**Патофизиология воспаления** (Лекция № IX) Часть 1.

1. Понятие о воспалении.

2. Первичное и вторичное повреждение.

3. Нарушения обмена веществ при воспалении.

4. Медиаторы воспаления.

5. Стадии сосудистой реакции при воспалении.

6. Экссудат, его виды и функции.

**Воспаление** (inflammatio) - это сложная местная защитно-приспособительная реакция соединительной ткани, сосудов и нервной системы целостного организма, выработанная в процессе эволюции у высокоорганизованных существ в ответ на повреждение, направлена на изоляцию и удаление повреждающего агента и ликвидацию последствий повреждения. Это типовой патологический процесс с изменением обмена веществ и кровообращения, фагоцитозом и пролиферацией. В основе любого воспаления лежит: 1) повреждение и 2) защитные реакции. Способность противостоять повреждению, способность к заживлению ран, к восстановлению по крайней мере некоторых утраченных тканей - важнейшее свойство живых организмов. И эти свойства определяются тем, что здоровый организм немедленно отвечает на повреждение рядом общих и местных реакций. Общие реакции обусловлены более или менее выраженными изменениями функционального состояния нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Они сопровождаются изменениями реактивности всего организма в целом. Местные реакции, возникающие в зоне повреждения и в непосредственной близости от нее, характеризуют процесс, называемый воспалением.

**Биологический смысл** воспаления в том, чтобы ограничить, задержать, остановить развитие повреждения и далее, если это удастся, расчистить зону повреждения от продуктов распада и разрушенных тканей, подготовив этим самым почву для собственно восстановительных процессов.

В 18 веке Цельс описал 4 основных клинических признака воспаления: краснота (rubor), припухлость (tumor), боль (dolor) и повышение температуры (calor). Гален добавил пятый признак - нарушение функции (functio laesa). Rubor, tumor, dolor, calor et functio laesa symptomata inflammationis sunt.

**Причины воспаления** : а) физические факторы, б) химические факторы, в) биологические факторы, г) расстройства кровообращения, д) опухолевый рост, е) иммунные реакции.

Различаются **4 стадии**:

1. альтерация (alteratio),

2. экссудация (exsudatio),

3. эмиграция (emigratio),

4. пролиферация (proliferatio).

**Альтерация** - это главное звено, по сути - пусковой механизм. Альтерация может быть первичная или вторичная. **Первичная** альтерация развивается сразу после воздействия повреждающего фактора и формируется на уровне функционального элемента органа. Первичная альтерация может проявляться специфическими изменениями, а также неспецифическими изменениями, которые развиваются стереотипно независимо от свойств и особенностей действия патогенного фактора. Эти изменения связаны:

1) с повреждением мембранных структур,

2) с повреждением мембраны митохондрий,

3) с повреждением лизосом.

Нарушения структуры мембраны клеток ведет к нарушению клеточных насосов. Отсюда теряется способность клетки адекватно реагировать изменением собственного метаболизма на изменения гомеостаза окружающей среды, изменяются ферментативные системы и митохондрии. В клетке накапливаются недоокисленные продукты обмена: пировиноградная, молочная и янтарная кислоты. Первоначально эти изменения являются обратимыми и могут исчезнуть, если этиологический фактор прекратил свое действие. Клетка полностью восстанавливает свои функции. Если же повреждение продолжается и в процесс вовлекаются лизосомы, то изменения носят необратимый характер. Поэтому лизосомы называют "стартовыми площадками воспаления" и именно с них начинается формирование вторичной альтерации.

**Вторичная альтерация** обусловлена повреждающим действием лизосомальных ферментов. Усиливаются процессы гликолиза, липолиза и протеолиза. В результате распада белков в тканях увеличивается количество полипептидов и аминокислот; при распаде жиров возрастают жирные кислоты; нарушения углеводного обмена ведет к накоплению молочной кислоты. Все это вызывает физико-химические нарушения в тканях и развиваются гиперосмия с повышением концентрации ионов K+, Na+, Ca2+, Cl-; гиперонкия - повышение количества белковых молекул из-за распада крупных на более мелкие; гипериония H+ - в связи с диссоциацией большого количества кислот с высвобождением ионов водорода. И как следствие всего этого - развивается метаболический ацидоз в связи с повышением кислых продуктов обмена. В процесс вовлекаются все компоненты ткани и альтерация носит необратимый характер, итогом которого будет аутолиз клеток. Образуются вещества, которые могут не только усиливать, но и ослаблять альтерацию, оказывая влияние на различные компоненты воспаления, т.е. регулируя микроциркуляцию, экссудацию, эмиграцию лейкоцитов и пролиферацию клеток соединительной ткани.

Эти биологически активные вещества называются **медиаторы** или **модуляторы воспаления**. Медиаторы воспаления различаются

● **по времени** **их активности**: ранние и поздние;

● **по точке приложения**: влияющие на сосуды или на клетки и

● **по происхождению**: гуморальные (плазменные) и клеточные.

Источниками медиаторов воспаления могут быть белки крови и межклеточной жидкости, все клетки крови, клетки соединительной ткани, нервные клетки, неклеточные элементы соединительной ткани.

Различают **преформированные** и **вновь образующиеся** медиаторы. Преформированные медиаторы синтезируются постоянно без всякого повреждения, накапливаются в специальных хранилищах и высвобождаются немедленно после повреждения (например - гистамин). Синтез других медиаторов начинается после повреждения, как ответная мера. Такие медиаторы называются вновь образующимися (например простагландины).

Повреждение ткани сопровождается активацией специальных протеолитических систем крови, что ведет к появлению в очаге воспаления различных пептидов, выполняющих роль медиаторов воспаления. Вазоактивные кинины образуются так же при активации фибринолитической системы активированным фактором Хагемана, который превращает циркулирующий в крови неактивный плазминоген в активный фермент *плазмин*. Плазмин расщепляет фибрин (а своевременное переваривание фибрина необходимо для успешного заживления ран). При этом образуются пептиды, способные расширять сосуды и поддерживать увеличенную сосудистую проницаемость. Плазмин активирует систему комплемента.

Система комплемента, включающая около 20 различных белков, активируется кроме фактора Хагемана еще двумя путями: классическим - это комплекс антиген-антитело и альтернативным - это липополисахариды микробных клеток. В воспалении участвуют С3а и С5а компоненты комплемента, которые опсонизируют и лизируют бактерии, вирусы и патологически измененные собственные клетки; способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов. Компоненты комплемента вызывают также адгезию, агрегацию и дегрануляцию клеток крови, выход лизосомальных ферментов, образование свободных радикалов, ИЛ-1, стимулируют хемотаксис, лейкопоэз и синтез иммуноглобулинов.

Медиаторы плазменного и клеточного происхождения взаимосвязаны и действуют по принципу аутокаталитической реакции с обратной связью и взаимным усилением.

**Нарушение микроциркуляции** в очаге воспаления характеризуется изменением тонуса микроциркуляторных сосудов, усиленным током жидкой части крови за пределы сосуда (т.е. экссудацией) и выходом форменных элементов крови (т.е. эмиграцией).

Для **сосудистой реакции** характерны 4 **стадии** :

1) кратковременный спазм сосудов,

2) артериальная гиперемия,

3) венозная гиперемия,

4) стаз.

**Спазм** сосудов возникает при действии повреждающего агента на ткани и связан с тем, что вазоконстрикторы возбуждаются первыми, поскольку они чувствительнее вазодилятаторов. Спазм длится до 40 секунд и быстро сменяется артериальной гиперемией.

**Артериальная гиперемия** формируется следующими тремя путями:

● как результат паралича вазоконстрикторов;

● как результат воздействия медиаторов с сосудорасширяющей активностью;

● как результат реализации аксон-рефлекса.

Расслабляются прекапиллярные сфинктеры, увеличивается число функционирующих капилляров и кровоток через сосуды поврежденного участка может в десятки раз превышать таковой неповрежденной ткани. Расширение микроциркуляторных сосудов, увеличение количества функционирующих капилляров и повышенное кровенаполнение органа определяет первый макроскопический признак воспаления - покраснение. Если воспаление развивается в коже, температура которой ниже температуры притекающей крови, то температура воспаленного участка повышается - возникает жар. Поскольку в первое время после повреждения линейная и объемная скорость кровотока в участке воспаления достаточно велики, то оттекающая из очага воспаления кровь содержит большее количество кислорода и меньшее количество восстановленного гемоглобина и поэтому имеет яркокрасную окраску. Артериальная гиперемия при воспалении сохраняется недолго (от 15 минут до часа) и всегда переходит в венозную гиперемию, при которой увеличенное кровенаполнение органа сочетается с замедлением и даже полным прекращением капиллярного кровотока.

**Венозная гиперемия** начинается с максимального расширения прекапиллярных сфинктеров, которые становятся нечувствительными к вазоконстрикторным стимулам и венозный отток затрудняется. После этого замедляется ток крови в капиллярах и приносящих артериолах. Главной причиной развития венозной гиперемии является экссудация - выход жидкой части крови из микроциркуляторного русла в окружающую ткань. Экссудация сопровождается повышением вязкости крови, периферическое сопротивление кровотоку возрастает, скорость тока крови падает. Кроме того, экссудат сдавливает венозные сосуды, что затрудняет венозный отток и также усиливает венозную гиперемию. Развитию венозной гиперемии способствует набухание в кислой среде форменных элементов крови, сгущение крови, нарушение десмосом, краевое стояние лейкоцитов, образование микротромбов. Кровоток постепенно замедляется и приобретает новые качественные особенности из-за повышения гидростатического давления в сосудах: кровь начинает двигаться толчкообразно, когда в момент систолы сердца кровь продвигается вперед, а в момент диастолы кровь останавливается. При дальнейшем повышении гидростатического давления кровь в систолу продвигается вперед, а в момент диастолы возвращается обратно - т.е.возникает маятникообразное движение. Толчкообразное и маятникообразное движение крови определяет возникновение пульсирующей боли. Постепенно экссудация вызывает развитие стаза - обычное явление при воспалении.

Как правило, **стаз** возникает в отдельных сосудах венозной части микроциркуляторного русла из-за резкого повышения ее проницаемости. При этом жидкая часть крови быстро переходит во внесосудистое пространство и сосуд остается заполненным массой плотноприлежащих друг к другу форменных элементов крови. Высокая вязкость такой массы делает невозможным продвижение ее по сосудам и возникает стаз. Эритроциты образуют "монетные столбики", границы между ними постепенно стираются и образуется сплошная масса в просвете сосуда - *сладж* (от англ. sludge - тина, грязь).

**Механизмы экссудации**: экссудация при воспалении обусловлена прежде всего повышением проницаемости микроциркуляторного русла для белка в следствие существенного изменения сосудистого эндотелия. Изменение свойств эндотелиальных клеток микроциркуляторных сосудов - это главная, но не единственная причина экссудации при воспалении. Образованию различного экссудата способствует рост гидростатического давления внутри микроциркуляторных сосудов, связанный с расширением приносящих артериол, увеличение осмотического давления интерстициальной жидкости, обусловленное накоплением во внесосудистом пространстве осмотически активных продуктов распада ткани. Более значительно процесс экссудации выражен в венулах и капиллярах. Экссудация формирует четвертый признак воспаления – припухлость (tumor).

**Состав экссудата** (exsudatum) - это жидкая часть крови, форменные элементы крови и разрушенные ткани.

По составу экссудата выделяют 5 видов воспаления:

● серозный;

● катаральный (слизистый);

● фибринозный;

● геморрагический;

● гнойный;

● ихорозный.

**Функции экссудата** - в результате экссудации происходит разбавление концентрации бактериальных и других токсинов и разрушение их поступающими из плазмы крови протеолитическими ферментами. В ходе экссудации в очаг воспаления поступают сывороточные антитела, которые нейтрализуют бактериальные токсины и опсонизируют бактерии. Воспалительная гиперемия обеспечивает переход в очаг воспаления лейкоцитов крови, способствует фагоцитозу. Фибриноген экссудата превращается в фибрин, нити которого создают структуру, облегчающую переход лейкоцитов в рану. Фибрин играет важную роль в процессе заживления ран.

Однако экссудация имеет и отрицательные последствия - отек тканей может привести к удушью или угрожающему для жизни повышению внутричерепного давления. Нарушения микроциркуляции способны привести к ишемическому повреждению тканей. Излишнее отложение фибрина может препятствовать последующему восстановлению поврежденной ткани и способствовать избыточному разрастанию соединительной ткани. Поэтому врач должен осуществлять эффективный контроль за развитием экссудации.

**Патофизиология воспаления** (Лекция № X) Часть 2.

1. Эмиграция лейкоцитов в очаге воспаления.

2. Функции лейкоцитов в очаге воспаления.

3. Острое и хроническое воспаление.

4. Биологическая сущность воспаления.

5. Диагностика воспаления.

При переходе артериальной гиперемии в венозную лейкоциты постепенно перемещаются из осевого слоя в периферический - пристеночный и начинают прилипать к поверхности эндотелия .Возникает "краевое стояние лейкоцитов" и с этого момента начинается массовая миграция лейкоцитов в очаг воспаления.

Лейкоцит должен преодолеть две преграды: эндотелий и базальную мембрану. Слой эндотелия лейкоциты проходят, протискиваясь между эндотелиальными клетками, а базальную мембрану временно растворяют своими протеазами. Весь процесс перехода лейкоцита через стенку сосуда занимает от 2 до 12 минут и не вызывает повреждения стенки сосуда. Главным место эмиграции лейкоцитов являются посткапиллярные венулы. При остром воспалении прежде всего эмигрируют нейтрофилы и значительно позднее - моноциты. Эозинофилы, базофилы и лимфоциты так же способны к эмиграции. Эмиграция лейкоцитов связана с появлением в очаге воспаления специальных медиаторов хематтрактантов. Наиболее сильными хематтарактантами являются липополисахариды, входящие в состав бактериальных эндотоксинов. К наиболее сильным эндогенным хематтрактантом относятся фрагменты активируемого при воспалении комплемента, особенно С5а, лейкотриен В4, фактор активации тромбоцитов и каликреин.

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления начинается с адгезии их к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла. Адгезивность увеличивается в результате усиленного образования эндотелиальными клетками специальных молекул РНК и соответствующего им белка.

Прохождение лейкоцитов через сосудистую стенку это результат присущей этим клеткам способности к движению - т.е. **локомоции**, которая так же активируется хематтрактантами. Внутри цитоплазмы лейкоцитов увеличивается концентрация ионов кальция.

Это активирует микротубулярную систему, образующую внутренний скелет клетки, активирует актомиозиновые комплексы, усиливается секреция нейтрофилами их гранулярного содержимого, в том числе нейтрофильных протеаз, способных растворять базальную мембрану сосудов. Взаимодействие хематтрактантов с поверхностными рецепторами лейкоцитов сопровождается активацией различных находящихся в них ферментов, в том числе кальций-зависимой фосфолипазы А2, кальций-зависимых протеиновых киназ: протеинкиназы А и протеинкиназы С.

Под влиянием хематтрактантов в лейкоците на переднем полюсе кортикальный гель превращается в золь, т.е. становится более жидким. В эту разжиженную часть лейкоцита переливается золь его центральной части. Лейкоцит укорачивается сзади и удлиняется спереди. Разжиженная часть кортикального геля переднего полюса с силой выбрасывается назад и тем самым лейкоцит передвигается вперед.

Наибольшей функциональной активностью обладают нейтрофильные лейкоциты. Полиморфноядерные лейкоциты первыми приходят в очаг воспаления, поскольку они более чувствительны, их гораздо больше в крови. Их называют клетками "**аварийного реагирования**" и одноразового пользования.

Моноциты находятся в крови до 3 суток, уходят в ткани и находятся в них около 10 дней. Часть их дифференцируется в оседлые тканевые макрофаги, часть находится в неактивном состоянии и может вновь активироваться. Поэтому моноциты называют клетками многоразового пользования. Такая последовательность выхода форменных элементов крови за пределы сосуда была выявлена Мечниковым и называется "закон эмиграции" или "стадии клеточной реакции при воспалении":

1) полинуклеарная (нейтрофилы и эозинофилы) до 2 суток,

2) мононуклеарная (моноциты и лимфоциты) до 5-6 дней,

3) фибробластическая, характеризуется скоплением в очаге воспаления гистиоцитов и фибробластов.

Важнейшей функцией лейкоцитов в очаге воспаления является фагоцитоз - т.е. захват, убиение и переваривание бактерий, а так же переваривание продуктов распада тканей и клеток собственного организма.

В ходе фагоцитоза различают **4** **стадии** :

1) стадия приближения фагоцита к объекту;

2) стадия прилипания фагоцита к объекту;

3) стадия поглощения фагоцитом объекта;

4) стадия внутриклеточных превращений поглощенного объекта.

Первая стадия объясняется способностью фагоцитов к хемотаксису. В механизмах прилипания и последующего поглощения фагоцитом объекта большую роль играют опсонины - антитела и фрагменты комплемента, плазменные белки и лизоцим. Установлено, что определенные участки молекул опсонинов связываются с поверхностью атакуемой клетки, а другие участки той же молекулы - с мембраной фагоцита.

Механизм поглощения не отличается от прилипания - захват осуществляется путем постепенного обволакивания фагоцитом микробной клетки, т.е. по-существу путем прогрессирующего прилипания поверхности фагоцита к поверхности микроба до тех пор, пока весь объект не будет "обклеен" мембраной фагоцита. В следствие этого поглощаемый объект оказывается внутри фагоцита, заключенным в мешок, образованный частью мембраны фагоцитирующей клетки. Этот мешок называется фагосома. Образование фагосомы начинает стадию внутриклеточных превращений поглощенного объекта внутри фагосомы, т.е. вне внутренней среды фагоцита.

Основная часть внутриклеточных превращений поглощенного при фагоцитозе объекта связана с дегрануляцией - т.е.переходом содержимого цитоплазматических гранул фагоцитов внутрь фагосомы. В этих гранулах у всех облигатных фагоцитов содержится большое количество биологически активных веществ преимущественно ферментов, которые убивают и затем переваривают микробы и другие поглощенные объекты. В нейтрофилах имеется 2-3 вида гранул, которые содержат лизоцим - растворяющий микробную стенку, лактоферрин - белок, связывающий железо и тем самым оказывающий бактериостатические действие, миелопероксидазу, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, белок, связывающий витамин В12 и другие. Как только образуется фагосома, к ней вплотную подходят гранулы. Мембраны гранул сливаются с мембраной фагосомы и содержимое гранул поступает внутрь фагосомы.

Как уже говорили, нейтрофилы - первые лейкоциты, инфильтрирующие зону воспаления. Они обеспечивают эффективную защиту от бактериальных и грибковых инфекций. Если же рана не инфицирована, то содержание нейтрофилов в ней быстро снижается и через 2 суток в очаге воспаления преобладают макрофаги. Как и нейтрофилы, воспалительные макрофаги - это подвижные клетки, защищающие организм с помощью фагоцитоза от различных инфекционных агентов. Они также способны секретировать лизосомальные ферменты и кислородные радикалы, но отличаются от нейтрофилов рядом качеств, которые делают эти клетки особенно важными на более поздних этапах острого воспаления и в механизмах заживления ран:

1. Макрофаги живут гораздо дольше (месяцы, а нейтрофилы – неделю).

2. Макрофаги способны распознавать, а затем поглощать и разрушать поврежденные и нежизнеспособные клетки собственного организма, в том числе и нейтрофилы. С этим связана их чрезвычайная роль в "уборке" воспалительного экссудата. Макрофаги это главные клетки, участвующие в растворении и удалении из очага воспаления поврежденной соединительной ткани, что необходимо для последующей реконструкции тканей. Они синтезируют и секретируют нейтральные протеазы: эластазу, коллагеназу, активатор плазминогена, разрушающие внеклеточные коллагеновые и эластиновые волокна соединительной ткани. Макрофаги играют одну из ключевых ролей в заживлении ран. У животных в эксперименте, лишенных мононуклеаров, раны не заживают. Это объясняется тем, что макрофаги синтезируют факторы роста для фибробластов и других мезенхимальных клеток, продуцируют факторы, увеличивающие синтез коллагена фибробластами, являются источниками факторов, управляющих различными этапами ангиогенеза - реваскуляризации поврежденной ткани, продуцируют полипептидные гормоны, являющиеся медиаторами "ответа острой фазы" - интерлейкин-1 и ИЛ-6 и фактор некроза опухолей.

Воспаление делят на острое и хроническое. **Острое воспаление** (inflammatio acuta) развивается в связи с внезапным повреждением - ожогом, отморожением, механической травмой, некоторыми инфекциями. Его продолжительность обычно не превышает нескольких суток. Острое воспаление характеризуется выраженными экссудативными реакциями, в ходе которых вода, белки, форменные элементы крови (в основном лейкоциты) покидают кровоток и поступают в зону повреждения.

**Хроническое воспаление** (inflammatio chronica) развивается, когда повреждающий агент действует в течение длительного времени. Хроническое воспаление продолжается недели, месяцы и годы. Оно характеризуется не столько экссудацией, сколько пролиферацией фибробластов и сосудистого эндотелия, а также скоплением в очаге воспаления специальных клеток - макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Большая часть наиболее тяжелых болезней человека характеризуется как раз хроническим воспалительным процессом - это лепра, ревматоидный артрит, туберкулез, хронический пиелонефрит, сифилис, цирроз печени и так далее. Хроническое воспаление обычно сопровождается необратимыми повреждениями нормальной паренхимы, дефекты которой заполняются фиброзной соединительной тканью, деформирующей пораженные органы.

В оптимальном случае прекращение действия повреждающего агента сопровождается затуханием воспалительного ответа и полным устранением всех последствий самих воспалительных реакций - т.е. "полное разрешение воспаления". Это означает прекращение образования медиаторов и исчезновение их из зоны повреждения, прекращение эмиграции лейкоцитов, восстановление сосудистой проницаемости, удаление жидкости, белков, продуктов распада бактерий и клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов).

Исчезновение медиаторов обусловлено отчасти их спонтанной диффузией из очага воспаления и частично инактивацией различными ферментами, причем система инактивации развивается в ходе самого воспаления. Если повышение проницаемости сосудов не было связано с грубым повреждением эндотелиальных клеток, то проницаемость быстро нормализуется после исчезновения медиаторов.

Большая часть скопившейся в очаге воспаления жидкости удаляется с током лимфы. Отложения фибрина растворяются фибринолитическими ферментами крови, ферментами клеток воспаления и также удаляются по лимфатическим сосудам. Возможно, что по лимфатическим сосудам уходят и макрофаги. Часть макрофагов, нагруженных нетоксичными неразрушенными веществами, может оставаться долгое время в месте бывшего воспаления.

Полное разрешение воспаления создает условия для полного восстановления структуры и функции поврежденных тканей. Однако это бывает только при относительно небольших ранениях органов и тканей, обладающих к тому же высокой способностью к регенерации - кожа, слизистые, паренхима внутренних органов. Неполное разрешение воспаления приводит к тому, что восстановление происходит при помощи рубцевания.

**Общая реакция** **организма** на воспаление зависит от локализации, причины, степени повреждения органа, возникновения недостаточности функции органа, реактивности и резистентности организма, иммунитета, состояния желез внутренней секреции, питания,конституции, пола, возраста, ранее перенесенных заболеваний.

**Биологическая сущность воспаления.** И.И. Мечников 25 лет (с 1882 г.) исследовал фагоцитоз. Его метод сравнительной патологии - изучение процесса в эволюционном аспекте. Он доказал, что воспаление встречается у всех представителей животного мира. У одноклеточных защита и питание совпадают. У низших многоклеточных (губка) фагоцитировать могут все клетки. При формировании зародышевых листков фагоцитоз закрепляется за мезодермой. При формировании сосудистой системы открытого типа (раки) фагоциты проще доставляются в очаг воспаления и у высших к фагоцитарной реакции присоединяется реакция сосудов, нервной системы и соединительной ткани. Это реакция целостного организма, выработанная в процессе эволюции, имеет защитно-приспособительное значение - в основе защиты лежит фагоцитоз, все остальное есть лишь аксессуары воспалительной реакции.

**Диагностика воспаления** - на видимых участках тканей оно проявляется вышеуказанными признаками: покраснение, повышение температуры, припухлось, боль и нарушение функции.

**Методы оценки** функциональной оценки фагоцитов:

а) определение функциональной активности лейкоцитов:

1. % фагоцитоза - это экстенсивный показатель % фагоцитирующих клеток на 100 потенциальных фагоцитов,

2. фагоцитарное число - это количество объектов фагоцитоза, захваченных этими 100 фагоцитами,

3. фагоцитарный индекс - или интенсивность поглощения - это количество захваченных объектов фагоцитоза, которое приходится на долю каждого фагоцитирующего лейкоцита,

4. суммарная интенсивность поглощения - это количество объектов фагоцитоза, захваченных фагоцитами, содержащимися в 1 мм3,

5. завершенность фагоцитоза,

6. конгоротовый индекс - скорость исчезновения из крови крупнодисперсной краски при внутривенном введении после повторного исследования венозной крови через 15-20 мин,

7. для оценки степени вакцинации определяют титр антител,

8. Исследуется клеточный состав экссудата,

9. Определение общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Зависимость воспалительной реакции от общего состояния - реактивности и резистентности, которые обеспечивают появление, развитие, течение и исход воспаления.

Воспаление может быть:

● нормэргическое - при хорошей реактивности у здоровых лиц,

● гиперэргическое (очень бурное) - при аллергии или у холериков,

● гипоэргическое - как положительная гипо- и анергия при иммунитете и отрицательная гипо- и анергия при низкой реактивности, голодании, истощении регуляторных систем (нервной и эндокринной).

**Лихорадка** (Лекция № XI).

1.Определение понятия лихорадка и гипертермия.

2.Патогенез клинических проявлений лихорадки.

3.Этиология лихорадки.

4.Патогенез лихорадочной реакции.

**Лихорадка** (febris, pyrexia) - типовое изменение терморегуляции высших гомойотермных животных и человека на воздействие пирогенных раздражителей,выражающееся перестройкой терморегуляторного гомеостаза организма на поддержание более высокого уровня теплосодержания и температуры тела.

В отличие от лихорадки - **гипертермия** (hyperthermia - перегревание) - состояние организма, характеризующееся нарушением теплового баланса и повышением теплосодержания организма.

Лихорадка и гипертермия -это типические патологические процессы,общим признаком которых является повышение температуры тела. Главным их отличием является то, что при лихорадке уровень температуры тела *не зависит от* температуры окружающей среды. При гипертермии имеется прямая зависимость.

По своему биологическому значению **лихорадка** - это защитно-приспособительная реакция, а гипертермия - это полом, нарушение терморегуляции, отсюда разный подход к ведению больных.

Принято выделять ядро организма и его оболочку. Ядро составляют мозг, грудная, брюшная и тазовая полости. В ядре организма температура жестко фиксирована в пределах 37 градусов - т.е. ядро **гомойотермно**. А температура оболочки зависит от температуры окружающей среды. Таким образом, оболочка - **пойкилотермна**.

Какие же механизмы так тонко регулируют теплопродукцию и теплоотдачу? Это осуществляет центр терморегуляции гипоталамуса. Он состоит из трех различных морфологических образований.

1. **термочуствительная** часть,

2. **термоустановочная** часть, определяет уровень температуры тела,

3. **два эфферентных** образования:

а) центр теплопродукции,

б) центр теплоотдачи.

**Стадии лихорадки:**

1) Stadium incrementi - стадия подъема температуры тела,

2) Stadium fastigii - стадия стояния высокой температуры,

3) Stadium decrementi - стадия снижения температуры и возврат ее к норме.

Клиническая характеристика стадий:

1-я стадия - повышение температуры - характеризуется **ознобом**, сопровождающимся ощущением холода. **Патогенез** **озноба** - происходит спазм сосудов кожи и понижение температуры кожи на 10-12 градусов (кроме подмышечной и паховой области). Это вызывает раздражение холодовых рецепторов (ощущение холода) и ответную реакцию на холод - мышечную дрожь. Субъективно все это воспринимается, как озноб. Подъем температуры тела может быть быстрым, а озноб очень сильным и наоборот, медленным, постепенным, с незначительным ознобом или даже без него.

Во второй стадии (**патогенез ощущения жара**) больной говорит, что он горит от жара. Это ощущение обусловлено расширением сосудов кожи при высокой температуре тела. По особенностям температурной кривой (высоты подъема) в зависимости от характера ее колебаний в течение суток различают следующие виды лихорадки:

1) **субфебрильную** - до 38 градусов,

2) **умеренную** - 38-39 градусов,

3) **высокую** - 39-40 градусов и

4) **чрезмерную** - **гиперпиретическую** (41 градус и выше). Во время лихорадки температура тела может доходить до 42 градусов. При превышении этой границы возникают глубокие нарушения функции ЦНС и может возникнуть угроза для жизни больного.

Степень повышения температуры при различных заболеваниях зависит:

1) от реактивности организма (например у холериков температура тела выше),

2) от введения возбуждающих ЦНС веществ: кофеин, фенамин (а наркоз и бромиды снижают реакцию),

3) от пирогенной активности микробов,

4) от интенсивности выработки эндогенных пирогенов, то определяется количеством лейкоцитов,

5) от функционального состояния центров терморегуляции и образования медиаторов.

Типы лихорадочных (температурных) кривых:

1) постоянная температурная кривая (febris continua) - колебания в пределах не более 1 градуса,

2) **ремиттирующая** - febris remittens - или послабляющая (колебания температуры в пределах 1,5 - 2 градусов),

3) **перемежающаяся** или **интермиттирующая** - febris intermittens- это правильное чередование нормальной температуры с периодами подъема,

4) **возвратная** - febris recurrens -5-7 дней лихорадка и 3-4 дня норма, т.е. промежутки между лихорадочным периодом и периодами нормы, как правило, не одинаковые.

5) **изнуряющая** или **гектическая** - febris hectica колебания температуры в течение суток доходят до 3-5 градусов (утром норма, вечером 40 градусов). При этом лихорадка может быть атипичной, когда утром температура выше, чем вечером.

**Патогенез** **3 стадии** (снижения температуры) проявляется клинически потоотделением. Потоотделение является основным видом отдачи тепла в период снижения температуры и возврата ее к норме. Температура тела может падать быстро (**критически**) и медленно (**литически**). Быстрое падение температуры может быть опасным, особенно у лиц пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда или имеющих кардиосклероз. Кризис может привести к коллапсу от острой сердечной недостаточности.

**Этиологические факторы лихорадки**. Они делятся на инфекционные и неинфекционные: это липополисахариды микробов, их экзо- и эндотоксины, вирусы, риккетсии, клетки чужеродного трансплантата, продукты распада собственных тканей, лимфокины, хемотаксины, комплекс аллерген-антитело, аллергены.

Лихорадка вызывается особыми веществами - **пирогенами**. Они по происхождению делятся на:

1. **Экзопирогены** (из эндотоксинов микробов - бактериальные).

2. **Эндопирогены** (клеточные).

Характеристика **экзопирогенов**: по химическому строению - это высокомолекулярные липополисахариды.

Установлено, что:

1) экзопирогены вызывают лихорадку опосредованно через образование **эндопирогенов**, поэтому лихорадка развивается через 45-60 минут и максимум ее через 3-4 часа,

2) не токсичны,

3) термоустойчивы (для разрушения надо автоклавировать в течение 1-2 часов при температуре 200 градусов),

4) не аллергенны,

5) не антигенны,

6) но несут на себе антигенную химическую специфичность - т.е. являются гаптенами. Для приобретения антигенных свойств они должны соединиться с белками клеток и тканей,

7) при ежедневном введении 5-6 раз к экзопирогенам возникает толерантность и лихорадка не развивается,

8) экзопирогены вызывают ряд защитных эффектов.

**Эндогенные пирогены**: их источником являются нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты крови - это лейкоцитарные пирогены или *интерлейкин-1*.

Свойства **лейкопирогенов**:

1) вырабатываются только живыми лейкоцитами, по строению - это белок типа альбумина,

2) неустойчивы к нагреванию - разрушаются при температуре, вызывающей коагуляцию белка (60-70 градусов),

3) температурная реакция на эндопироген развивается через 10-15 мин. Максимум подъема температуры после введения эндопирогена через 1-2 часа (экзопирогена 3-4).

Характеристика интерлейкина-1:

1) он вырабатывается в микро- и макрофагах, не вызывает толерантности, нетоксичен, действует на все основные регулирующие системы организма и прежде всего те, которые определяют реактивность и резистентность - нервную и эндокринную,

2) действует на клетки гипоталамуса и усиливает выработку CRF, которые запускают стресс-реакцию, мобилизуют энергетические ресурсы, развиваются гипергликемия, липемия.

Эндопирогены дают такой же биологический эффект, как и экзопирогены, повышая защитные свойства организма:

1) усиливают фагоцитоз,

2) усиливают выработку глюкокортикоидов,

3) усиливают регенерацию тканей, которая ведет к образованию нежных рубцов (применяется при повреждении ЦНС для предотвращения осложнений (эпилепсии, парезов, параличей),

4) усиливают дезинтоксикационную функцию печени,

5) улучшают процессы микроциркуляции - вот почему пирогены применяются при вялом течении заболеваний,при хронической язве желудка для ускорения заживления и рубцевания язв, при почечной гипертонии для улучшения процессов микроциркуляции в почках(в нефроне, клубочках) и уменьшения выработки ренина.

Лейкопироген вырабатывается при раздражении лейкоцитов:

1) при воспалении,

2) действии токсинов,

3) под влиянием шероховатости стенки сосудов, при контакте лейкоцитов с микробами даже в кровеносном русле,

4) при изменении pH в кислую сторону (ацидоз).

Характеристика лимфоцитарных и макрофагальных пирогенов. Макрофаги крови альвеол и брюшины в процессе фагоцитоза вырабатывают такое же вещество, как нейтрофилы - интерлейкин-1. Лимфоцитарный пироген вырабатывается сенсибилизированными лимфоцитами при аллергии при контакте с аллергеном.

**Патогенез лихорадочной реакции** (механизмы накопления тепла в организме). Измерение количества тепла в организме методом прямой калориметрии показало, что увеличение образования тепла не превышает 25 %. Лишь в стадии стояния температуры на высоких цифрах увеличение образования тепла достигает 40 %. Каковы же особенности теплообмена при лихорадке? Почему повышается температура тела?

Возможны 2 варианта:

1) уменьшение теплоотдачи,

2) усиление теплопродукции. Исследования влияния пирогенов показало, что организм сам активно формирует лихорадку. Подъем температуры в начальной стадии связан с уменьшением теплоотдачи - *это главное звено патогенеза*. Усиление теплопродукции помогает быстрее повысить температуру (быстрее разогреться).

**Цепь патогенеза лихорадки**:

1) внедрение экзогенных пирогенов в организм,

2) взаимодействие экзопирогенов с фагоцитами организма,

3) активация фагоцитов,

4) выделение активированными фагоцитами эндопирогенов - интерлейкина-1,

5) воздействие интерлейкин-1 на центр терморегуляции (в 1-ю очередь на термоустановочную точку),

6) повышение возбудимости холодочувствительных нейронов и снижение возбудимости теплочувствительных нейронов,

7) индукция усиленного синтеза простагландина Е2 в нервных клетках гипоталамуса и возбуждение симпатоадреналовых структур,

8) ограничение теплоотдачи (за счет спазма поверхностных сосудов) и повышение теплопродукции,

9) повышение температуры тела до нового уровня регулирования.

**Влияние на лихорадку** физической работы и температуры окружающей среды. Установлено, что: 1) физическая работа, 2) умеренное согревание или 3) умеренное охлаждение при лихорадке температуру тела не меняют. Увеличение теплообразования даже более чем на 200 % не меняет температуры. Т.е. при лихорадке механизмы терморегуляции находятся в активном состоянии, лихорадящий организм удерживает температуру на высоких цифрах, сохраняя температурный гомеостаз.

Доказательства прямого действия эндопирогенов на центры терморегуляции:

1) наркоз подавляет лихорадку,

2) введение возбуждающих средств - усиливает ее,

3) у больных с психическими заболеваниями в стадии возбуждения пирогены вызывают более высокую лихорадку, чем в состоянии депрессии,

4) после введения пирогенов возникает повышение биоэлектрической активности центров теплорегуляции на электроэнцефалограмме,

5) у истощенных, ослабленных людей, у стариков с пониженной реактивностью ЦНС лихорадочная реакция резко ослаблена,

6) применение жаропонижающих средств, которые оказывают специфическое тормозящее влияние на центры терморегуляции и вызывают понижение температуры тела. Вызывая расширение сосудов, они увеличивают теплоотдачу и за счет этого снижение температуры.

Состояние центров теплорегуляции находит отражение в характере температурной кривой:

● лихорадка **постоянного** **типа** свидетельствует об устойчивом - оптимальном возбуждения центра терморегуляции,

● **ремиттирующая** кривая свидетельствует о неустойчивости возбуждения центра терморегуляции,

● **интермиттирующая** лихорадка характерна для септического состояния.

● неблагоприятно протекает **гектическая** - она свидетельствует о том, что периоды возбуждения центра терморегуляции сменяются периодами запредельного торможения. Характер температурной кривой отражает состояние реактивности еще ряда центров: ДЦ и ВМЦ.

Вот почему эти кривые имеют **диагностическое и прогностическое значение**. Особенно неблагоприятным является извращенный характер лихорадки - что говорит о быстром истощения центра терморегуляции.

**Биологическое значение** лихорадки - в основном создание более высокого температурного фона для обменных процессов, что ведет к повышению уровня защитных реакций:

1) активирование ферментов,

2) усиление фагоцитоза.

Известно, что биохимические процессы протекают значительно быстрее при температуре 39 градусов, чем при 36. Это одна из приспособительных реакций организма.

**Гипертермия** (Лекция № XII).

1. Виды, причины и патогенез гипертермий.

2. Отличие лихорадки от гипертермий.

3. Тактика врача при повышении температуры тела.

4. Особенности перегревания у детей.

**Гипертермия** (hyperthermia) - типовой патологический процесс, характеризуется повышением температуры тела, уровень которой зависит от окружающей среды. В отличие от лихорадки это очень опасное состояние, т.к. оно сопровождается поломом механизмов терморегуляции. Гипертермия возникает при таких условиях, когда организм не успевает выделить избыточное количество тепла (это зависит от соотношения теплопродукции и теплоотдачи).

Величина теплоотдачи регулируется физиологическими механизмами, важнейшим из которых является **вазомоторная реакция**. Благодаря снижению тонуса сосудов кровоток в коже человека может возрости от 1 до 100 мл/мин на 100 см3. Через кисти рук может быть отведено до 60 % теплопродукции основного обмена, хотя их площадь равна 6 % общей поверхности.

Другим важнейшим механизмом является **потоотделение** - при интенсивной работе потовых желез выделяется до 1,5 л пота в час (на испарение 1 г воды тратится 0,58 ккал) и всего 870 ккал/час - достаточно для удержания нормальной температуры при тяжелой работе в условиях повышения температуры окружающей среды.

Третий - **испарение воды** со слизистых оболочек дыхательных путей.

Классификация гипертермий в зависимости от источника образования избытка тепла:

1) гипертермия экзогенного происхождения (физическая),

2) эндогенная гипертермия (токсическая),

3) гипертермия, возникающая в результате перераздражения симпатоадреналовых структур, что ведет к спазму сосудов и резкому уменьшению отдачи тепла при нормальной теплопродукции (т.н. бледная гипертермия).

**Экзогенная гипертермия** возникает при длительном и значительном повышении температуры окружающей среды (при работе в горячих цехах, в жарких странах и т.п.), при большом поступлении тепла из окружающей среды (особенно в условиях высокой влажности, что затрудняет потоотделение) - тепловой удар. Это физическая гипертермия при нормальной терморегуляции.

Перегревание возможно и в результате прямого воздействия солнечных лучей на голову - солнечный удар. По клинической и морфологической картине тепловой и солнечный удары настолько близки, что их не стоит разделять. Перегревание тела сопровождается усиленным потоотделением со значительной потерей организмом воды и солей, что ведет к сгущению крови, увеличению ее вязкости, затруднению кровообращение и кислородному голоданию. Ведущими звеньями патогенеза теплового удара является расстройства водно - электролитного баланса из-за нарушения потоотделения и деятельности гипоталамического центра терморегуляции.

Тепловой удар нередко сопровождается развитием коллапса. Нарушениям кровообращения способствует токсическое действие на миокард избытка в крови калия, освобождающегося из эритроцитов. При тепловом ударе страдают также регуляция дыхания и функция почек, различные виды обмена.

В ЦНС при тепловом ударе отмечают гиперемию и отек оболочек и ткани мозга, множественные кровоизлияния. Как правило, наблюдается полнокровие внутренних органов, мелкоточечные кровоизлияния под плевру, эпикард и перикард, в слизистую оболочку желудка, кишечника, нередко отек легких, дистрофические изменения в миокарде.

Тяжелая форма теплового удара развивается внезапно: изменения сознания от легкой степени до комы, судороги клонического и тонического характера, периодическое психомоторное возбуждение, часто бред, галлюцинации. Дыхание поверхностное, учащенное, неправильное. Пульс до 120- 140/мин малый, нитевидный, тоны сердца глухие. Кожа сухая, горячая или покрывается липким потом. Температура тела 41-42 градусов и выше. На ЭКГ признаки диффузного поражения миокарда. Наблюдается сгущение крови с нарастанием остаточного азота, мочевины и уменьшения хлоридов. Может быть гибель от паралича дыхания. Летальность до 20-30%.

Патогенетическая терапия - любое **простое охлаждение** - применение кондиционеров, в горячих цехах - различных щитов.

**Эндогенная** (токсическая) **гипертермия** возникает в результате резкого увеличения образования тепла в организме, когда он не в состоянии выделить этот избыток путем потоотделения и за счет других механизмов. Причиной является накопление в организме токсинов (дифтерийного, гноеродных микробов, в эксперименте - тироксина и a-динитрофенола), под влиянием которых выделяется большое количество макроэргических соединений (АДФ и АТФ), при распаде которых образуется и выделяется большое количества тепла. Если в норме энергия при окислении питательных веществ идет на образование тепла и синтез АТФ, то при токсической гипертермии энергия идет только на образование тепла.

Стадии экзогенной и эндогенной гипертермий и их клиническое проявление:

а) приспособительная стадия характеризуется тем, что температура тела еще не повышена за счет резкого увеличения теплоотдачи путем:

1. усиленного потоотделения,

2. тахикардии,

3. расширения сосудов кожи,

4. учащенного дыхания.

У пациента - головная боль, адинамия, тошнота, зрачки расширены. При оказании помощи симптомы гипертермии исчезают.

б) возбуждения - характеризуется еще большим ощущением **жара** и увеличением отдачи тепла, но этого недостаточно и температура повышается до 39-40 градусов. Развивается резкая адинамия, интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой, оглушенность, неуверенность в движения, периодически кратковременная потеря сознания. Пульс и дыхание учащены, кожа гиперемирована, влажная, потоотделение усилено. При лечении температура тела снижается и функции нормализуются.

в) параличи дыхательного и вазомоторного центров.

**Патогенетическая терапия** (поскольку жаропонижающие вещества при экзо- и эндогенной гипертермии не помогают, температуру тела снижают только охлаждением тела любым путем: проветривания комнаты, раздевание, грелки со льдом на конечности и печень, холодное полотенце на голову. Очень важно облегчить потоотделение.

Помощь пострадавшему: удалить его из зоны перегревания в место, закрытое от солнца и открытое для ветра, раздеть до пояса, смачивать холодной водой, на голову и шею пузырь со льдом или холодное полотенце. Ингаляция кислорода. Внутривенно или подкожно физиологический раствор, глюкозу, при необходимости - камфору, коффеин, строфантин, лобелин, капельные клизмы. При необходимости - аминазин, димедрол, противосудорожные, при показании - разгрузочная спиномозговая пункция.

**Бледная гипертермия** (гипертермия в результате патологического возбуждения центров терморегуляции) - т.е. гипертермический синдром. Причинами являются тяжелые инфекционные заболевания или введение в больших дозах веществ *адренэргического* действия, или веществ, вызывающих *резкое возбуждение симпатической Н.С*. Это ведет к возбуждению симпатических центров, спазму сосудов кожи и резкому уменьшению теплоотдачи и повышению температуры тела до 40 градусов и более. Причины гипертермического синдрома могут быть различными: функциональные нарушения или структурные повреждения гипоталамических *центров терморегуляции*, опухоли мозга, травмы мозга, кровоизлияния в мозг, инфекционные поражения, осложнения при наркозе в сочетании с миорелаксантами.

Наркоз и миорелаксанты усугубляют дефект мембран и увеличивают выброс в кровь клеточных ферментов. Это ведет к нарушению метаболизма в мышечной ткани, стимуляции актина и миозина, стойкому тоническому сокращению мышц, распаду АТФ в АДФ, увеличению в крови ионов K+ и Ca2+ - симпатоадреналовый кризис и возникает **симпатоадреналовая** гипертермия.

Температура тела может достигать 42-43 градусов и развиваются:

1) общая мышечная ригидность,

2) спазм периферических сосудов,

3) повышение артериального давления,

4) тахикардия,

5) учащение дыхания,

6) гипоксия,

7) чувство страха.

Развивается быстронарастающий метаболический ацидоз, гиперкалиемия, анурия, повышение в крови креатининфосфатазы, альдолазы, миоглобина.

**Патогенетическая терапия** состоит в торможении симпато-адреналовых механизмов, снижении теплопродукции и повышении теплоотдачи. Применяют: анальгин, ацетилсалициловую кислоту, которые избирательно понижают чувствительность гипоталамического центра терморегуляции и усиливают теплоотдачу через усиление потоотделения. Проводится нейро-вегетативная блокада - аминазин, дроперидол. Антигистаминные препараты: димедрол, дипразин. Ганглионарные средства: пентамин, гигроний. Физическое охлаждение, краниоцеребральная гипотермия. Смертность при этой гипертермии - до 70%.

**Отличие лихорадки от гипертермии**:

1) разные этиологические факторы,

2) разные проявления стадии подъема температуры - при лихорадке - озноб и умеренная стимуляция функций (на 1 градус увеличение пульса на 8-10 ударов в минуту и на 2-3 дыхательных движения), а при гипертермии резкое потоотделение, чувство жара, резкое учащение пульса и дыхания - на 10-15 дыхательных движений при повышении температуры тела на 1 градус),

3) при охлаждении тела при лихорадке температура не изменится, при гипертермии -снижается; при согревании температура при лихорадке не изменится и возрастет при гипертермии,

4) жаропонижающие снижают температуру при лихорадке и не влияют при гипертермии.

При лихорадке активируются процессы окислительного фосфолирования, растет синтез АТФ, ускоряются защитные реакции. При гипертермии происходит блокада синтеза АТФ и их распад, образуется очень много тепла.

**Тактика врача при повышении температуры тела**:

1) установить, что это: лихорадка или гипертермия. Если гипертермия - эктренно охлаждать, если лихорадка - нельзя шаблонно сразу же назначать жаропонижающие. Если лихорадка не сопровождается нарушением дыхания и кровообращения и по величине субфебрильная - или умеренная - то снижать ее не следует, т.к. она имеет защитное значение. Если же температура очень высокая и вызывает нарушение деятельности жизненноважных систем: центральной нервной системы - сильная головная боль, бессонница, бред, потеря сознания, температура 39 градусов и нарастает - *необходимо снизить жаропонижающими*.

Следует иметь в виду, что *инфекция часто представляет сочетание лихорадки и гипертермии*, в этом случае необходимо охлаждение без изменения температуры тела жаропонижающими. При высокой температуре, особенно при гнойных инфекциях, следует хорошо проветривать палату и облегчить состояние больных.

**Перегревание у детей.** В отличие от взрослых, новорожденные и дети до года склонны к перегреванию, что связано с особенностями их теплообмена и терморегуляции, которые постепенно совершенствуются. У новорожденных детей реакции химической терморегуляции достаточно развиты, реакции физической терморегуляции представлены слабо, лихорадка мало выражена и подъемы температуры чаще связаны с перегреванием.

Перегреванию организма у грудных детей способствует повышение температура воздуха и чрезмерное укутывание, у старших - длительное пребывание в жарком, душном помещении, на солнцепеке, длительное физическое напряжение.

Пребывание детей 6-7 лет в помещении с температурой воздуха 29-31 градусов и стен 27-28 в течение 6-8 часов вызывает повышение температуры тела до 37,1 - 37,6 градусов. Солнечное перегревание протекает с преобладанием первичных нарушений со стороны ЦНС, причем повышение температуры тела имеет важное, хотя и не первостепенное значение.

У грудных детей перегревание проявляется вялостью, резкой адинамией, нарушением сна, снижением аппетита, срыгиванием, в ряде случаев растройством пищеварения. При осмотре - гиперемия кожных покровов, потливость, учащение дыхания и частоты пульса, приглушение тонов сердца и снижение АД. У детей старшего возраста наблюдается головная боль, головокружение, общая слабость, сонливость, усталость, заторможенность, возможны рвота, судороги, кратковременная потеря сознания.

**Патофизиология водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия** (Лекция № XIII).

1) Патология водно-солевого обмена.

2) Отека, их виды, причины и патогенез.

3) Патофизиология кислотно-щелочного равновесия, классификация их нарушений.

4) Причины, характеристика и патогенез ацидозов и алкалозов.

Вода - основной компонент, обеспечивающий постоянство внутренней среды организма. У взрослого человека около 2/3 воды находится во внутриклеточном секторе и 1/3 - во внеклеточном. Внеклеточный сектор включает в себя **внутрисосудистую** (плазма крови), **интерстициальную** ("организованная" жидкость соединительной ткани) и **межклеточную** (секреты желез пищеварительного тракта, спиномозговая и другие) жидкости.

Обмен воды и солей между плазмой и внеклеточной средой происходит в капиллярах. Осмотическое давление в условиях нормального водно-солевого обмена существенного значения не имеет. Фильтрация осуществляется благодаря разнице гидростатического (35 мм рт.ст.) и онкотического (25 мм рт.ст.) давления в артериальном конце капилляра. В венозном конце капилляра гидростатическое давление 13 мм рт. ст. жидкость перемещается в венозную часть. Большая часть профильтрованной жидкости покидает интерстициальное пространство через лимфатические сосуды.

**Нарушения водно-электролитного равновесия (дисгидрии). Дисгидрии** делят на 2 группы: **дегидратацию** (обезвоживание) и **гипергидратацию** (задержку воды). В зависимости от преобладания нарушений в клеточном или внеклеточном пространстве выделяют **внутриклеточную** и **внеклеточную** дисгидрию. По концентрации электролитов в плазме различают дисгидрии гипертонические, изотонические и гипотонические.

**Гипертоническая дегидратация** связана с недостатком воды и избытком солей при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, рвоте, перегревании, гипервентиляции, несахарном мочеизнурении. Развивается дегидратация клеток, нарастают катаболические процессы и клеточный эксикоз. Появляются неврологические расстройства,повышается температура тела.

**Изотоническая дегидратация** возникает при одновременной утрате воды и электролитов при патологии желудочно-кишечного тракта (поносы, рвота), при обширных ожогах. Развиваются циркуляторные нарушения с падением давления крови вплоть до гиповолемического шока, появляются неврологические расстройства, сухость кожи и слизистых, мягкие глазные яблоки.

**Гипотоническая дегидратация** развивается из-за дефицита натрия в плазме (потери через почки, кожу, пищеварительный тракт). Высокое осмотическое давление внутри клетки способствует перемещению воды в клетку, вызывая ее гипергидратацию. Это перераспределение воды ведет к циркуляторным расстройствам - тахикардии, гипотензии, сухости слизистых, снижению тургора тканей.

**Гипертоническая гипергидратация** возникает при усиленной реабсорбции натрия с последующей задержкой воды в тканях, при введении больших количество электролитов, при сердечно-сосудистой недостаточности. Избыток натрия во внеклеточном пространстве сопровождается развитием отеков и появлением жидкости в полостях.

**Изотоническая гипергидратация** возникает при наводнении плазмы и внеклеточного пространства изотонической жидкостью, при этом внутриклеточный сектор остается нормальным - при сердечной недостаточности, токсикозах беременности. Отеки при изотонической гипергидратации появляются, когда в плазме крови начинает снижаться концентрация белка. Разведенная плазма из-за низкого онкотического давления не удерживается в сосудистом русле и переходит в интерстициальное пространство.

**Гипертоническая гипогидратация** возникает при наводнении внеклеточного пространства жидкостью с низким осмотическими давлением при длительной бессолевой диете, усиленном выведении натрия, недостаточности кровообращения, гиперпродукции антидиуретического гормона. В следствие снижения осмолярности плазмы вода переходит в клетки и развивается клеточная гипергидратация -"**водное отравление**" организма в выраженными неврологическими расстройствами, рвотой, судорогами, нарушением сознания вплоть до комы.

**Отеки** (oedemata) - задержка воды в организме в основном в межклеточном пространстве при избытке воды и задержке натрия. В патогенезе отеков имеет значение *повышение гидростатического* давления в сосудах, *уменьшение онкотического давления плазмы крови, повышение проницаемости сосудистой стенки и нарушение лимфооттока.*

В образовании отеков может быть задействовано сразу несколько механизмов.

**Сердечные** или **застойные** **отеки** связаны с затруднением оттока крови. В результате повышения венозного давления (гидростатический фактор) жидкость из сосудов более активно переходит в интерстициальное пространство, чему способствует повышенная проницаемость в связи с развитием гипоксии. С этим же механизмом связана повышенная проницаемость канальцев клубочков почек и ограниченная реабсорбция белка в них, усиливается выработка ренина, образование ангиотензина I и II, стимулируется выработка альдостерона, усиливается реабсорбция натрия, усиленно секретируется АДГ, возрастает реабсорбция воды в дистальных отделах почечных канальцев. Следствием этих процессов является увеличение массы циркулирующей крови,выше становится фильтрационное давление в сосудах - и вода вновь переходит в интерстициальный сектор.

**Почечные отеки** часто связаны со снижением клубочковой фильтрации(острый гломерулонефрит), повышается осмотическое давление плазмы. При нефротическом синдроме повышается проницаемость клубочков для белка, падает онкотическое давление плазмы и жидкость перемещается в интерстициальное пространство.

**Голодные (кахектические) отеки** развиваются при дефиците белка,особенно при хронических заболеваниях желудка и кишечника. Развивается гиповолемия и, как компенсаторная реакция, усиливается реабсорбция натрия и воды, что усугубляет отеки.

**Воспалительные** отеки связаны с повышением проницаемости сосудов, высоким осмотическим и онкотическим давлением в тканях.

**Кислотно-щелочное равновесие (КЩР)** - это относительное постоянство водородного показателя внутренней среды организма, обусловленное совместным действием буферных и некоторых физиологических систем. При изменении реакции среды меняются физико-химические характеристики коллоидов клеток и межклеточных структур - степень их дисперсности, гидрофильности, способности к адсорбции и т.д. В норме pH находится в пределах 7,37-7,44, а уровень 6,8- 7,8 не совместим с жизнью. Поддержание постоянства pH осуществляется с помощью комплекса **буферных систем** :

1. **Карбонатная** буферная система.

2. **Фосфатная** буферная система.

3. **Буферная система белков крови**, прежде всего Hb.

Наибольшая буферная емкость крови падает на гемоглобин (до75%). Буферные системы - самые быстрореагирующие, для восстановления pH им требуется до 30 сек.

Значительную роль в поддержании кислотно-щелочного баланса играют гомеостатические обменные процессы, проходящие в тканях, особенно почках, печени, мышцах. Органические кислоты окисляются с образованием либо летучих кислот, либо превращаются в некислые вещества. Неорганические кислоты могут быть нейтрализованы солями К, Na, аммиаком. Щелочи нейтрализуются главным образом молочной кислотой.

Нарушение КЩР возникают либо при длительном беспрерывном действии умеренных повреждающих факторов или кратковременном, но сильном действии. Кроме того, нарушение КЩР могут возникнуть при первичном повреждении того или иного звена гомеостатической системы, обеспечивающей его постоянство ( заболевание почек, легких).

Нарушение щелочно-кислотного равновесия делят на:

1) **ацидозы** (acidoses от лат. acidum кислота) - т.е. такое нарушение КЩР при котором либо возрастает количество органических и неорганических кислот, либо уменьшается количество оснований,

2) **алкалозы** (alcaloses от позднелат. alcali щёлочь) - увеличивается количество оснований или уменьшается количество кислот.

По степени компенсации все нарушения делят на компенсированные и некомпенсированные.

**Ацидозы** делятся на:

I) **метаболический** - возникает при накоплении промежуточных кислых продуктов обмена, таких как кетоновые тела. Концентрация кетоновых тел при патологии может возрастать в сотни раз. Часть кетоновых тел выделяется почками в виде солей Na+ и K+, что может привести к большим потерям щелочных ионов и к развитию некомпенсированного ацидоза.

Гипоксия и гиперH+иония вызывают повышение проницаемости сосудов со склонностью к развитию отеков. При резком увеличении проницаемости в почечных канальцах происходит угнетение фильтрации, развивается олигурия, недостаточное выведение калия, натрия, хлора и других электролитов, увеличение их концентрации в крови и межклеточной жидкости. Повышение осмотического давления, вызванное калием и другими низкомолекулярными веществами, вызывает обезвоживание клеток с глубоким нарушением окислительно-восстановительных процессов, прогрессирование ацидоза и тяжелую общую интоксикацию.

**Ацидоз при тяжелых поражениях** печени (цирроз, токсические дистрофии) при декомпенсации сердечной деятельности, при других формах кислородного голодания.

II) **негазовый выделительный ацидоз** возникает при уменьшении выделения нелетучих кислот и наблюдается при заболеваниях почек.

III) **газовый ацидоз** характеризуется накоплением угольной кислоты в крови при недостаточной функции внешнего дыхания или значительного количества CO2 во вдыхаемом воздухе, то есть во всех случаях гиперкапнии. Увеличение pCO2 в крови, независимо от причин, влечет за собой гемодинамические расстройства в виде спазма артериол. Повышение тонуса почечных артериол ведет к уменьшению кровоснабжения в почечных канальцах, стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению системного сосудистого тонуса. Это создает повышенное сопротивление работе сердца. В отличие от периферических сосудов сосуды мозга под влиянием увеличенного CO2 расширяются, что сопровождается увеличением образования спиномозговой жидкости и повышением внутричерепного давления.

Возможны и смешанные формы ацидозов.

Ацидоз усиливает парасимпатическое влияние, вызывая бронхоспазм, усиление секреции бронхиальных желез; появляются рвота, понос. Происходит нарушение функции ЦНС - головокружение, сонливость вплоть до полной потери сознания.

В клетках при ацидозе происходит увеличение поступления H+ в обмен на K+ и концентрация K+ в крови может служить признаком "биохимической травмы".

**Алкалозы** делятся на:

I) **негазовый** алкалоз возникает при приеме больших доз щелочных препаратов, при введении больших количеств бикарбоната, при потере организмом хлора - гипохлорический алкалоз, при дефиците К - гипокалиемический алкалоз, при рвоте, кишечных свищах, токсикозах беременности, при избытке стероидных гормонов, при заболеваниях почек.

Компенсаторные механизмы, развивающиеся при алкалозе, заключаются в основном в снижении возбудимости дыхательного центра из-за увеличения pH, а также в мобилизации почечных механизмов.Эффективность буферных систем крови при алкалозе выражена меньше, чем при ацидозе. Уменьшение минутного объема дыхания приводит к компенсаторному увеличению pCO2 в крови, что вызывает образование большого количества угольной кислоты, которая является источником Н+-ионов.

II) **газовый** алкалоз возникает вследствие гипервентиляции, возникающей при высотной болезни, истерии, поражении головного мозга (травма, опухоль), при гипертермии.

Симптомы алкалоза проявляются в ослаблении дыхательной функции, повышении нервно-мышечной возбудимости, что может привести к тетании. Это связано со снижением содержания Ca2+ в плазме, (подобно недостаточности паратгормона). Одновременно увеличиваются Cl- в плазме, уменьшается количество аммиака в моче (торможение аммониогенеза), сдвиги мочи в щелочную сторону (результат усиленного выведения бикарбонатов). Алкалоз повышает возбудимость В-адренорецепторов сердца, сосудов кишечника, бронхов, уменьшая одновременно парасимпатические эффекты. Это ведет к тахикардии, запорам, повышению давления крови и др. К патологическим эффектам газового алкалоза относится повышение тонуса сосудов головного мозга и сердца и уменьшение тонуса периферических сосудов, что приводит к гипотензии вплоть до коллапса.

Бывают и смешанные формы алкалоза. Могут возникнуть и комбинированные сочетанные нарушения кислотно-щелочного равновесия. Так при искусственной вентиляции при наркозе может возникнуть газовый алкалоз (усиленное выделение CO2) и метаболический ацидоз (нарушение диссоциации оксигемоглобина в т.ч. при алкалозе). Такие нарушения могут быть и при высотной болезни.

Таким образом, кислотно-щелочной гомеостаз (один из важнейших компонентов гомеостаза) достаточно долго может быть компенсирован, но при снижении защитных механизмов нарушение pH чаще всего приводят к необратимым изменениям.

Умеренные компенсированные ацидозы протекают без выраженных клинических симптомов и распознаются при определении pH крови и мочи. При углублении ацидоза одним из первых симптомов является усиленное дыхание. Некомпенсированный ацидоз характеризуется нарушениями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленного тем, что ацидоз уменьшает интенсивность импульсации альфа- и бета-адренорецепторов сердца, сосудов и кишечника, снижает функциональное и метаболическое действие катехоламинов. Ацидоз приводит к повышению катехоламинов в крови, что в начале дает усиление сердечной деятельности, учащение пульса, повышение АД и МОС, но затем активность адренорецепторов падает и, несмотря на высокое содержание катехоламинов, сердечная деятельность угнетается, АД падает, нарушается ритм сердца (экстрасистолы вплоть до желудочковой дефибриляции).

**Гипоксии** (Лекция № XIV).

1. Классификация и характеристика отдельных видов гипоксий.

2. Приспособительные и компенсаторные реакции при гипоксии.

3. Диагностика, терапия и профилактика гипоксий.

**Гипоксия** (hypoxia) - нарушение окислительных процессов в тканях, возникающее при недостаточном поступлении кислорода или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления (кислородная недостаточность, голодание).

В зависимости от этиологического фактора, темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма и т.д. проявление гипоксии может значительно варьировать. Возникающие в организме изменения представляют собой совокупность:

1) **непосредственных последствий** воздействия гипоксического фактора,

2) **вторично возникающих нарушений,**

3) развивающихся **компенсаторных** и **приспособительных** реакций. Эти явления находятся в тесной связи и не всегда подаются четкому разграничению.

**Классификация основных типов гипоксий** (1979):

1. гипоксическая

2. дыхательная

3. кровяная

4. циркуляторная

5. тканевая

6. гипербарическая

7. гипероксическая

8. гипоксия нагрузки

9. смешанная - сочетание различных видов гипоксий.

**Классификация гипоксий по тяжести**:

1) скрытая (выявляется только при нагрузке),

2) компенсированная - тканевой гипоксии в состоянии покоя нет за счет напряжения систем доставки кислорода,

3) выраженная - с явлениями декомпенсации (в покое - недостаточность кислорода в тканях),

4) некомпенсированная - выраженные нарушения обменных процессов с явлениями отравления,

5) терминальная - необратимая.

**Классификация по течению**: по темпу развития и продолжительности течения:

а) молниеносная - в течение нескольких десятков секунд,

б) острая - несколько минут или десятков минут (острая сердечная недостаточность),

в) подострая - несколько часов,

г) хроническая - недели, месяцы, годы.

**Гипоксическая гипоксия** - экзогенный тип развивается при уменьшении барометрического давления O2 (высотная и горная болезнь) или при снижении парциального давления O2 во вдыхаемом воздухе. При этом развивается **гипоксемия** (снижается pO2 в артериальной крови, насыщение гемоглобина (Hb) кислородом (O2) и общее содержание его в крови. Отрицательное влияние оказывает и **гипокапния**, развивающаяся в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких. Гипокапния приводит к ухудшению кровоснабжения мозга и сердца, алкалозу, нарушению баланса электролитов во внутренней среде организма и повышению потребления тканями O2.

**Дыхательный (легочный)** тип гипоксии возникает в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений, или при затруднении диффузии O2, нарушения проходимости дыхательных путей, либо расстройства центральной регуляции дыхания.

Уменьшается минутный объем вентиляции, снижается парциальное давление O2 в альвеолярном воздухе и напряжение O2 в крови и к гипоксии присоединяется гиперкапния.

**Кровяная гипоксия** (гемический тип) возникает как следствие уменьшения кислородной емкости крови при анемиях, гидремии и нарушении способности Hb связывать, транспортировать и отдавать тканям O2, при отравлении CO, при образовании метгемоглобина (MetHb) и некоторых аномалиях Hb. Для гемической гипоксии характерно сочетание нормального напряжения O2 в артериальной крови с пониженным его содержанием в тяжелых случаях до 4-5 об%. При образовании карбоксигемоглобин (COHb) и MetHb насыщение оставшегося Hb и диссоциация оксиHb в тканях могут быть затруднены и поэтому напряжение O2 в тканях и венозной крови оказывается значительно пониженным при одновременном уменьшении артерио-венозной разницы содержания кислорода.

**Циркуляторная гипоксия** (сердечно-сосудистый тип) возникает при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей при массивной кровопотере, обезвоживании организма, падении сердечно-сосудистой деятельности. Циркуляторная гипоксия **сосудистого** происхождения развивается при чрезмерном увеличении емкости сосудистого русла вследствие рефлекторных и центрогенных нарушений вазомоторной регуляции недостаточности *глюкокортикоидов*, при повышении вязкости крови и наличии других факторов, препятствующих нормальному продвижению крови через капиллярную сеть. Для газового состава крови характерно нормальное напряжение и содержание O2 в артериальной крови, снижение их в венозной и высокая артерио-венозная разница по O2.

**Тканевая гипоксия** (гистотоксическая) возникает вследствие нарушения способности тканей поглощать O2 из крови или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления из-за резкого уменьшения сопряжения окисления и фосфорилирования из-за угнетения биологического окисления различными ингибиторами, нарушения синтеза ферментов или повреждения мембранных структур клетки, например, отравление *цианидами*, тяжелыми металлами, барбитуратами. При этом напряжение, насыщение и содержание O2 в артериальной крови может до определенного момента быть нормальными, а в венозной крови значительно превышают нормальные величины. Уменьшение артерио-венозной разницы по O2 характерно для нарушения тканевого дыхания.

**Гипербарическая гипоксия** (при лечении кислородом под повышенным давлением). При этом устранение нормальной гипоксической активности периферических хеморецепторов ведет к снижению возбудимости ДЦ и угнетение легочной вентиляции. Это ведет к повышению артериального pCO2, вызывающего расширение кровеносных сосудов мозга. Гиперкапния ведет к увеличению минутного объема дыхания и гипервентиляции. В результате pCO2 в артериальной крови падает, сосуды мозга суживаются и pO2 в тканях мозга уменьшается. Начальное токсическое действие O2 на клетку связано с ингибицией дыхательных ферментов и с накоплением перекисей липидов, вызывающих повреждение клеточных структур (особенно SH ферментные группы), изменением метаболизма в цикле трикарбоновых кислот и нарушением синтеза высокоэнергетических фосфатных соединений и образованием свободных радикалов.

**Гипероксическая гипоксия** (в авиации, при кислородотерапии) - могут быть 2 формы кислородного отравления - легочная и судорожная. Патогенез **легочной** формы связывают с исчезновением "опорной" функции иннертного газа, токсическим действием O2 на эндотелий сосудов легких - повышением их проницаемости, вымыванием сурфактанта, спадением альвеол и развитием ателектаза и отека легких. **Судорожная** форма связана с резким возбуждением всех отделов ЦНС, особенно ствола мозга + нарушение тканевого дыхания.

**Смешанный тип гипоксии** - наблюдается весьма часто и представляет сочетание 2-х или более основных типов гипоксии. Часто гипоксический фактор сам по себе влияет на несколько звеньев физиологических систем транспорта и утилизации O2. Угарный газ активно вступает в связь с 2-х валентным железом Hb, в повышенных концентрациях оказывает непосредственное токсическое действие на клетки, ингибируя цитохромэнзимную систему; барбитураты подавляют окислительные процессы в тканях и одновременно угнетают ДЦ, вызывая гиповентиляцию.

**Изменения обмена веществ** раньше всего возникает со стороны углеводного и энергетического обмена. Во всех случаях гипоксии первичным сдвигом является дефицит *макроэргов*. Усиливается *гликолиз*, это приводит к *падению содержания гликогена, нарастанию пирувата и лактата*. Избыток молочной, пировиноградной и других органических кислот способствует развитию метаболического **ацидоза**. Возникает отрицательный азотистый баланс. В результате расстройств липидного обмена развивается **гиперкетонемия**.

Нарушается обмен электролитов и в первую очередь процессы активного перемещения и распределения ионов на биологических мембранах, возрастает количество внеклеточного калия.

Последовательность изменений в клетке: повышение проницаемости клеточной мембраны → нарушение ионного равновесия → набухание митохондрий → стимуляция гликолиза → уменьшение гликогена → подавление синтеза и усиление распада белков → деструкция митохондрий → эргастоплазмы, внутриклеточного сетчатого аппарата → жировая декомпозиция клетки разрушение мембран лизосом → выход гидролитических ферментов - **аутолиз и полный распад клетки**.

**Приспособительные и компенсаторные реакции.**

При воздействии факторов, вызывающих гипоксию, сразу же включаются реакции, направленные на сохранение *гомеостаза*. Различают реакции, направленные на приспособление к *относительно кратковременной острой* гипоксии (возникают немедленно) и реакции, обеспечивающие приспособление к менее выраженной, но длительно существующей или повторяющейся гипоксии.

**Реакции системы дыхания** на гипоксию - это увеличение альвеолярной вентиляции за счет углубления и учащения дыхательных экскурсий и мобилизации резервных альвеол. Увеличение вентиляции сопровождается усилением легочного кровотока. Компенсаторная гипервентиляция может вызвать **гипокапнию**, которая в свою очередь компенсируется обменом ионов между плазмой и эритроцитами, усиленным выведением бикарбонатов и основных фосфатов с мочой.

**Реакции системы** **кровообращения** выражаются учащением сердечных сокращений, увеличением массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, увеличения венозного притока, ударного и минутного ОС, скорости кровотока и перераспределения крови в пользу мозга и сердца. При адаптации к длительной гипоксии может происходить образование новых капилляров. В связи с гиперфункцией сердца и изменениями нейро-эндокринной регуляции может наступить гипертрофия миокарда, имеющая компенсаторно-приспособительный характер.

**Реакции системы крови** проявляются повышением кислородной емкости крови за счет усиленного вымывания эритроцитов из костного мозга и активации эритропоэза за счет усиленного образования эритропоэтических факторов. Большое значение имеют свойства Hb связывать почти нормальное количество O2 даже при значительном снижении парциального давления O2 в альвеолярном воздухе и в крови легочных капилляров. Вместе с тем Hb способен отдавать большее количество O2 даже при умеренном снижении pO2 в тканевой жидкости. Усилению диссоциации O2Hb способствует ацидоз.

**Тканевые приспособительные механизмы** - ограничение функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта O2, увеличение сопряженности окисления и фосфорилирования, усиление анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза. Увеличивается синтез глюкокортикоидов, которые стабилизируют мембраны лизосом, активируют ферментные системы дыхательной цепи. Увеличивается количество митохондрий на единицу массы клетки.

**Принципы диагностики.**

Диагностика основывается на признаках поражения головного мозга и динамике неврологических расстройств, данных исследования гемодинамики (АД, ЭКГ, сердечный выброс), газообмена, определения O2 во вдыхаемом воздухе, содержания газов в альвеолах, диффузии газов через мембрану альвеол; определение транспорта O2 с кровью; определение pO2 в крови и тканях, определение КЩР, буферных свойств крови, биохимических показателей (молочная и пировиноградная кислота, сахар и мочевина крови).

**Терапия и профилактика.**

В связи с тем, что в клинической практике обычно встречаются смешанные формы гипоксии, лечение ее должно быть комплексным, и связанным с причиной гипоксии в каждом конкретном случае.

Во всех случаях гипоксии - дыхательной, кровяной, циркуляторной универсальным приемом является **гипербарическая оксигенация**. Необходимо разорвать порочные круги при ишемиях, сердечной недостаточности. Так при давлении 3 атмосферы в плазме растворяется достаточное количество O2 (6 объемных %) даже без участия эритроцитов, в ряде случаев бывает необходимо добавить 3-7 % CO2 для стимуляции ДЦ, **расширения сосудов мозга и сердца**, предотвращения гипокапнии.

При циркуляторной гипоксии назначают сердечные и гипертензионные средства, переливание крови.

При гемическом типе:

● переливают кровь или эритромассу, стимулируют гемопоэз, применяют искусственные переносчики O2 - субстраты *перфоуглеводов* (*перфторан* - "голубая кровь"),

● удаление продуктов метаболизма - гемосорбция, плазмофорез,

● борьба с осмотическим отеком - растворы с осмотическими веществами,

● при ишемии - антиоксиданты, стабилизаторы мембран, стероидные гормоны,

● введение субстратов, заменяющих функцию цитохромов - метиленовая синь, витамин С,

● повышение энергетического снабжения тканей - *глюкоза*.