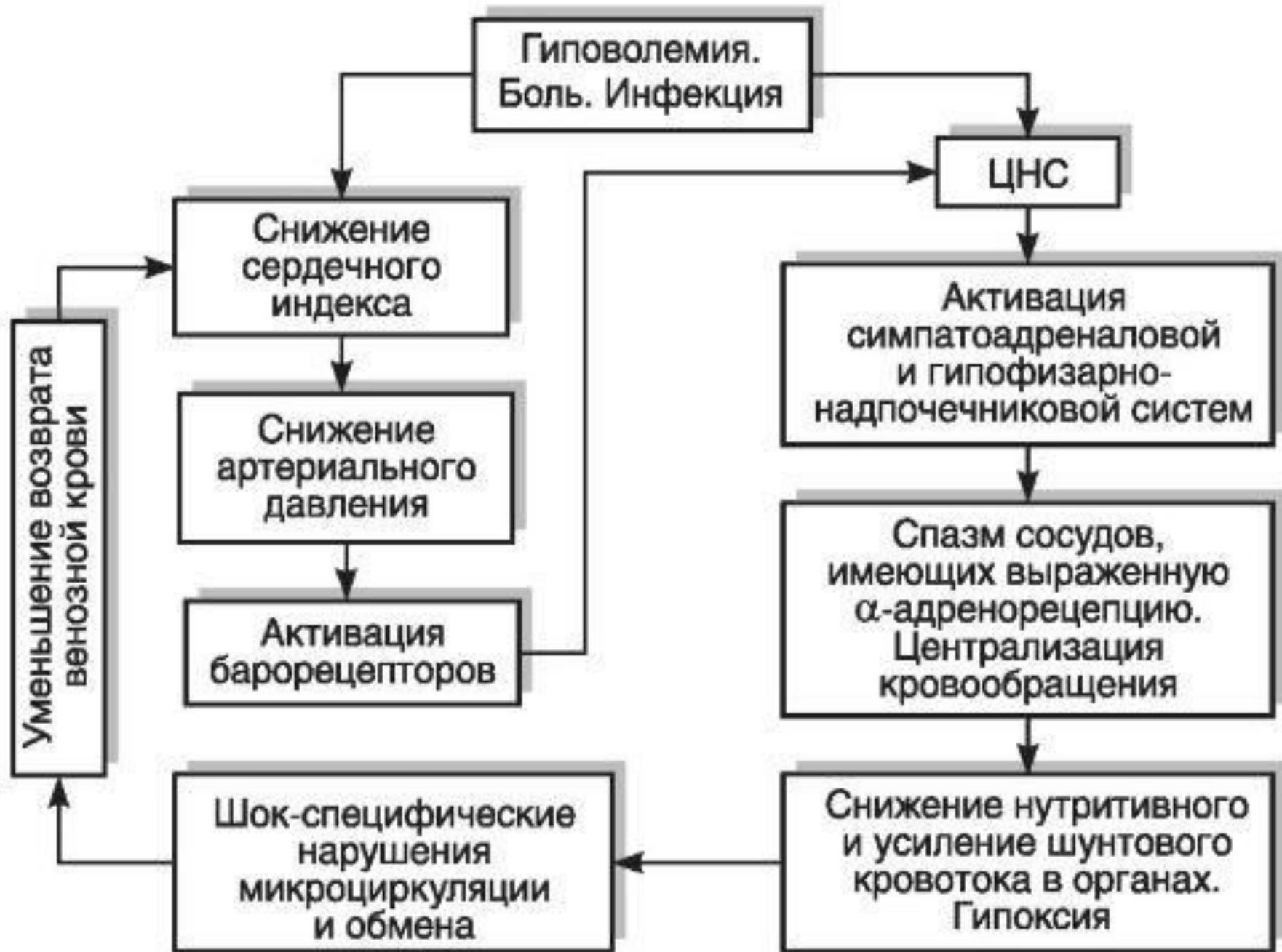
угнетение нервных центров

Нарушение сократительной функции сердца

Торможение ЦНС

гипотензия

Спазм периферических сосудов  
Централизация кровообращения  
органов



# Каждый вид шока имеет особенности в своем развитии.

- **Геморрагический шок.** Возникает при наружных (ножевое, пулевое ранения, аррозивные кровотечения из желудка при язвенной болезни, опухолях, из легких при туберкулезе и др.) или внутренних (гемоторакс, гемоперитонеум) кровотечениях в условиях минимального травмирования тканей.
- **Ведущими звеньями патогенеза геморрагического шока являются**
- **1- гиповолемия,**
- **2-гипоксия и**
- **3-(во многих случаях) болевое раздражение.**

# Травматический шок

- Возникает при тяжелых травмах органов брюшной и грудной полостей, опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся даже минимальными кровопотерями. Увеличение кровопотери в этих случаях утяжеляет развитие шока. В его течении выделяют :
- 1- эректильную стадию.
- 2- торпидную стадию.
- **В эректильной стадии** отмечаются речевое и двигательное возбуждение, бледность кожных покровов, тахикардия, временное повышение кровяного давления. Эти признаки в значительной мере связаны с активацией симпатoadреналовой системы.
- **В торпидную.** Клиническая картина этой стадии была описана в 1864 г. выдающимся отечественным хирургом Н.И. Пироговым: *«С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует: тело холодное, лицо бледное, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс, как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми пережками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя чуть слышно шепотом, дыхание тоже едва приметно. Рана и кожа почти нечувствительные».* Описанные признаки свидетельствуют о продолжающейся активации симпатoadреналовой системы (бледная, холодная кожа, тахикардия) и об угнетении функции центральной нервной системы
- (сознание затемнено, хотя полностью и не выключено, угнетение болевой чувствительности).
- **Ведущими патогенетическими звеньями травматического шока являются**
- 1- болевое раздражение
- 2- развивающаяся гиповолемия.

# Дегидратационный шок

- **возникает при значительной дегидратации организма в связи с потерей жидкости и электролитов при неукротимой рвоте, диарее, а также при выраженных экссудативных плевритах, илеусе, перитоните, когда происходит перераспределение жидкости с ее выходом из сосудистого русла в соответствующие полости. Таким образом,**
- **основным патогенетическим фактором дегидратационного шока является:**
- **1- гиповолемия.**

# ОЖоговый шок

- Возникает при обширных и глубоких ожогах, охватывающих более 15% поверхности тела, а у детей и пожилых лиц - даже при меньших площадях. При этом уже в первые 12-36 ч резко увеличивается проницаемость капилляров, особенно в зоне ожога, что ведет к значительному выходу жидкости из сосудов в ткани. Большое количество отечной жидкости, главным образом в месте повреждения, испаряется. При ожоге 30% поверхности тела у взрослого теряется с испарением влаги до 5-6 л в сутки, а объем циркулирующей крови падает на 20-30%.
- **Ведущими патогенетическими факторами ожогового шока являются:**
  - **1- гиповолемия,**
  - **2-болевое раздражение и**
  - **3-повышение проницаемости сосудов.**

# Кардиогенный шок

- Возникает чаще всего как одно из тяжелых осложнений острого инфаркта миокарда. По данным ВОЗ, развивается у 4-5% больных в возрасте до 64 лет. Большую роль в развитии кардиогенного шока играет величина пораженной части миокарда. Считается, что он всегда развивается при поражении 40% массы миокарда и более. Может возникать и при меньших объемах повреждения миокарда в случаях присоединения дополнительных осложнений, например аритмиях. Возможно развитие этого вида шока и при отсутствии инфаркта в случаях механических препятствий для наполнения или опорожнения желудочков, при тампонаде сердца, внутрисердечных опухолях.
- Кардиогенный шок проявляется болью, артериальной гипотензией (хотя в отдельных случаях артериальное давление сохраняется нормальным), активацией симпатoadреналовой системы и акроцианозом.
- **Ведущими патогенетическими звеньями в развитии кардиогенного шока являются :**
- **1- болевое раздражение,**
- **2-нарушение сократительной функции и ритма сердца.**

# Септический (Эндотоксинный)

## ШОК

- Возникает как осложнение сепсиса. Отсюда название «септический». Поскольку главным повреждающим фактором являются эндотоксины микроорганизмов, этот шок называют также эндотоксинным. При введении животным эндотоксинов в определенных дозах у них возникают изменения, аналогичные таковым при септическом шоке у человека. Наиболее частой причиной сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы (кишечная палочка, клебсиелла и др.), а также стрептококки, стафилококки, пневмококки и многие другие микроорганизмы. Особенность сепсиса заключается в том, что он развивается на фоне существующего инфекционного заболевания или первичного септического очага, из которого в организм поступают микроорганизмы и их токсины (холангит или пиелонефрит с обструкцией выводящих путей, перитонит и др.). В связи с этим сепсис нельзя рассматривать как отдельную нозологическую единицу. Это особое состояние (ответ) организма, которое может развиваться при многих инфекционных процессах и заболеваниях. Условием его развития является недостаточность противоинфекционной защиты организма, включающей неспецифические и специфические (иммунные) механизмы.
- При обычном развитии инфекционного процесса на первом этапе включаются главным образом неспецифические защитные механизмы, наивысшее развитие которых проявляется в виде реакции острой фазы (см. раздел 4.2). Их включение осуществляется секрецией макрофагами и рядом других клеток группы провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6, TNF- $\alpha$ ). Эти же цитокины совместно с IL-3, IL-12, IL-15 подключают иммунные механизмы защиты.
- При успешном очищении организма от чужеродных антигенов усиливается образование противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, трансформирующий фактор роста - TGF- $\beta$ , антагонисты IL-1 и TNF), снижается образование провоспалительной группы цитокинов, нормализуется функция неспецифических и иммунных механизмов.
- Шок характеризуется лихорадкой, потрясающими ознобами с обильным потоотделением, тахикардией, тахипноэ, бледной кожей, быстро прогрессирующей недостаточностью кровообращения, развитием гипотензии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что сопровождается снижением уровня тромбоцитов в крови, недостаточностью функций печени и почек.
- **Ведущими патогенетическими звеньями септического шока являются:**
- 1) **увеличение потребности организма в доставке кислорода к тканям. Это вызывается лихорадкой (усиление обменных процессов), усилением работы органов дыхания (тахипноэ), ознобами (усиление работы скелетной мускулатуры), усилением работы сердца - сердечный выброс увеличивается в 2-3 раза. Последнее ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудов;**
- 2) **снижение оксигенации крови в легких и недостаточное извлечение кислорода тканями из крови. Оксигенация снижена в связи с циркуляторными нарушениями в малом круге, вызванными микротромбозом, агрегацией тромбоцитов на стенках сосудов, а также нарушением вентиляционно-перфузионных отношений в легких из-за развития ателектазов, пневмоний, отека. Недостаточное извлечение кислорода из крови объясняется несколькими**
- причинами: а) резким усилением шунтового кровотока в тканях; б) на ранних стадиях дыхательным алкалозом в связи с тахипноэ и вызванным этим сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево;

# Отличие шока от коллапса

- 1- коллапс развивается быстрее
- 2- потеря сознания
- 3- не происходит нарушения микроциркуляции