

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
И.П.ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

ЧАСТЬ I

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Рязань, 2018

УДК 616-092 (075.8)

ББК 52.52

К-39

Под ред. проф. Ю.Ю. Бяловского, проф. В.В. Давыдова

**Рецензенты: д.м.н., проф. М.М. Лапкин,
д.м.н., проф. О.М. Урясьев**

Авторы-составители: Ю.Ю. Бяловский, В.В. Давыдов,
Ф.И. Комаров, Г.В. Порядин, В.А. Черешнев, С.А. Шустова,
В.Н. Цыган

К-39 Курс лекций по патофизиологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов: в 4-х ч. / Ю.Ю. Бяловский [и др.]; под ред. Ю.Ю. Бяловского, В.В. Давыдова – Рязань, 2018. – Ч. 1. – 261 с.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов 2-3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов медицинских вузов. Составление пособия проводилось с учетом актуализированных ФГОС ВО для укрупненных групп специальностей «Клиническая медицина», «Наука о здоровье и профилактическая медицина», «Фармация». В пособие вошли тематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля.

Табл. 7. Рис. 19.

© Авторы, 2018
©ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (<i>Бяловский Ю.Ю., Давыдов В.В.</i>)	4
Часть 1. ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ	6
<i>Раздел 1. Общая нозология</i>	6
Лекция 1. Введение в предмет «патофизиология» (<i>Порядин Г.В., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.</i>)	6
Лекция 2. Общие этиология, патогенез, саногенез (<i>Черешнев В.А., Порядин Г.В., Давыдов В.В.</i>)	27
Лекция 3. Роль реактивности и резистентности организма в развитии патологии (<i>Порядин Г.В., Давыдов В.В.</i>)	55
Лекция 4. Роль возраста в развитии патологии (<i>Порядин Г.В., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.</i>)	78
Лекция 5. Биоритмы и их роль в развитии патологии (<i>Комаров Ф.И., Давыдов В.В.</i>)	109
Лекция 6. Роль наследственности и конституции в развитии патологии (<i>Порядин Г.В., Давыдов В.В., Шустова С.А.</i>)	125
Лекция 7. Болезнетворное влияние факторов внешней среды на организм человека (<i>Черешнев В.А., Давыдов В.В., Цыган В.Н.</i>)	164
Лекция 8. Повреждение и гибель клетки (<i>Порядин Г.В., Давыдов В.В., Цыган В.Н.</i>)	207

**75-летию со дня образования кафедры патофизиологии
Рязанского государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова посвящается**



ПРЕДИСЛОВИЕ

Материал учебного пособия составлен в соответствии с программой по патофизиологии для студентов медицинских вузов России и с учетом многолетнего опыта ее преподавания в Рязанском государственном медицинском университете. За прошедшие 75 лет со дня создания кафедры патофизиологии, лекционный курс для студентов читался замечательной плеядой педагогов-ученых, таких как профессора Л.Н. Карлик (основатель кафедры), В.А. Алексеев, А.Д. Павлов; доценты О.А. Налетова, В.И. Колобаев, В.И. Глобин. Их творческое наследие составило основу, костяк того лекционного курса, что ныне читается студентам, и органически вошло в настоящее учебное пособие.

Предлагаемый читателю курс лекций – попытка дать студентам систематизированное изложение основных разделов патофизиологии. Составление пособия проводилось с учетом актуализированных ФГОС ВО для укрупненных групп специальностей Клиническая медицина, Науки о здоровье и профилактическая медицина, Фармация. В пособие вошли тематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля. В качестве авторов лекций выступили не только преподаватели кафедры патофизиологии Рязанского государственного медицинского университета, но и преподаватели и ученые ведущих образовательных и научных центров Российской Федерации.

В разделе «Общая нозология» (Ч. 1) дается анализ таких основополагающих понятий как здоровье, болезнь, предболезнь и др., рассматриваются вопросы патофизиологии клетки, роль реактивности, наследственности в патологии и пр.

В разделе «Патофизиология типовых патологических процессов»

(Ч. 2) отражены известные на сегодняшний день механизмы развития воспаления, лихорадки, иммунопатологических процессов, опухолевого роста, нарушения обменных процессов, что должно способствовать пониманию сущности наблюдаемых в клинике болезней. Эти сведения могут послужить той базой, которая даст возможность врачу прогнозировать течение различных заболеваний и тем самым оптимизировать проводимое лечение.

Наконец, в разделе «Патофизиология органов и систем» (Ч. 3 и Ч. 4) приводятся основные механизмы возможного развития соответствующей патологии, намечаются принципы диагностики и патогенетической терапии.

Мы будем благодарны всем преподавателям за критические замечания и пожелания.

Заведующий кафедрой патофизиологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, профессор Ю.Ю. БЯЛОВСКИЙ

Профессор кафедры патофизиологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, профессор В.В. ДАВЫДОВ

ЧАСТЬ 1

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Раздел 1. Общая нозология

ЛЕКЦИЯ 1

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

1. ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДМЕТ «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

1.1. Термины, цель, задачи и разделы дисциплины «патофизиология»

Термин «Патофизиология» происходит от двух слов: патология и физиология, которые в свою очередь происходят от трех греческих терминов: *pathos* – страдание, расстройство, *physis* – базис, сущность, *logos* – учение. Термин патофизиология дословно означает учение о сущности различных возникающих в организме расстройств (нарушений).

Впервые термин «патология» был предложен знаменитым греческим физиологом Аристотелем. Понятия физиология и патология ввел в медицину великий французский врач и мыслитель Жан Фернэль (Jean Fernel, 1497-1558), который написал первый учебник по патологии. Первый трактат о медицинской патологии издал в 1758 г. Х. Гаубий (H. Naubius).

В 1791 г. выдающийся немецкий врач и ученый А.Ф. Хеккер (A.F. Hecker, 1763-1811) из общей патологии выделил патологическую физиологию и написал первое руководство по патологической физиологии (*Physiologia Pathologica*). В 1819 г. французский врач и ученый Л. Гэлло (L. Galliot) издал медицинский учебник «Общая патология и патологическая физиология». В России основателями патологической физиологии являлись три выдающихся ученых: В.В. Пашутин (1845-1901), А.Ф. Фохт (1848-1930), В.В. Подвысоцкий (1857-1913), создавшие знаменитые научные школы патофизиологов. Согласно рекомендациям I Международного Конгресса по патофизиологии, который состоялся в Москве в 1990 г., преподаваемая в СССР дисциплина «патологическая физиология» была заменена на

«патофизиологию».

Термин патофизиология рассматривается как наука и как учебный предмет.

Патофизиология как наука – учение о закономерностях жизнедеятельности больного организма, и точные учения о закономерностях развития (возникновения, течения и исхода), главным образом, функциональных, а также метаболических и морфологических изменений при разных формах расстройств, возникающих на различных уровнях организации организма (молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном, популяционном), а также изучающая принципы профилактики и лечения разнообразных видов патологии.

Патофизиология как учебный предмет – фундаментальная интегрирующая медицинская учебная дисциплина, основанная на фактических материалах и теоретических положениях различных *медицинских* (патологической анатомии, иммунопатологии, терапии, хирургии, неврологии, психиатрии и др.), *биологических* (общей биологии, генетики, цитологии, гистологии, анатомии, физиологии, химии, биохимии, иммунологии и др.), *гуманитарных* (философии, социологии и др.), *физико-математических* и других дисциплин, тесно с ними связанная и изучающая общие и наиболее выраженные закономерности развития нарушений взаимосвязанных структурных, метаболических и физиологических процессов на различных уровнях организации организма, а также принципы профилактики и лечения этих расстройств.

Патофизиология как учебная дисциплина состоит из трех разделов:

1. *Общая патофизиология*, включающая общую нозологию и типовые патологические процессы.
2. *Частная патофизиология*, включающая типовые формы нарушений отдельных жизненно важных органов и систем органов у экспериментальных животных.
3. *Клиническая патофизиология*, изучающая основные закономерности развития ведущих клинических форм патологии у больных людей с помощью безвредных для них методов исследования (физиологических, биохимических, ультразвуковых, иммунологических, компьютерной томографии и др.)

Понятия «синдром», «симптом», «болезнь» являются нозологи-

ческими, абстрактно-теоретическими. Понятия «признак», «симптомокомплекс», «картина болезни» являются клиническими, конкретными.

Целью различных медицинских дисциплин является изучение конкретных заболеваний и симптомокомплексов, а также разработка конкретных путей, методов и средств их профилактики и лечения. Конечная цель у всех медицинских дисциплин, как у патофизиологии одна – помочь больному уменьшить или устранить его страдания или расстройства.

Целью патофизиологии является изучение основных закономерностей развития, а также принципов профилактики и лечения основных видов патологии: патологических реакций, патологических процессов, патологических состояний, предпатологии, предболезни, синдромов и болезни.

Основными задачами общей патофизиологии являются понимание и изучение, во-первых, основных вопросов общей нозологии: понятие и сущность болезни, общей этиологии, общего патогенеза, общего лезогенеза, общего саногенеза, роли наследственности, конституции, реактивности и резистентности организма в развитии различных болезней и других форм патологии, а также учения о повреждении клеток; во-вторых, основных закономерностей развития ведущих типовых патологических процессов.

1.2. Основные патофизиологические понятия

Общая нозология (происходит от греч. *nosos* – болезнь и *logos* – учение, т.е. *общее учение о болезни*) включает:

- *основные понятия и категории патологии* (здоровье, предпатология, предболезнь, болезнь), их сущность;
- *классификацию и номенклатуру болезней*;
- *некоторые социальные вопросы патофизиологии*;
- *общую этиологию* (виды и свойства патогенных факторов и условий, их роль в возникновении болезней и других форм патологии; принципы этиотропной профилактики и лечения различных видов расстройств в организме);
- *общий патогенез* (общие механизмы возникновения, течения и исхода болезней и других видов патологии; принципы патогенетического лечения);

- *общий лезогенез* (происхождение и развитие активных и пассивных патологических реакций и их роль в формировании болезней и других видов патологии)
- *общий саногенез* (общие механизмы как устойчивости организма к действию патогенных факторов; так и выздоровления больного организма; принципы саногенетического лечения болезни и других форм патологии);
- *понятия, виды и сущность* наследственности, конституции, реактивности и резистентности организма и их роль в развитии болезней и других видов патологии;
- *учение* о повреждении клеток и тканей.

Типовые патологические процессы – это эволюционно сформированные процессы, имеющие сходные проявления и механизмы развития, вызываемые разнообразными причинами и существенно не зависящие как от локализации повреждения, так и вида организма. К типовым патологическим процессам относят местные нарушения кровообращения, воспаление, ответ острой фазы, опухоль, гипоксию и многие другие.

Типовые нарушения жизненно важных органов (сердца, печени, почек и др.), **исполнительных физиологических систем** (дыхания, крови, кровообращения пищеварения и др.) и **регуляторных** (иммунной, эндокринной, нервной) **систем организма**.

1.3. Объекты предмета «Патофизиология» и их характеристика

Объектами предмета «патофизиология» являются патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние, предпатология, предболезнь, болезнь и здоровье.

Патологическая реакция – это краткосрочная, биологически нецелесообразная реакция какого-либо уровня организации живой структуры [субклеточного, клеточного, тканевого, органного, системного (физиологического и функционального), целостного организма], неадекватная силе, длительности действия и характеру как физиологического, так и патологического раздражителя.

Эта реакция выходит за пределы колебаний, свойственных для данной реакции в условиях нормальной деятельности организма. Патологической реакцией может стать чрезмерное повышение, снижение или извращение сосудистого, зрачкового, сердечного и других

рефлексов на обычный раздражитель (вследствие изменения чувствительности, метаболических процессов и функций рецепторов, нейронов, центра). Например, в условиях действия яркого света зрачки глаз либо суживаются слабо, либо не изменяют своего размера, либо даже расширяются; извращения вкуса (больной отказывается от обычной, естественной пищи, но съедает штукатурку, бумагу, фекалии и т.д.).

Патологические реакции ослабляют адаптацию и резистентность организма в целом или его составляющих частей, т.е. являются по сути своей дезадаптирующими и биологически нецелесообразными.

***Патологический процесс** представляет собой возникающий в ответ на действие различных патологических факторов комплекс патологических и защитно-компенсаторно-приспособительных реакций при той или иной патологии (болезни).*

Патологический процесс может быть представлен следующим образом: а) *защитные реакции* предохраняют организм от действия повреждающих факторов; б) *компенсаторные реакции* замещают сниженные или утраченные функции; в) *приспособительные реакции* способствуют адаптации организма к новым условиям его существования.

Патологический процесс развивается, как правило, относительно быстро, но может протекать и в течение длительного времени. *Примерами патологических процессов являются:* расстройства местного кровообращения, воспаление, кровотечение, коллапс, шок, интоксикация, пищевое голодание, гипоксия и др.

***Патологическое состояние** – обычно очень медленно развивающийся патологический процесс.* Его можно рассматривать и как следствие различных патологических процессов (послеоперационный рубец, рубец в коже после глубокого ожога и др.). Патологическое состояние отличается от патологического процесса не только стабильностью и медлительностью течения, но и слабо выраженными (иногда вплоть до отсутствия) защитно-компенсаторно-приспособительными реакциями.

Примерами патологических состояний являются: мозоли, соединительнотканые рубцы, состояния после ампутации части или целой конечности и др.

***Предпатология** – состояние организма, для которого, в силу сложившихся неблагоприятных внешних и /или внутренних условий, характерно, во-первых, некоторое ослабление адаптивно-*

компенсаторных механизмов, во-вторых, снижение порога резистентности организма к различным неблагоприятным воздействиям, способных приводить к развитию патологических процессов.

Выяснение состояния предпатологии крайне важно для своевременной разработки соответствующих эффективных как социальных, так и медицинских мероприятий и средств по предупреждению возможности развития тех или иных видов патологии (предболезни и даже болезни).

***Предболезнь, или преморбидное состояние,** – состояние организма на грани здоровья и болезни, которое может либо перейти в выраженную форму какой-либо болезни, либо через некоторое время закончиться нормализацией функций организма.*

Предболезнь можно рассматривать также как состояние организма, которое в ответ на действие разных патогенных (для определенного организма) факторов характеризуется развитием неспецифических патологических изменений (повреждений) тех или иных структур каких-либо систем. Последние возникают в силу недостаточной активизации как адаптивных, так и компенсаторных реакций и механизмов, и обычно выявляемых до возникновения нарушений социальных функций человека. Проявляется наличием в организме патологического процесса.

При предболезни на фоне в целом сохраненного здоровья организма, как правило, выявляются изменения его реактивности (повышение или снижение чувствительности к холоду, физическим нагрузкам, свету, лекарствам и т.д.) и резистентности (некоторое ослабление активизации защитных, компенсаторных, приспособительных и саногенетических механизмов, ответственных за обеспечение гомеостаза).

Своевременное выявление состояния предболезни позволяет ограничить генерализацию патологических изменений в частично поврежденном организме, оптимизировать (адаптивные и компенсаторные) реакции и механизмы, т.е. предупредить, замедлить или существенно ослабить развитие болезни.

Болезнь (от лат. *morbus*) – главное понятие нозологии и патологии. Данный термин используют в двояком смысле: в узком – для обозначения отдельных конкретных заболеваний (нозологических единиц); в широком – в качестве категории, обозначающей определенное биологическое явление и особую форму жизнедеятельности

организма.

Разные ученые (клиницисты, патологи, патофизиологи, философы) давали самые различные определения понятия «болезнь»:

- жизнь, стесненная в своей свободе (К. Маркс);
- нарушение нормальной жизни человека условиями его существования в среде обитания (А.А. Остроумов);
- нарушение нормальной жизнедеятельности организма при воздействии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности (Н.Н. Зайко);
- нарушение равновесия организма с внешней средой или реакция организма на отрицательно действующие на него влияния внешней среды (С.П. Боткин);
- отклонение от нормы, как результат повреждения клеток (Р. Вирхов);
- нарушение оптимального как функционирования составных частей тела, так и равновесия, гармонии между теми или иными составными частями тела (К. Бернар, А.В. Репрев, В.В. Подвысоцкий, А.А. Богомолец);
- жизнь поврежденного организма при участии процессов компенсации нарушенных функций, сопровождающаяся снижением трудоспособности организма и являющаяся качественно новым процессом (А.Д. Адо);
- качественно новый процесс жизнедеятельности, возникающий в результате воздействия на организм чрезвычайного раздражителя, характеризующийся, с одной стороны, нарушением функций отдельных звеньев нервно-регуляторного аппарата, а с другой – рефлексорным включением защитно-приспособительных механизмов, направленных на выздоровление (С.М. Павленко);
- сложная реакция организма на действие болезнетворного агента, качественно новый процесс, возникающий в результате расстройства взаимоотношения организма с окружающей средой и характеризующийся нарушением его функций и приспособляемости, ограничением работоспособности и социально полезной деятельности (Д.Е. Альперн);
- особый вид страдания, вызванный поражением организма, и отдельных его систем различными повреждающими факторами, характеризующийся нарушением системы регуляции и адаптации и снижением трудоспособности (ВОЗ).

Подытоживая изложенные выше известные в научной литературе взгляды, можно заключить: *«Болезнь – возникающие в ответ на действие патогенных факторов нарушения нормальной жизнедеятельности, работоспособности, социально полезной деятельности, продолжительности жизни организма и его способности оптимально адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней сред, несмотря на одновременную активизацию защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов».*

Болезнь следует рассматривать как качественно новую форму жизнедеятельности организма, возникающую в ответ на действие чрезвычайного раздражителя и характеризующуюся расстройствами его взаимодействия с окружающей средой, вследствие нарушений определенных структур, метаболических и физиологических процессов и механизмов их регуляции, а также сопровождающуюся снижением приспособляемости, работоспособности и социально полезной деятельности. Именно социальный (а не биологический, физический и химический) аспект существенно отличает болезни людей от болезней различных животных. Более того, роль неблагоприятных социальных факторов (особенностей жизнедеятельности людей, их труда, быта, общения друг с другом) быстро возрастает в современном обществе.

Это приводит в большинстве стран мира к росту заболеваний сердечно-сосудистой (различные формы ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и др.), дыхательной (бронхиальная астма, пневмония и др.), пищеварительной (воспаление и язвообразование слизистых оболочек), иммунной (аллергия, иммунодефициты), эндокринной (различные виды эндокринопатии), нервной (неврозы, психозы и др.) и других систем.

Таким образом, болезнь всегда сопровождается качественными и количественными, специфическими и неспецифическими, патологическими и защитно-компенсаторно-приспособительными, общими и местными, структурными, метаболическими и функциональными изменениями.

Болезнь – одна из важнейших форм жизни организма, осуществляющейся в новых (измененных) условиях. В биологическом плане болезнь является формой приспособления организма к изменившимся условиям жизни. При болезни в организме постоянно происходит борьба двух противоположных тенденций: повреждения (поломок),

нарушающие гомеостаз, и компенсации, приспособления, восстанавливающих нарушенный гомеостаз.

В эволюции различных взглядов на болезнь имеется много противоречивых суждений (представлений). Последние определяются: 1) методологическими (материалистическими: механистическими или диалектическими; либо идеалистическими: субъективными или объективными подходами; 2) взглядами на причину (этиологию), сущность (патогенез), классификацию и лечение болезни; 3) взглядами на понятие болезни, рассматриваемое либо с общих (общепатологических, общебиологических, социальных, философских), либо с частных позиций (точки зрения различных специалистов, как клиницистов, так и теоретиков); 4) подходами и возможностями изучения того или иного уровня организации больного организма (молекулярного, субклеточного, клеточного, тканевого, органного, системного, организменного).

Различия между болезнями определяются многими моментами, среди которых наибольшее значение имеют: 1) специфические (качественно новые) изменения, обусловленные действием патогенного фактора; 2) разнообразные, в том числе стандартные (неспецифические) количественные, временные и пространственные изменения; 3) преимущественная локализация повреждений; 4) интенсивность и характер повреждения.

Современное представление о болезни

Оно предполагает комплексный учет следующих основных положений, согласно которым болезнь рассматривается как:

- определенная форма жизненного процесса, жизнедеятельности организма;
- внутренне противоречивый процесс;
- качественно новый процесс (болезнь характеризуется не только и не столько количественными, сколько качественными изменениями);
- динамический (в динамике развивающийся) процесс, при котором надо учитывать эволюцию развития болезни;
- причинно обусловленный процесс, предполагающий учет материальной причины болезни (этиологического фактора и объективных неблагоприятных внешних и внутренних условий);
- взаимодействие этиологического фактора с организмом, приво-

дящее к неадекватности, во-первых, действия на организм этиологического фактора и условий: *количественной* (избыточное или недостаточное действие на организм), *качественной* (действие фактора, к которому в процессе эволюции у организма не выработались защитно-приспособительные механизмы), *временной* (обычное в количественном и качественном отношениях действие, но оказывающее влияние необычно долго или в необычном ритме); во-вторых, *ответа (реакции)* организма, зависящего от особенностей реактивности и резистентности тканей, органов, систем, организма в целом, в том числе их аномальной саморегуляции;

- нарушение связи организма с внешней средой, приводящее к расстройствам динамического постоянства внутренней среды, жизнедеятельности организма, его защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов;
- обязательное развитие в организме таких взаимосвязанных изменений общих и местных; морфологических (структурных), метаболических и функциональных; специфических и неспецифических; приспособительных (истинно приспособительных или адаптивных, компенсаторных и защитных) и разрушительных (патологических).

Для оценки возникновения болезни необходимо также учитывать, во-первых, объективные и субъективные нарушения состояния организма (среди них ведущее значение имеют объективные); во-вторых, роль социальных факторов; в-третьих, использование современных (адекватных целям и задачам исследований) информативных методических приемов и критериев.

Здоровье (от лат. *sanitas*) является другой, наиболее важной, формой жизни человека, которая в процессе жизни может неоднократно сменяться той или иной болезнью. Для правильной оценки понятия и сущности болезни важно знать, что такое здоровье, здоровая жизнь.

Разные ученые под здоровьем понимают:

- жизнь физически и духовно свободного человека (К. Маркс);
- динамическое равновесие организма и внешней среды (И.П. Павлов);
- норма, нормальная жизнь или существование организма, допус-

кающее наиболее полное участие в общественной и трудовой деятельности (А.Д. Адо и др.);

- биологическая полноценность трудоспособного индивидуума (О.С. Глозман);
- высокоустойчивое состояние саногенетических механизмов человека как биологического и социального существа (С.М. Павленко);
- стойкая жизнь трудоспособного человека, приспособленного к изменениям окружающей среды (И.Р. Петров);
- гармонически развитое физическое, психическое и нравственное состояние человека, а не только отсутствие болезни и инвалидности (Б.В. Петровский);
- состояние оптимального функционирования целостного организма, который адаптирован к внешней среде, коадаптирован (т.е. системы и элементы систем организма адаптированы друг к другу), конкурентоспособен и обладает эволюционной перспективностью (В.П. Петленко и А.А. Корольков);
- состояние полного физического, духовного и социального благополучия человека, допускающее наиболее полноценное его участие в различных видах общественной и трудовой деятельности, а не только отсутствие болезней и физических дефектов (ВОЗ).

Таким образом, для здоровых людей наиболее характерны:

1) динамическое равновесие (устойчивая неравновесность) организма и внешней среды; 2) способность целостного организма оптимально адаптироваться и функционировать; 3) сохранение полного физического, духовного и социального благополучия; 4) полноценное участие в трудовой и общественной деятельности.

Кроме термина «**здоровье**», существует также понятие «**норма здоровья**». Под этим термином понимают форму оптимальной жизнедеятельности человека, обеспечивающей максимальную его способность адаптироваться (приспосабливаться) к постоянно меняющимся условиям биологической и социальной жизни.

Можно утверждать, что только здоровый организм с участием регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной, гуморальной, наследственной) и исполнительных систем способен поддерживать на оптимальном уровне гомеостаз (гомеокинез), приспособляемость, резистентность, работоспособность, социальную и биологическую активность и обеспечивать максимальную продолжительность жизни.

На состояние здоровья, как и болезни, существенное влияние оказывают внешние и внутренние условия, образ жизни человека, состояние наследственности, конституции, реактивности и резистентности организма и популяции, экологической среды, а также развитость и эффективность системы здравоохранения страны проживания.

Кроме перечисленных форм жизни и патологии к объектам патофизиологии относится также *норма*.

Существуют следующие различные понятия этого термина:

- 1) *норма* – интервал оптимального функционирования живой системы, в том числе организма человека;
- 2) *норма* – состояние организма, при котором его структура, метаболические процессы и функции не нарушены;
- 3) *норма* – среднестатистическая величина различных показателей жизнедеятельности организма, характеризующая какую-либо массовую совокупность случайных событий, явлений, процессов.

Норма (в физиологии и медицине) – условное обозначение равновесия или оптимальной жизнедеятельности организма и его структурных, метаболических и функциональных составляющих, обеспечивающих максимальную их способность адаптироваться к реальным (постоянно изменяющимся) условиям внешней и внутренней среды.

1.4. Основные методы патофизиологии

К основным методам патофизиологии относят: 1) экспериментальный, 2) клинических наблюдений, 3) сравнительно-патологический (эволюционный), 4) физического моделирования, 5) математического моделирования, 6) теоретического анализа.

Экспериментальный метод (эксперимент) очень важен в оценке развития и изучения определенной патологии. Он позволяет моделировать (воспроизводить) разнообразные болезни, патологические состояния, процессы, реакции на различных видах животных и в разных условиях внешней и внутренней среды.

Моделирование болезней и их составляющих осуществляют с использованием различных методов (культуры тканей и изолированных органов; выключения и пересадки органов, острого и хронического эксперимента, проводимых на животных различного вида, пола, воз-

раста и состояния и т.д.) и разнообразных методик (физиологических, в том числе гематологических, электрофизиологических и др.; биохимических, морфологических, в том числе электронно-микроскопических, гистохимических и др.; изотопных; иммунологических и др.).

Достоинствами экспериментального метода являются возможности:

- изучения в динамике возникновения, течения и исхода болезни (с начала действия патогенного фактора на организм в стандартных условиях вплоть до гибели последнего);
- раскладывать болезни и патологические процессы на их составляющие;
- объективно и детально сравнивать деятельность целостного больного организма и его составляющих с соответствующим контролем (в том числе со здоровым организмом);
- уточнять удельный вес и последовательность возникновения причинно-следственных связей при различных болезнях и патологических процессах;
- осуществлять такие воздействия на животных, которые невозможно производить на человеке;
- изучать в динамике эффекты и механизмы действия различных повреждающих факторов и лечебно-профилактических средств;
- объективно изучать этиологию, патогенез и проявления различных заболеваний, патологических состояний, процессов и реакций;
- выявлять общепатологические (медицинские) и общебиологические закономерности развертывания болезни и экстраполировать (переносить) их на человека.

Недостатками экспериментального метода являются:

- определенные границы и разрешающие возможности эксперимента;
- большинство болезней и даже патологических процессов в полном виде нельзя моделировать (воспроизводить) на животных (в силу их видовых особенностей и невозможности воспроизведения у животных влияния разных социальных факторов);
- невозможно полностью переносить (экстраполировать) результаты экспериментов на человека (опять-таки в силу их видовых

особенностей);

Существенные ограничения в постановке экспериментов на животных обусловлены также деонтологическими аспектами в связи с необходимостью или возможностью причинения подопытным животным физических, а также психических страданий. В этой связи при постановке экспериментов на животных следует соблюдать «Правила гуманного отношения к животным», вытекающим из приказа Министра здравоохранения СССР (№755 от 12.08.77) и «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» (Международный Совет Медицинских Научных Обществ, CIOMS, 1985; Хельсинская декларация, Всемирная медицинская ассоциация, 2001).

Кроме того, необходимо соблюдать действующие отраслевые стандарты надлежащей клинической практики (GLP): ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ 33044-2014), ГОСТ 31881-2012 «Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP», ГОСТ 31883-2012 «Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP», ГОСТ 31884-2012 «Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP», ГОСТ 31887-2012 «Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам», ГОСТ 31885-2012 «Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях», ГОСТ 31886-2012 «Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям», ГОСТ 31890-2012 «Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках», ГОСТ 31891-2012 «Применение Принципов GLP к исследованиям in vitro».

Метод клинических наблюдений в настоящее время стал играть все большую роль в изучении различных видов патологии, так как появились новые высокоинформативные методы инструментального (эндоскопия, УЗИ, компьютерная томография, электронная микроскопия и др.), изотопного, физиологического и метаболического обследования больных. Результаты этих исследований позволяют получить прижизненную оценку как исходного, так и в ответ на разнообразные функциональные нагрузки состояния различных уровней организации организма (от субклеточного до организменного). В связи с этим нередко отпадает необходимость в экспериментальном моделировании болезней и экстраполяции на больных полученных результатов экспериментов.

Однако метод клинических наблюдений имеет и существенные недостатки. В частности, далеко не всегда можно проследить все, особенно начальные, стадии заболевания (до поступления больного в клинику). Трудно стандартизировать условия клинических наблюдений у разных больных в различных регионах и условиях их проживания. Нельзя использовать неизвестные и не апробированные средства, лекарства или заведомо токсические их дозы.

Сравнительно-патологический метод позволяет изучать патологические процессы и болезни у живых объектов, находящихся на разных ступенях эволюционного развития (простейшие, моллюски, насекомые, рыбы, земноводные, птицы, млекопитающие: мыши, крысы, морские свинки, собаки, овцы, свиньи, приматы, человек и др.). Данный метод был разработан отечественным биологом И.И. Мечниковым (применительно к изучению фагоцитоза и воспаления).

Метод физического моделирования позволяет использовать физические аналоги биологических структур. Например, для анализа электрических свойств клеточных мембран используют различные резисторы, емкости и др.

Метод математического моделирования с использованием современной вычислительной техники позволяет, во-первых, воспроизводить различные формы патологии; во-вторых, уточнять их механизмы развития; в-третьих, находить причинно-следственные прямые, обратные и кольцевые связи; в-четвертых, определять, какие из этих связей являются главными, ведущими и второстепенными; в-пятых, прогнозировать варианты течения и исхода нарушений в организме в зависимости от самых разнообразных, в том числе и заданных, условий.

Метод теоретического анализа и обобщения позволяет проводить теоретические разработки различных методологических аспектов многообразных видов патологии, формулировать различные научные положения, теории и концепции, фундаментальные понятия и категории общей патологии и медицины. Данный метод необходим для разработки и совершенствования многообразных вопросов не только теоретической, но и практической медицины.

1.5. Классификация болезней

Под классификацией болезни понимают определенную систему распределения болезней, синдромов (симптомокомплексов) и патологических состояний в классы, группы и другие рубрики в соответствии с установленными в медицине и патологии критериями.

В мире существуют различные классификации болезней. Наиболее широко, в том числе и в России, применяют международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти. В августе 1900 г. в Париже состоялась первая Международная конференция, на которой присутствовали делегаты 26 стран, 21 августа 1900 г. приняла подробную классификацию причин смерти, состоявшую из 179 рубрик, и сокращенную классификацию из 35 рубрик. Предложение о пересмотре классификации каждые 10 лет получило одобрение, и было принято решение просить французское правительство созвать следующую конференцию в 1910 г. Фактически она состоялась в 1909 г., а последующие конференции правительство Франции созывало в 1920, 1929 и 1938 г. В 1929 г. состоялся четвертый пересмотр, 1938 г. – пятый, 1946 г. – шестой пересмотр.

Первоначально Международная классификация предназначалась только для изучения причин смерти, поэтому параллельно разрабатывались различные классификации болезней. В 1948 г. первая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения утвердила шестой пересмотр, включив его в «Руководство по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти».

В 1951 г. в Лондоне был организован специальный центр ВОЗ по усовершенствованию номенклатуры и классификации болезней путем сбора критических замечаний от всех стран и обобщения их при подготовке очередного пересмотра.

Международная конференция по седьмому пересмотру Международной классификации болезней (МКБ) состоялась в феврале 1955 г. в Париже под эгидой ВОЗ. Конференция по восьмому пересмотру состоялась в Женеве в 1965 г. Международная конференция по девятому пересмотру МКБ проходила в Женеве в 1975 г. Еще до конференции по девятому пересмотру ВОЗ начала подготовку десятого пересмотра МКБ.

Согласно последней (десятой) международной классификации (МКБ-10) выделяется 21 класс болезней, состояний и травм:

1) некоторые инфекционные и паразитарные болезни; 2) новообразования; 3) болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; 4) болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ; 5) психические расстройства и расстройства поведения; 6) болезни нервной системы; 7) болезни глаза и его придаточного аппарата; 8) болезни уха и сосцевидного отростка; 9) болезни системы кровообращения; 10) болезни органов дыхания; 11) болезни органов пищеварения; 12) болезни кожи и подкожной клетчатки; 13) болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; 14) болезни мочеполовой системы; 15) беременность, роды и послеродовой период; 16) отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде; 17) врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения; 18) симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках; 19) травмы и отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; 20) внешние причины заболеваемости и смертности; 21) факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения.

МКБ служит основой для отслеживания тенденций и ведения статистики в области здравоохранения во всем мире и содержит примерно 55 000 уникальных кодов травм, болезней и причин смертности. Благодаря ей специалисты здравоохранения всей планеты имеют общий язык, позволяющий им обмениваться информацией по вопросам здоровья.

МКБ-11, подготовка которой продолжается свыше десяти лет, отличается от предыдущих версий целым рядом важных улучшений. Она впервые выходит в полностью электронном виде и имеет гораздо более удобный для читателя формат. Кроме того, в ее составление внесло вклад беспрецедентное число работников здравоохранения, которые участвовали в совместных совещаниях и выдвигали свои предложения. Группа по МКБ при штаб-квартире ВОЗ получила более 10 000 предложений о внесении изменений в данную классификацию.

МКБ-11 будет представлена для принятия государствами-членами на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. и вступит в силу 1 января 2022 г.

1.5.1. Принципы классификации болезней

Болезни обычно классифицируют, исходя из следующих основных принципов.

- *Этиологический* (инфекционные, травматические, алиментарные и др.).
- *Патогенетический* (воспалительные, аллергические, онкологические и др.).
- *Топографо-анатомический* (болезни мозга, сердца, легких, почек, желудка, кожи и др.).
- *Генетический* (наследственные, наследственно предрасположенные, ненаследственные – приобретенные в процессе онтогенеза болезни).
- *Половой* (мужские и женские болезни).
- *Возрастной* (препубертатные, пубертатные, постпубертатные болезни, в том числе, молодого, зрелого, пожилого, престарелого возраста).
- *Социальный* (профессиональные болезни, токсикомании: алкоголизм, табакомания; наркомании и др.).
- *Географический* (болезни жарких стран, крайнего севера, горных, равнинных регионов и др.).
- *Экологический* (болезни промышленно развитых городов, сельскохозяйственных населенных пунктов и др.).
- *По характеру течения* (острые, хронические, рецидивирующие болезни).
- *По тяжести состояния больного* (крайне тяжелое, тяжелое, средней и легкой степени тяжести).

1.5.2. Номенклатура болезней

Под номенклатурой болезней понимают обширный перечень или каталог наименований нозологических форм или единиц, используемых в медицине для единообразного обозначения в стране (или странах мира) болезней и патологических состояний. Номенклатура заболеваний постоянно обновляется и дополняется.

1.6. Периоды болезни

В развитии болезни выделяют следующие периоды.

Первый (*латентный или скрытый*) – период от момента действия патогенного (болезнетворного, повреждающего) фактора на организм до появления его ответных реакций. При инфекционной болезни его именуют инкубационным периодом.

Второй (*продромальный*) – период предвестников, характеризуется появлением первых, как правило, неспецифических признаков болезни (повышение температуры тела, головная боль, разбитость, слабость, снижение физической и (или) умственной работоспособности, аппетита и др.).

Третий (*клинических проявлений или период разгара болезни*) – период, характеризующийся специфическими (патогномоничными, характерными) для конкретной патологии (болезни) симптомами (признаками, проявлениями).

Четвертый – *исход болезни*. Данный период может быть самым разным.

В частности, исходы болезни могут быть, в зависимости от тяжести и характера болезни, а также от резервных возможностей организма и эффективности лечебных мероприятий и средств, следующими: 1) *переход в выздоровление (реконвалесценция)* – восстановление нормальной жизнедеятельности организма. Оно может быть полным (с полным восстановлением поврежденных структур, метаболических процессов и функций) и неполным, или частичным (с неполным восстановлением поврежденных структур, метаболических процессов и функций); 2) *переход в другую болезнь*; 3) *переход в патологическое состояние*; 4) *переход в патологический процесс*; 5) *переход в смерть (летальный исход)*, которая сначала является клинической (представляет терминальное, еще обратимое при оказании своевременной квалифицированной медицинской помощи состояние), а затем биологической (необратимое прекращение жизнедеятельности организма как целого).

1.7. Варианты течения болезни

Болезнь может иметь следующие основные варианты течения (рис. 1): 1) *острое*; 2) *хроническое*; 3) *рецидивирующее*.

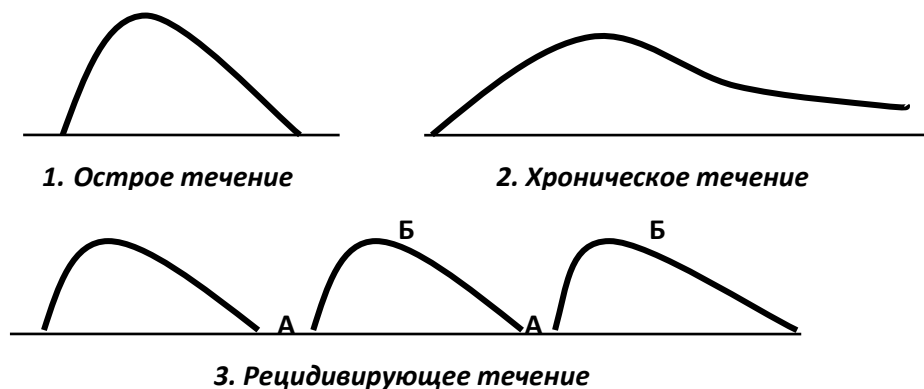


Рис. 1. Варианты течения болезни (А – ремиссия, Б – рецидив)

В зависимости от характера и тяжести заболевания острые заболевания продолжаются дни и недели, хронические и рецидивирующие – месяцы, годы, десятилетия. Различные заболевания нередко характеризуются развитием обострений и осложнений.

- **Обострение** (лат. *exacerbatio*, син. – экзацербация) – стадия течения хронической болезни, характеризующаяся усилением имеющихся симптомов или появлением новых.

- **Осложнение** (лат. *complication*, син. – complicatio) – присоединение к основному заболеванию патологических процессов (не обязательных для данного заболевания, но вызванных им, в силу снижения защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов) в данном организме.

Для рецидивирующего течения болезни характерны периоды ремиссий и рецидивов.

- **Ремиссия** (лат. *remissio* – уменьшение, ослабление) – временное облегчение, улучшение состояния больного вплоть до полного исчезновения симптомов болезни. Обычно сменяется либо рецидивом, либо обострением.

- **Рецидив** (лат. *recidivus* – возвращающийся, возобновляющийся) – возврат болезни, повторное проявление признаков болезни (после временного и обычно неполного выздоровления).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Кратко охарактеризуйте основные этапы истории становления и развития патофизиологии в мире и в России.
2. Представьте краткую историю развития кафедры (курса) патофизиологии

зиологии, где вы обучаетесь.

3. Что означают термины «общая патофизиология», «частная патофизиология», «клиническая патофизиология».
4. Дайте определение понятий «патофизиология как наука» и «патофизиология как предмет».
5. Что является целью предмета «патофизиология»?
6. Каковы основные задачи и разделы предмета патофизиологии?
7. Перечислите объекты предмета патофизиологии.
8. Дайте определение понятиям «защитные, компенсаторные, приспособительные и патологические реакции», «патологический процесс», «патологическое состояние» (приведите их примеры).
9. Что следует понимать под терминами «предпатология» и «предболезнь» (преморбидное состояние)?
10. Дайте историческое и современное определение понятию «болезнь».
11. Дайте историческое и современное определение понятиям здоровье и норма
12. Назовите основные положения, необходимые для правильного представления о болезни.
13. Перечислите и охарактеризуйте основные методы патофизиологии и отметьте их достоинства и недостатки.
14. Назовите основные принципы классификации болезней.
15. Перечислите и охарактеризуйте периоды болезни.
16. Какими бывают исходы и варианты течения болезни?

ЛЕКЦИЯ 2

ОБЩИЕ ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, САНОГЕНЕЗ

1. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Термин «*этиология*» происходит от греческих слов *aitia* (причина) и *logos* (учение, наука) и имеет два значения: учение о причинах и условиях возникновения болезни, патологических процессов либо сами эти причины.

Различают общую и частную этиологию.

Общая этиология занимается выяснением причины болезни вообще, ее понятия и сущности. *Частная этиология* ставит своей целью выяснение причины конкретного заболевания и его составляющих.

Философские понятия (категории) «причинность» (каузальность, причина) и «детерминизм» не являются синонимами.

Причинность – явление, которое обуславливает, вызывает другое явление – следствие, в результате чего и возникает цепь взаимосвязанных событий (причинно-следственных связей).

Следствие – явление, которое является результатом какого-либо действия.

Детерминизм (от лат. *determinare* – определять) – философское учение о всеобщей универсальной взаимосвязи явлений объективного мира и их причинной обусловленности. Понятие «детерминизм» значительно шире понятия «причинность», включает его в себя и определяет разнообразные связи между причинами и следствиями.

В отечественной патологии положение о детерминированности патологических сдвигов, патологических процессов, болезней общепризнанно. Принципиально вопрос о важной роли причинности, причины в патологии не вызывает сомнений. Однако до сих пор дискутируются сами понятия «причина», «причинные факторы», «условия»; их роль в возникновении, течении и исходе той или иной патологии; классификации болезней; их нозологическая специфичность; разграничение причинных (каузальных) и условных (кондициональных) связей в патологии и т.д.

Значение выяснения причин патологических реакций, процессов, состояний и болезней крайне важно, как для теоретической, так и для

практической медицины. До сих пор пока не ясно, что такое причина болезни вообще и не известна причина конкретного заболевания, медицинский работник безоружен и не может эффективно управлять ходом различных видов патологии, воздействовать на патологические и приспособительные изменения в больном организме (ослаблять или ликвидировать первые и усиливать или стабилизировать вторые), а также грамотно организовывать и разрабатывать эффективные пути и средства профилактики болезней, патологических процессов и состояний.

И.П. Павлов писал: «Знание причин – конечно, важнейшее дело медицины. Во-первых, только зная причину, можно метко устремляться против нее, а во-вторых, и это еще важнее, можно не допустить ее до действия... Только познав все причины болезней, настоящая медицина превращается в медицину будущего, т.е. в гигиену в широком смысле слова».

Еще в 1820 г. известный терапевт и патолог М.Я. Мудров указывал, что «предохранять людей здоровых от болезней, предписывая им соответствующий образ жизни, легче, чем их лечить».

1.1. История развития взглядов на этиологию

Сведения о причинной обусловленности болезней уходят в глубокую древность. Взгляды на причину болезней были обусловлены соответствующими представлениями об окружающем мире и исходили из уровня развития науки в целом и медицины в частности.

Первоначальные наивные научные представления о причине болезни сводились к принципу «*Ex nihilo nihil est*» – из ничего ничего не получается. Уже древние врачи и философы Индии и Китая учили, что причина всегда вызывает определенные следствия. Опираясь на материалистические взгляды философов на причинность, Гиппократ категорически утверждал: «Каждая болезнь... имеет свою естественную причину, и ничто не совершается без естественной причины». Аристотель для объяснения развития изменений, наряду с категорией причинности, вводит в науку понятие кондициональных факторов (условий). На важную роль исходного состояния организма (его восприимчивости) в развитии заболевания под влиянием факторов внешней среды указывал Гален. Это было вершиной научного взгляда на этиологию в эпоху античной медицины.

В период Средневековья (в конце X – начале XI вв. н.э.) величайшим ученым Средней Азии Абу Али Ибн Синой (Авиценной) в знаменитом трактате «Канон врачебной науки» (разделенном на пять книг) указывалось, что причина (этиология) болезни включает три взаимосвязанных элемента. К ним он относил этиологический внешний фактор, реактивное состояние организма и условия их соединения (взаимодействия).

В дальнейшем стал господствовать аналитический подход во взглядах на болезнь. Вершиной последнего явился **механистический детерминизм** XVIII века. Согласно этому учению «причина – все, организм – ничто»; причина активна, организм пассивен; болезнь развивается только под действием внешней причины. Наибольшее развитие данный взгляд получил в XIX веке, который ознаменовался открытием различных микроорганизмов – конкретных материальных возбудителей инфекционных болезней (Луи Пастер и др.). Считалось, что достаточно только воздействия микроорганизма на макроорганизм, чтобы появилась соответствующая болезнь. Такое направление в этиологии стали именовать **монокаузализмом** (от греч. *monos* – один и лат. *causa* – причина). Это учение направляло деятельность врачей на поиски только причинных факторов, прежде всего микробных возбудителей заболеваний, на поиски средств защиты организма от их действия. С позиций монокаузализма стали рассматривать не только инфекционные, но и другие заболевания. Однако представлениям монокаузалистов стали противоречить многие наблюдения различных врачей, показавших, что во время даже самых тяжелых эпидемий не все люди заболевают, а среди заболевших не все больные умирают. В опытах самого Пастера было отмечено, что курица в нормальных условиях не заражается сибирской язвой. Если же ее охладить путем погружения ног в холодную воду, она заболевает при внесении в ее организм соответствующего возбудителя. После этих сведений и открытия Леффлером в 1884 г. факта бациллоносительства теория монокаузализма перестала абсолютизироваться.

В дальнейшем во взглядах на этиологию возникло другое направление – **кондиционализм** (от греч. *conditio* – условие, лат. *conditionalis* – условный), согласно которому достаточно определенной суммы примерно равноценных по значению условий, чтобы возникла болезнь даже без наличия ведущего причинного фактора. Представители данного взгляда, в отличие от монокаузалистов, впали

в другую крайность. Они стали переоценивать роль внешних условий, отрицали ведущую роль причинного фактора и игнорировали роль состояния макроорганизма в развитии болезни.

Следующим направлением в развитии учения об общей этиологии явился **конституционализм** (от лат. *constitutio* – организация). Патологи стали считать, что решающее значение в развитии заболевания имеют не факторы внешней среды, а сам организм и, прежде всего, измененная его конституция. Последнюю рассматривали с позиции неизменности генотипа и наследственной предопределенности того или иного заболевания. При этом отрицали влияние негативных факторов внешней среды на развитие болезни.

В последующем возникло учение, допускающее развитие болезни под влиянием нескольких причинных факторов. Оно стало именоваться **полиэтиологизм** (от греч. *poly* – много и *aitia* – причина). Это направление во взглядах на этиологию существует и в настоящее время. Оно исходит из того, что одно и то же нозологическое заболевание у разных людей возникает под влиянием различных причинных факторов. При этом, однако, часто не учитываются различные как внешние, так и внутренние условия, которые и определяют развитие сходной болезни у разных людей.

Положительные и отрицательные стороны учений монокаузализма, полиэтиологизма, кондиционализма и конституционализма вполне очевидны. В каждом из них есть то или иное рациональное зерно (учет значения одного специфического причинного фактора; роли многих этиологических факторов в развитии одного заболевания; важности совокупности внешних условий, влияющих на состояние организма; роли исходного морфологического, метаболического и функционального состояния организма). Однако, выбирая только одного из этих направлений, невозможно правильно оценить причину болезни.

1.2. Современные взгляды на причину болезней

Рассматривая этиологию как учение о причинах болезней и их составляющих, следует отметить, что понятие «причина» является комплексным.

Причина – это *взаимодействие причинного (этиологического) фактора с организмом в определенных условиях внешней и внутрен-*

ней сред, обязательно приводящего к развитию повреждений клеточно-тканевых структур организма и ответных как патологических, так и защитно-компенсаторно-приспособительных реакций организма. При этом следует разграничивать понятия «причина болезни» и «причинные (этиологические) факторы болезни». Первое понятие является более широким, второе – более узким. Первое включает в себя второе, но не идентично ему.

Этиологический фактор – это любой (тот или иной) потенциально патогенный фактор внешней или внутренней среды. Он может стать причиной болезни, если, взаимодействуя с организмом в определенных (обычно неблагоприятных для организма) условиях, вызывает в нем специфические расстройства структур, метаболизма и функций.

1.3. Характеристика причинного фактора и условий

Между этими понятиями существует больше различий, чем сходства.

Причинный (этиологический) фактор для конкретной патологии является специфичным (определяет качественную сторону болезни), обязательным, единственным, активным, определенным (не случайным), неблагоприятным, внешним или внутренним.

Условия в развитии конкретной патологии являются неспецифичными (определяют не качественную, а количественную характеристику болезни), обязательными или необязательными, обычно множественными, определенными или случайными, активными или пассивными, благоприятными или неблагоприятными для организма (нормальная или измененная наследственность, состояние физического комфорта или дискомфорта и т.д.), внешними (социальное положение, количество и качество потребляемой пищи и воды, особенности работы и отдыха, а также человеческого, географического, климатического и космического факторов, действующих на организм) или внутренними (наследственность, конституция, пол, возраст, реактивность, определяющие особенности состояния различных уровней организации регуляторных и исполнительных систем организма).

Под условиями той или иной патологии следует понимать разнообразные обстоятельства или воздействия, которые сами по себе не

способны вызвать данную патологию, но могут усилить или модифицировать действие патогенных факторов, либо индифферентный раздражитель сделать болезнетворным.

Роль условий во влиянии на организм этиологических факторов, особенно относительно патогенных, чрезвычайно велика, и недоучитывать их значения в развитии патологии нельзя. С этим важным положением созвучно выражение древних ученых и философов: «*Conditio sine qua non*» – без необходимых условий нет следствий. Условия очень часто выступают в роли толчка, реализующего патогенное действие этиологического фактора на организм и запускающего болезнь.

Действие причинного фактора всегда необходимо для возникновения следствия, в частности для развития той или иной патологии. Однако без определенных условий он далеко не всегда ее вызывает. Например, в условиях физического покоя и температурного комфорта наркотическое средство проявляет выраженное обезболивающее действие. В условиях же значительной физической работы это действие ослабляется, а в условиях охлаждения организма оно усиливается.

При одних и тех же условиях причинный фактор всегда вызывает единое следствие. Но при изменении внешних и / или внутренних условий причинный фактор вызывает, как правило, другое следствие. Выявление разного следствия при одинаковых условиях – свидетельство действия на организм различных причинных факторов.

Условия либо способствуют развитию патологии, либо сопутствуют ей, либо тормозят ее развитие.

То или иное явление может выступать в роли и причинного фактора, и условия. Например, в одних случаях локально действующий холод может выступать в роли этиологического фактора, вызывающего отморожение (омертвление) тканей. В других случаях снижение температуры внешней среды чаще всего выступает в роли условия, т.е. фактора, способствующего при действии на человека тех или иных микроорганизмов развитию у последнего соответствующей инфекционной болезни.

1.4. Классификация этиологических факторов

В зависимости от роли условий в развитии патологии различают: абсолютно (безусловно) патогенные факторы и относительно (условно) патогенные факторы.

По виду (характеру кинетической энергии) патогенные факторы бывают: 1) физические (механические, тепловые, холодные, электрические, акустические, барометрические, лучистые); 2) химические (неорганические, органические, простые, сложные); 3) биологические (вирусы, плазмодии, риккетсии, бактерии, грибы, растения, паразиты и животные); 4) психогенные; 5) информационные; 6) социальные (бытовые, производственные); 7) природные (климатические, космические, земные).

По происхождению выделяют: экзогенные и эндогенные патогенные факторы.

По мощности различают раздражители следующих видов: 1) слабые (чаще выступают в роли факторов тренировки и закаливания организма); 2) умеренные (чаще вызывают состояние эустресса или дистресса с незначительными повреждениями); 3) сильные (вызывающие дистресс со значительными повреждениями клеточно-тканевых структур); 4) сверхсильные (вызывающие обширные повреждения и гибель организма).

По способности изменять или не изменять наследственные структуры организма патогенные факторы бывают наследственно обусловленные и приобретенные в различные периоды онтогенеза (пренатально и постнатально).

По длительности действия патогенные факторы бывают: 1) временными (молниеносными или мгновенными, кратковременными, долговременными); 2) постоянными (на протяжении всей жизни).

В зависимости от ритмичности действия на организм патогенные факторы могут быть либо ритмичными, либо аритмичными.

Обычно патогенным действием на организм обладает избыточность, чрезмерность действия (т.е. положительная кинетическая энергия) этиологического фактора.

Однако патогенное влияние на организм может оказывать и недостаток, прекращение (отрицательная кинетическая энергия) действия на организм различных факторов внешней среды, к которым он приспособился в процессе эволюции. В частности, патологию у человека вызывают кислородное, пищевое и / или водное голодание, гиповитаминозы, гиподинамия (гипокинезия), дефицит света, силы земного притяжения, невесомость и т.д.

Важно отметить, что патологию могут вызывать не только отсут-

ствие или недостаток действия на организм раздражителей, закрепленных в процессе филогенеза и передаваемых по наследству, но и отсутствие раздражителей, к которым организм приспособился в процессе онтогенеза. Например, при удалении гонового (петрифицированного, кальцифицированного) туберкулезного очага резко возрастает чувствительность организма и снижается его устойчивость к действию бацилл Коха.

Таким образом, в *развитии* (возникновении, течении и исходе) той или иной *патологии* (в том числе болезни) *важную роль играют следующие взаимодействующие факторы*: 1) свойства этиологического фактора (характер его кинетической энергии); 2) мощность его действия; 3) экспозиция его действия; 4) локализация его действия; 5) площадь, глубина и характер его повреждающего действия; 6) состояние места организма, на которое действует этиологический фактор; 7) общее состояние организма и его отдельных составляющих (систем, органов, тканей, клеток, субклеточных структур); 8) сопутствующие благоприятные и неблагоприятные условия внешней и внутренней сред.

2. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Термин «*патогенез*» происходит от греч. *pathos* (страдание, расстройство) и *genesis* (происхождение). Различают общий и частный патогенез.

Общий патогенез – учение об общих механизмах возникновения, течения и исхода различных болезней, патологических состояний, процессов, реакций.

Частный патогенез изучает механизмы возникновения, течения и исхода тех или иных конкретных форм патологии.

Значение изучения патогенеза для теории и практики медицины чрезвычайно велико. *Во-первых*, зная механизмы возникновения, течения и исхода болезней или патологических процессов можно обоснованно и своевременно вмешиваться в ход их развития и применять адекватное, рациональное и эффективное патогенетическое лечение. *Во-вторых*, наилучшим лечением считают сочетание этиотропной и патогенетической терапии. Например, для эффективного лечения дифтерии важно не только использование противодифтерийной сыворотки (этиотропное лечение), но и средств, нормализующих дыха-

ние, кровообращение, метаболические процессы и т.д. (патогенетическая терапия). *В-третьих*, применение этиотропной терапии может быть недостаточно эффективным или даже невозможным, особенно если этиологический фактор неизвестен или, когда он прекратил свое повреждающее на организм действие, а болезнь развивается по своим внутренним патогенетическим закономерностям под влиянием тех или иных патологических изменений после взаимодействия этиологического фактора с организмом.

Патологические изменения в организме, возникающие в момент и после действия этиологического фактора, называют патогенетическими факторами. В случае развития той или иной патологии между этиологическими и патогенетическими факторами имеются отношения причины и следствия.

2.1. Роль этиологического фактора в патогенезе заболевания

При рассмотрении патогенеза болезни крайне важно выяснить роль этиологического фактора в развитии болезни. Данный вопрос по-разному истолковывался учеными. Например, Р. Вирхов (1859-1866) считал этиологический фактор основной и постоянной причиной болезни на всех этапах ее развития. Он недоучитывал многообразия патогенетических факторов и роли организма в развитии болезни. Академик А.Д. Сперанский (1935) считал, что этиологический фактор обычно играет роль толчка, запускающего развитие патологического процесса, ведущую роль в организации которого играет нервная система, функционирующая по законам эволюции. Следует признать, что все эти взгляды являются принципиально верными, но односторонними, так как они не отражают сложного взаимодействия организма с этиологическим фактором на разных этапах развития заболевания.

Известные патофизиологи И.Р. Петров и В.К. Кулагин (1966) выделяли следующие три основных варианта роли этиологического фактора в патогенезе болезни.

Этиологический фактор действует на всем протяжении болезни и играет решающую роль в ее возникновении, течении и исходе. В качестве примера можно назвать возникновение острых отравлений организма (хлорофосом, дихлорэтаном, метиловым спиртом, токсинами ботулизма и др.) со смертельным исходом. При таких формах патоло-

гии, только зная механизм действия этиологического фактора (т.е. этиопатогенез), можно активно и успешно вывести организм из тяжелого состояния и предотвратить его гибель.

Этиологический фактор является только толчком, запускающим заболевание, которое затем развивается под влиянием разнообразных системных и местных патогенетических факторов. В качестве примера можно привести действие многообразных патогенных (механических, термических, радиационных, химических, биологических, психогенных) факторов на организм, которые после вызывания патологических сдвигов прекращают свое повреждающее влияние и исчезают. Несмотря на это, болезнь все равно развивается, а нередко может завершиться даже смертельным исходом.

*Влияние этиологического фактора сохраняется на всем протяжении болезни, но роль его на разных этапах ее развития неодинакова. Например, в начале развития инфекционного заболевания патогенным микроорганизмам принадлежит решающая роль. Но при развитии иммунитета (специфического, неспецифического, клеточного, гуморального) организм оказывается устойчивым к этим микробам, находящимся в организме, развивается *ремиссия*. При ослаблении иммунитета, вызванного физическим и / или психическим переутомлением, недоеданием, переохлаждением и другими патогенными воздействиями, инфекционное заболевание возобновляется, течение его ухудшается, т.е. развивается *рецидив* заболевания.*

2.2. Роль причинно-следственных связей в патогенезе болезни

Своевременное выявление *причинно-следственных связей* крайне необходимо для поиска эффективных путей, средств и способов патогенетического лечения. Например, причинные факторы, действуя на организм в определенных условиях, вызывают конкретные патологические сдвиги. Они, в свою очередь, могут стать причиной новых расстройств, которые могут привести к другим нарушениям и т.д. Все эти патологические изменения связаны между собой либо *простыми*, либо *сложными*, либо *кольцевыми* (*прямыми* и *обратными*, *положительными* и *отрицательными*) *причинно-следственными связями* (*отношениями*). Нередко эти патогенетические связи удается довольно легко ликвидировать и тем самым существенно улучшить состояние больного. Иногда же, особенно *при развитии порочных кругов*,

После же обширных и / или длительных операций на органах брюшной полости, сопровождающихся атонией кишок, т.е. на фоне ослабления или прекращения процессов газоотведения, как видно на рис. 2, происходит прогрессирующее нарастание образования газов в кишечнике из-за формирования различных порочных кругов.

2.3. Патогенетические факторы

Среди различных патогенетических факторов (тех или иных патологических изменений в организме) в развитии болезни выделяют главные, ведущие и второстепенные сдвиги, т.е. основное звено патогенеза, ведущие и второстепенные звенья патогенеза.

Основное звено патогенеза – это главное изменение, которое совершенно необходимо для развертывания других звеньев патогенеза и предшествует им, и без которого не развивается патологический процесс или заболевание.

Устранение основного звена патогенеза, как правило, ликвидирует патологический процесс или заболевание либо существенно изменяет (ослабляет) его характерное течение. Например, основное звено патогенеза артериальной гиперемии – расширение артериол, основное звено патогенеза кровопотери – несоответствие между сниженным ОЦК и увеличенным объемом сосудистого русла. При различной патологии *основное звено патогенеза может быть одно, а может быть несколько, которые сменяют друг друга в динамике заболевания.* Основное звено различных патологических процессов или различных этапов заболевания неодинаково. Например, им могут быть и избыточная афферентация, и расстройство кровообращения, и токсемия, и инфекция, и дистрофические изменения и др.

Ведущие звенья патогенеза – это те важнейшие патогенетические факторы, которые хотя и являются второстепенными по важности в сравнении с основным звеном патогенеза, но они существенно влияют на ход заболевания. Ведущие звенья патогенеза обычно являются общими для различных заболеваний и патологических процессов. К ним относятся, например, инфицирование, интоксикация, кислородное голодание, расстройство системы кровообращения, дыхания, выделения, детоксикации.

В частности, на первом этапе развития травматической болезни основным звеном патогенеза является избыточная афферентация, а

ведущими звеньями – как расстройства кровообращения, так и токсемия; в шоковый период заболевания основным звеном обычно являются расстройства кровообращения, а ведущими – нарушения дыхания, гипоксия, интоксикация и другие.

Второстепенные звенья патогенеза – это патогенетические факторы, которые оказывают лишь незначительное (несущественное) влияние на развитие болезни.

При изучении патогенеза той или иной болезни следует выделить из разнообразных изменений, характерных для нее, следующее. Во-первых, главный и ведущие патогенетические факторы, во-вторых, основные причинно-следственные отношения, в-третьих, глубоко проанализировать механизмы их взаимосвязи, в-четвертых, назначить обоснованную и эффективную патогенетическую терапию.

2.3.1. Основные пути и механизмы, реализующие возникновение болезни

Развитие патологических изменений в организме может быть обусловлено как непосредственным (прямым) повреждением различных уровней организации организма, так и опосредованно, в частности, через изменение деятельности: 1) регуляторных образований (нервной, гуморальной, эндокринной, иммунной, генетической систем); 2) функциональных систем по обеспечению основных гомеостатических показателей жизнедеятельности организма; 3) физиологических систем (кровообращения, дыхания, выделения, пищеварения, детоксикации и др.); 4) жизненно важных органов (сердца, легких, печени, почек, селезенки, кишок и др.); 5) менее важных для жизни клеточно-тканевых структур организма (отсутствие незначительной части кожи, подкожной клетчатки, кости, скелетной мышцы и т.д.).

В возникновении и особенностях развития и исхода той или иной патологии преимущественное значение могут иметь расстройства либо нервных, либо эндокринных, либо иммунных, либо гуморальных, либо наследственных механизмов.

Нарушения нервных механизмов регуляции жизнедеятельности организма и его составных частей очень часто возникают рефлекторно (при нарушении физиологических и формировании патологических как безусловных, так и условных рефлексов), а также при формировании патологического парабиоза, патологической доминанты

или даже патологической системы.

Первичные или вторичные расстройства различных структурно-функциональных элементов периферической и центральной как соматической, так и автономной нервной системы (*рецепторов*: экстеро-, интеро-, дистантных, проприо-, хемо-, баро-, термо-, ноцицептивных и других; *нервных проводников*: афферентных, вставочных, ассоциативных, эфферентных; *нервных центров*: корковых, подкорковых, стволовых, спинномозговых и др.) сопровождаются многообразными нарушениями метаболизма, структуры и функции различных тканей, органов, систем и организма в целом.

Особое место в развитии этих нарушений занимают расстройства *тройного нервного контроля* (т.е. контроля за специфической деятельностью, за состоянием кровоснабжения, за трофическими функциями) различных клеточно-тканевых структур организма.

Расстройства гуморальных механизмов регуляции жизненных (метаболических, структурных, физиологических) процессов в организме могут быть обусловлены нарушениями образования, биотрансформации, разрушения, выделения и действия многообразных физиологически активных гуморов (медиаторов, комедиаторов, трофогенов, патотрофогенов, истинных гормонов, тканевых гормонов, антигенов, антител, иммунных комплексов, продуктов метаболизма и т.д.), а также нарушениями путей их транспорта (с кровью, лимфой, тканевой жидкостью, ликвором, периневрально).

2.3.2. Значение местных и общих, функциональных и морфологических, специфических и неспецифических, защитных, компенсаторных, приспособительных и патологических изменений в развитии болезни

2.3.2.1. Местное и общее в развитии болезни

Можно утверждать, что местных болезней нет, как нет и только общих заболеваний. При каждой болезни имеются свои особенности связи местного и общего. Во время развития болезни эти связи могут изменяться и порождать новые локализации местных и общих изменений. *Болезнь – это страдание всего организма, как правило, с преимущественной локализацией изменений в том или ином органе или какой-либо его части.* Роли локализации нарушений в организме (в

зависимости от локализации действия этиологического фактора) в развитии болезни различные ученые придают разное значение. Органолокалистическое направление в формировании той или иной патологии развивал известный патолог Р. Вирхов. Хотя есть заболевания, характеризующиеся не избирательной локализацией поражений в каком-либо органе, а развитием множественной, полиорганной патологии (например, при сепсисе).

Выраженность местных и общих изменений у разных больных, страдающих даже одной и той же болезнью, часто неодинакова. Она зависит от многих факторов (исходного морфологического, метаболического и функционального состояния, определяемого как генетическими, так и приобретенными конституциональными, возрастными, половыми особенностями организма, его реактивностью, резистентностью, а также особенностями как локализации действия этиологического фактора, так внешних и внутренних условий).

Последовательность в развитии местных и общих изменений при болезни также может быть двойкой. *В одних случаях* болезнь может начинаться с выраженных местных изменений, например, с раздражения и деструкции тех или иных периферических клеточно-тканевых структур, влекущих за собой развитие общих сдвигов. Зная механизмы генерализации местного в общее (нервные, эндокринные, иммунные, гуморальные, наследственные), а также пути (нейрогенные, периневральные, гематогенные, лимфогенные, межклеточные и др.) и средства их подавления, можно быстро и эффективно ослабить как отдельные общие проявления, так и заболевание в целом. *В других случаях* болезнь может начинаться с общих изменений. Именно после возникновения общих сдвигов в организме обычно формируются *патогномоничные (характерные для данной болезни) изменения* в тех или иных органах или системах.

Локализация местных проявлений при заболевании в одних случаях может совпадать с местом приложения действия патогенного фактора, а в других может и не совпадать.

Термин «локализация» происходит от лат. *localis* – местный. *Под этим термином понимают преимущественное место развития патологического изменения или патологического процесса при том, или ином заболевании.*

Локализация болезненного процесса, так называемого «места болезни (*locus morbi*)» или места полома (И.П. Павлов), определяется

следующими факторами: 1) количественными и качественными особенностями этиологического фактора; 2) локализацией действия причинного фактора; 3) реактивностью и резистентностью ткани в месте действия этиологического фактора; 4) реактивностью и резистентностью организма в целом (его и регуляторных, и исполнительных систем); 5) путями распространения (генерализации) патогенного фактора по организму; 6) путями выведения (элиминации) патогенного фактора из организма; 7) особенностями механизмов локализации очага повреждения (тромбоз сосудов, воспалительный отек, лейкоцитарный вал, грануляционный вал, фагоцитоз; торможение избыточной афферентации от очага повреждения в ЦНС в результате развития процессов торможения, в том числе парабактериального торможения, и т.д.).

Выраженность и характер локализации болезненных процессов могут быть различными. Это зависит в основном от скорости, интенсивности и длительности активизации защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов. Последние, в свою очередь, зависят от наследственности, конституции, реактивности и резистентности как целостного организма, так и отдельных его составляющих.

В патологии широко используются термины «локализация патологического процесса» и «место наименьшего сопротивления» (*locus minoris resistentiae*). Под последним понимают наследственную или приобретенную (как в пренатальном, так и в постнатальном периодах жизни) пониженную сопротивляемость определенных клеток, тканей, органов или систем к действию на них различных (внешних и /или внутренних) патогенных факторов. Данное состояние организма играет существенную роль и в возникновении, и в течении, и в исходе заболевания.

Изучая развитие болезни в динамике, назначая то или иное патогенетическое лечение, всегда необходимо учитывать особенности неразрывной диалектической взаимосвязи и взаимовлияния местного и общего, а также их значения для организма. Особенно важно выяснение не только общих, но и местных механизмов, как локализации общего, так и генерализации местного.

В эволюционном плане местное обычно приносится в жертву общему, главным образом, в целях сохранения жизни организма (например, отпадение хвоста у ящерицы при бегстве от погони; формирование и вскрытие гнойника, развитие очага воспаления при повре-

ждении клеточно-тканевых структур организма и т.д.).

В организме человека, в отличие от животных, эти приспособительные механизмы активизируются отчетливо слабее, без их суперактивной перестраховки. Этому способствуют разнообразные мероприятия, способы и средства, используемые при оказании пострадавшему (больному) той или иной обоснованной и эффективной медицинской помощи. Врач самостоятельно или с помощью провизора стремится спасти целостный организм (и общее, и местное). Если это не удастся сделать, то он сохраняет жизнь больному, даже если придется удалить определенные необратимо поврежденные его структуры (например, часть или целую конечность и т.д.).

2.3.2.2. Функциональное и морфологическое в развитии болезни

Выяснение при болезни или патологическом процессе характера, причин, механизмов и последствий нарушения функций различных уровней организации организма и разработка принципов их профилактики и лечения – важные задачи и патологии, и патофизиологии, и клиники.

При этом надо всегда помнить, что разнообразные функциональные нарушения в организме всегда возникают на основе физико-химических, биохимических и морфологических изменений. *Можно утверждать, что нет функциональных расстройств без структурных изменений, как нет морфологических нарушений без каких-либо изменений функций* (не обязательно целостного организма или каких-либо его систем, органов и тканей, но обязательно тех или иных клеточных, субклеточных или молекулярных их структурных образований).

Степень выраженности и соотношения морфологических и функциональных нарушений при конкретной патологии может быть самой различной. Нередко после смерти больного прозекторы (патологоанатомы) не обнаруживают видимых структурных нарушений в организме, хотя причина, патогенез и клиника заболевания не вызывали у лечащих врачей никаких сомнений. Проведение же гистоморфологических, гистохимических и электронно-микроскопических исследований четко подтверждает диагноз заболевания, завершившегося летальным исходом.

С другой стороны, наряду с обнаружением четких морфологических подтверждений наличия заболевания, завершившегося неблагоприятным исходом, нередко выявляют и ряд других выраженных морфологических изменений (гипертрофия, гиперплазия или гипотрофия и гипоплазия, сочетающиеся с дистрофическими и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка; атеросклеротические изменения стенок аорты, сонных и других крупных артерий и т.д.). Хотя при жизни этот человек вел довольно активный образ жизни, был работоспособным, не предъявлял жалоб на боли ни в области желудка, ни в области сердца, ни в голове. Это свидетельствует о том, что в целостном больном организме обычно включены разнообразные компенсаторно-приспособительные механизмы, реализуемые с участием гармонического взаимодействия его регуляторных и исполнительных систем. Известно много документированных случаев, когда после удаления $1/2-2/3$ почек, $1/2-4/5$ легких, $1/2-9/10$ надпочечника, щитовидной железы или гипофиза не обнаруживались функциональные расстройства в организме, находящемся в состоянии покоя. Известен также случай, когда при незаращении межпредсердной перегородки, мужчина, злоупотребляя курением и алкоголем, до 30-летнего возраста активно работал грузчиком. Но стоило ему переболеть вирусным гепатитом, как сразу же выявились признаки нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности.

Функциональные и морфологические изменения при разных болезнях часто не находятся в прямо пропорциональной, параллельной зависимости, как это полагал Р. Вирхов. Вопросу соотношения и единства структурных и функциональных изменений в развитии патологии придают значение не только клиницисты, но и широко известные общие патологи (И.В. Давыдовский, Н.Н. Аничков, А.И. Струков, В.В. Серов, Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К. Хитров и др.) и философы (В.П. Петленко, Г.И. Царегородцев и др.).

Нарушения различных структур одного и того же органа часто приводят к неодинаковым функциональным расстройствам в организме. Например, даже незначительные по объему повреждения той или иной части проводящей системы сердца (синусного узла, предсердно-желудочкового узла, пучка Гисса и его ножек), сердечно-сосудистого или дыхательного центров, эндокринного, вегетативного или мотивационного центров гипоталамуса вызывают тяжелейшие расстройства жизнедеятельности организма.

Таким образом, развитие болезни или патологического процесса следует рассматривать не с позиций только функционализма или только морфологизма, а с позиций единства, взаимосвязи, взаимообусловленности и взаимовлияния морфологических и функциональных изменений в целостном организме.

2.3.2.3. Специфическое и неспецифическое в развитии болезни

При развитии болезни всегда можно выделить *признаки (симптомы) и симптомокомплексы (синдромы), которые характерны только для данного заболевания* и позволяют выделить его в ряду разнообразных болезней. Эти изменения **именуется специфическими**.

Именно по наличию данных специфических патологических изменений ставится диагноз заболевания. Например, боль за грудиной, иррадиирующая в левую лопатку и / или руку, возникающая и усиливающаяся при физической или психоэмоциональной нагрузке – надежный специфический признак (симптом) развития стенокардии. Наличие черного кала – свидетельство кровотечения из сосудов пищевода или желудка. Стойкое повышение артериального давления (АД) в условиях физического и психического покоя – показатель развития у больного либо первичной, либо вторичной артериальной гипертонии.

При различных по этиологии и патогенезу заболеваниях могут возникать одинаковые изменения, например, головная боль, разбитость, слабость, повышение температуры тела, снижение физической и / или умственной работоспособности и др. *Эти стереотипно возникающие при разных заболеваниях патологические изменения называются неспецифическими*. Они выработаны в процессе эволюции и направлены на приспособление поврежденного организма к новым условиям его жизнедеятельности. Данные неспецифические изменения в больном организме реализуются с участием различных нейроморальных регуляторных механизмов, направленных в основном на сохранение жизни целостного организма, а в последующем – на восстановление поврежденных структур и нарушенных функций.

При неадекватной по силе, длительности и характеру как специфические, так и неспецифические патологические изменения могут ослабить положительные и усилить отрицательные сдвиги в больном

организме.

Следует подчеркнуть, что определенная комбинация неспецифических патогенетических факторов (патологических изменений) также может определить специфическую картину заболевания.

В современном понимании ту или иную болезнь (ее клиническую форму) следует рассматривать с позиции сплава (единства) специфического и неспецифического. Своевременное их выяснение имеет большое значение не только в диагностике, но и в прогнозе и исходе заболевания, а также в контроле за эффективностью его лечения.

2.3.2.4. Приспособительное и патологическое в развитии болезни

Практически для любой болезни характерны следующие два, как правило, взаимообусловленных, типа изменений: *приспособительные и патологические.*

В развитии болезни не следует видеть только явления полома, разрушения. Наряду с ними и в связи с их развитием организм живет благодаря наличию, включению и активизации разнообразных защитных, компенсаторных, приспособительных и восстановительных реакций и механизмов. Ведь саму болезнь в широком биологическом смысле следует рассматривать как особую форму жизни, как форму сохранения жизни в изменившихся внутренних и внешних условиях среды благодаря сохранению и активизации с разной скоростью и интенсивностью многообразных защитных, компенсаторных и адаптационных (истинно приспособительных) механизмов.

Защитные механизмы представлены разнообразными эволюционно выработанными механизмами, ответственными за защиту организма от действия на него разных как экзогенных, так и эндогенных повреждающих факторов.

Примерами защитных механизмов являются: 1) кожные, слизистые, сосудистые (как кровеносные, так и лимфатические), гематоэнцефалические, гематоофтальмические и другие клеточно-тканевые барьеры; 2) иммуннокомпетентные структуры и клетки (натуральные киллеры, Т-, В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги: моноциты, гистиофаги, клетки Купфера, клетки Лангерганса; микрофаги: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, клетки нейроглии, тромбоциты, эндотелиоциты и др.); 3) факторы гуморального иммунитета:

антитела, пот, лизоцим, β -лизины, протеазы, фибринолизин, факторы калликреин-кининовой системы и др.

Эти механизмы существуют и реализуют свое защитное действие не только в здоровом, но и в больном организме.

Благодаря разнообразным защитным механизмам обеспечиваются: 1) предупреждение или ограничение внедрения в организм многих патогенных факторов и повреждающего их действия на организм; 2) локализация возникающих повреждений вместе с патогенными факторами; 3) разрушение (уничтожение) как экзогенных, так и эндогенно образовавшихся патогенных факторов, а значит прекращение их повреждающего действия на макроорганизм.

Компенсаторные механизмы *включаются и активизируются в целях замещения утраченных или резко нарушенных структур и функций.* Эти механизмы развиваются, как правило, либо на фоне возникшего патологического процесса в результате нарушенного равновесия между системами, органами, тканями и клетками организма, либо вследствие нарушения равновесия организма с внешней средой. Например, при повреждении части непарного органа или одного из парных органов в оставшихся неповрежденными клеточно-тканевых структурах печени, почки, надпочечника, семенника, яичника и других органов развиваются процессы гипертрофии, компенсирующие функции утраченных морфологических образований.

Приспособительные (истинно адаптационные, или адаптивные) механизмы, как и защитные, всегда существуют в здоровом организме и, как правило, активизируются в больном. *Эти механизмы, во-первых, препятствуют возникновению сдвигов равновесия как внутри организма, так и между последним и окружающей средой; во-вторых, ослабляют и даже возвращают до нормы это нарушенное равновесие как между тканями, органами и системами внутри организма, так и между организмом и внешней средой.*

Роль приспособительных механизмов чрезвычайно велика. Именно благодаря им организм часто оказывается способным не только сохранить жизнь, но и восстановить и поддержать состояние гомеостаза в условиях развившейся самой различной патологии.

Все приспособительные реакции и механизмы можно разделить на две большие группы: *активные и пассивные.*

Благодаря механизмам активного приспособления (например, возбуждению соматической и автономной нервной системы, эндок-

ринной, иммунной, гуморальной и / или генетической систем) организм обеспечивает высокий уровень своей жизнедеятельности (путем активизации сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, пищеварительной, детоксицирующей и др. исполнительных систем), несмотря на наличие и действие патогенного фактора в организме и измененные условия своего существования. Этот тип приспособления энергетически расточителен, так как постоянно требует для активизации деятельности регуляторных и исполнительных систем больших затрат энергии (КРФ, АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ). Последние необходимы для постоянного (и притом повышенного) обеспечения организма энергетическими и пластическими питательными веществами и синтеза из них как новых белков, ферментов, полипептидов, липидов, углеводов, их комплексных соединений, так и ресинтеза макроэргических соединений.

При развитии недостаточности активного приспособления организм раньше или позже переходит на пассивный тип приспособления, в основе которого лежит торможение различных регуляторных и исполнительных систем, а также снижение интенсивности метаболических процессов в них и в целом организме.

Физиологический смысл пассивного приспособления заключается в том, что организм снижает свою потребность в питательных и регуляторных веществах (кислороде, углеводах, липидах, белках, витаминах, гормонах и т.д.) и уменьшает уровень протекания в нем обменных процессов и функций.

Биологический смысл пассивного приспособления заключается в поддержании жизни на низком уровне, сниженной интенсивности физиологических и метаболических процессов в течение определенного периода, обеспечивая организму право на жизнь в будущем. Именно благодаря этим перестройкам в организме достигается его единство с внешней средой и обеспечивается возможность жизни сначала в стесненных, а позже и в нормальных условиях.

В зависимости от вида и стадии патологического процесса или болезни, а также состояния организма и внешней среды могут иметь большее для жизни организма значение либо активные, либо пассивные механизмы приспособления. Например, временный спазм периферических сосудов обеспечивает централизацию кровообращения и улучшение кровотока и функций жизненно важных органов. Длительный и чрезмерный спазм периферических сосудов обычно сопро-

вождается тяжелейшими необратимыми гипоксическими и метаболическими расстройствами, приводящими даже к летальному исходу. Не только длительный, но и временный сильный спазм сосудов сердца или мозга также может привести к тяжелым нарушениям метаболических и физиологических процессов в этих жизненно важных органах, формированию различных порочных кругов, развитию инфаркта миокарда или инсульта мозга, нередко завершающихся гибелью организма.

Приспособительные реакции и механизмы, возникающие при различных видах патологии, бывают следующими: 1) *специфические* (например, образование в организме специфических антител после попадания в последний соответствующих антигенов, в частности, тех или иных микроорганизмов и т.д.); 2) *неспецифические* (например, увеличение продукции и активности лейкоцитарных и гистиоцитарных макро- и микрофагов; повышение связи Hb с O₂, улучшение диссоциации HbO₂; эустресс и т.д.); 3) *общие* (активизация нервной, гуморальной, эндокринной, иммунной регуляторных систем; развитие лихорадки; усиление деятельности мозга, сердца, печени и других жизненно важных образований в организме); 4) *местные* (локальный спазм сосудов, экссудация, эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, образование как лейкоцитарного, так грануляционного вала в очаге воспаления и т.д.).

Патологические реакции (явления полома и разрушения) и **механизмы** также бывают тех же видов: 1) *специфические* (например, повреждения легких при туберкулезе; изменения кожных покровов, слизистых оболочек половых органов, спинного мозга при сифилисе; изъязвления слизистой толстых кишок при брюшном тифе; образование аутоантител в ответ на аутоантигены и т.д.); 2) *неспецифические* (например, развитие патологических рефлексов, парабиоза или доминанты; расстройства кортико-висцеральных связей; возникновение нейродистрофических процессов; формирование и усиление дистресса и т.д.); 3) *общие* (например, развитие бактериемии, септицемии или сепсиса; декомпенсация сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, пищеварительной и других исполнительных систем; стойкие нарушения соматической и / или автономной нервной системы, эндокринной, иммунной и других регуляторных систем); 4) *местные* (например, развитие в клеточно-тканевых структурах в области действия патогенных факторов выраженных процессов альтерна-

ции, экссудации, дистрофических процессов, расстройств микроциркуляции и других нарушений местного кровообращения: венозной гиперемии, ишемии, стаза).

3. ОБЩИЙ САНОГЕНЕЗ

Термин «саногенез» происходит от лат. *sanus* (здоровье) и *genesis* (происхождение, развитие). *Под саногенезом следует понимать комплекс защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов, направленных против болезни и действия на организм болезнетворных факторов в целях восстановления или предупреждения нарушений механизмов саморегуляции и купирования заболевания.* Таким образом, саногенетические реакции и механизмы направлены как на выздоровление больного организма, так и на сохранение и поддержание его здоровья.

Общий саногенез – общие принципы, реакции и механизмы не только выхода организма из заболевания и его выздоровления, но и сохранение здоровья с участием разнообразных защитных и компенсаторно-приспособительных реакций.

Частный саногенез изучает механизм выздоровления конкретного организма с участием тех или иных защитно-компенсаторно-приспособительных реакций.

Выделяют следующие принципиально различные *пути формирования саногенеза*:

1. Механизмы развития болезни (патогенеза) и выздоровления больного организма одни и те же, но направления их реализации противоположны, т.е. реакции саногенеза противодействуют механизмам патогенеза и ограничивают их.
2. Механизмы выздоровления отличны от механизмов развития болезни не только противоположной направленностью, но и самой функциональной сущностью.

В связи с этим при разных заболеваниях и на разных этапах одного и того же заболевания выделяют первичные и вторичные механизмы выздоровления больного организма.

Первичные саногенетические механизмы препятствуют возникновению и развитию болезни и патологического процесса путем ослабления и ликвидации действия патогенных и патогенетических факторов.

Вторичные саногенетические механизмы активно способствуют выздоровлению больного организма, активизируя компенсаторные и восстановительные реакции и механизмы.

Реализация саногенетических механизмов возможна на самых различных уровнях организации организма.

3.1. Краткая характеристика механизмов выздоровления

К первичным саногенетическим механизмам относятся защитные и адаптационные реакции.

Защитные механизмы направлены на «самоустранение» от действия какого-либо повреждающего фактора (механического, температурного, химического, биологического), в том числе на снижение или ликвидацию того или иного патогенного фактора.

Например, при попадании на кожу руки горячей воды быстро возникает ощущение боли и стремление сразу же отдернуть обожженную конечность и поместить ее в холодную воду или обезболить место повреждения. При пищевом отравлении организм также избавляется от действия повреждающих (токсических) веществ путем рвоты, диареи либо одновременно тем и другим способом.

Таким образом, первичные саногенетические механизмы ответственны за обеспечение жизни больного организма либо путем «самоустранения» от действия патогенного фактора, либо путем адаптации к новым (изменившимся) условиям, в том числе к сосуществованию с находящимися в нем патогенными (инфекционными, токсическими, антигенными и др.) факторами.

Вторичные саногенетические механизмы (*компенсаторные и восстановительные*) направлены на восстановление в больном организме полностью или частично утраченных или нарушенных структур, метаболических процессов и функций. Именно компенсацию нарушенных структур, метаболических процессов и функций ведущие отечественные патологи (И.Р. Петров, С.М. Павленко, Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К. Хитров) единодушно рассматривают как основную форму выздоровления. В частности, компенсаторные механизмы способны снизить неадекватно повышенную функцию тех или иных клеточно-тканевых структур и нормализовать тем самым деятельность организма.

При развитии наиболее часто встречаемой в жизни человека гипофункции или дисфункции органа или его части, сопровождающейся возникновением того или иного заболевания или патологического процесса, происходит активация разнообразных резервных возможностей. К ним следует отнести компенсаторную гиперфункцию (гетеро- и гомеотропные механизмы усиления работы сердца), различные виды гипертрофии (компенсаторную, коррелятивную, викарную) и гиперплазию клеток, тканей и органов, репаративную регенерацию, активную перестройку метаболизма в сторону усиления анаболических процессов, активную перестройку ведущих регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной) и т.д. Все это способствует полному выздоровлению организма и уравниванию его со средой обитания.

3.2. Классификация и характеристика компенсаторно-приспособительных реакций

Компенсаторно-приспособительные реакции, активизирующиеся при самой различной патологии, подразделяют по скорости развития и устойчивости на три основных типа: 1) срочные (аварийные) и малоустойчивые (или неустойчивые); 2) относительно быстрые и относительно устойчивые; 3) продолжительные и устойчивые.

Первый (срочный, аварийный) тип реакции возникает быстро и отвечает за поддержание необходимых для жизнеобеспечения организма констант (уровень артериального давления, содержание глюкозы в крови, осмотическое давление, рН крови и тканей, в том числе путем удаления из организма вредных веществ и др.). Реализация этих реакций происходит в течение нескольких секунд, минут и часов с участием быстро активизирующихся отделов нервной системы, а также эндокринных центров гипоталамуса, гипофиза, мозгового и коркового вещества надпочечников и др.

Второй тип реакций ответствен за относительно быстрое и устойчивое включение резервных возможностей жизненно важных органов, исполнительных и регуляторных систем. В условиях покоя эти органы и системы выполняют работу, обычно не превышающую 10-20 % их максимальной мощности. Эти реакции, длющиеся в течение многих часов, дней и даже недель, обеспечивают переход организма на иной, как правило, более высокий уровень регуляции и функцио-

нирования (например, усиление теплообмена, лейкопоза, насыщения гемоглобина кислородом и др.). В основе реакций второго типа обычно лежит активизация механизмов, направленных на разрушение и удаление повреждающих агентов (микроорганизмов, ядов, антигенов), а также активизации механизмов адаптации организма к этим агентам.

Для третьего типа реакций характерно медленное включение, длительное и устойчивое функционирование жизненно важных органов, систем и организма в целом. Эти реакции продолжаются многие месяцы, годы и даже десятилетия. Их основу чаще всего составляют гипертрофия, гиперплазия и репаративная регенерация клеточно-тканевых структур, а также устойчивая и адекватная перестройка метаболических процессов, структур и функций. Все это приводит к установлению новых надежных связей и повышению пластичности в различных исполнительных и, особенно, регуляторных системах.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что означает термины «этиология», «общая этиология» и «частная этиология»?
2. Кратко представьте историю взглядов на этиологию.
3. Охарактеризуйте термины «монокаузализм», «полиэтиологизм», «кондиционализм», «конституционализм».
4. Каковы современные взгляды на понятие «причинный (этиологический) фактор патологии», «условия» и «причина болезни»?
5. Дайте современную классификацию причинных (этиологических) факторов.
6. Что означают термины «патогенез», «общий патогенез», «частный патогенез»?
7. Какова роль этиологического фактора в патогенезе заболевания?
8. Что следует понимать под термином «патогенетические факторы» и «порочный круг»?
9. Охарактеризуйте понятия «основное звено патогенеза», «ведущие звенья патогенеза» и «второстепенные звенья патогенеза» (приведите примеры).
10. Назовите и охарактеризуйте основные пути патогенного действия этиологических факторов на организм.
11. Перечислите и охарактеризуйте механизмы, реализующие возникновение болезни.

12. Дайте определение понятий «местные и общие изменения» и «функциональные и морфологические изменения» и «специфические и неспецифические изменения» и укажите их роль в развитии патологии.
13. Какова роль защитных, компенсаторных, приспособительных и патологических изменений в развитии болезни?
14. Что означают термины «саногенез», «общий саногенез», «частный саногенез» и «первичные и вторичные саногенетические механизмы»?
15. Назовите и охарактеризуйте основные пути формирования саногенеза.
16. Дайте классификацию компенсаторно-приспособительных реакций и охарактеризуйте их.

ЛЕКЦИЯ 3

РОЛЬ РЕАКТИВНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

1. РЕАКТИВНОСТЬ, ПОНЯТИЕ, ОСНОВНЫЕ ВИДЫ, ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ

Термин «реактивность» происходит от лат. *re* (повторное действие, противодействие) и *activus* (действительный, деятельный). Реактивность дословно означает способность к обратному действию. В современном понимании *реактивность* – *основное свойство живого организма определенным образом отвечать (реагировать) на воздействие факторов внешней среды и изменение внутренней среды.*

Реактивность представляет такое же важное свойство живого организма, как питание, обмен веществ, размножение, рост. Она присуща всем уровням организации живого: субклеточному, клеточному, тканевому, органному, системному, организменному. Это важнейшая форма связи и взаимодействия организма с окружающей средой, природой и людьми.

К основным физиологическим механизмам реактивности живых структур относят: 1) раздражимость; 2) возбудимость; 3) чувствительность (сенситивность); 4) возбуждение; 5) торможение; 6) проводимость; 7) лабильность (функциональная подвижность); 8) парабиоз и др.

Нарушения этих важнейших механизмов приводят к изменению реактивности различных уровней организации организма. Для здорового организма характерна физиологическая реактивность. Для больного организма, кроме физиологической, характерна также патологическая реактивность. Формирование и изменение как физиологической, так и патологической реактивности происходит в процессе эволюции (фило- и онтогенеза) в зависимости от наследственных, а также приобретенных конституциональных свойств организма.

Без понятия реактивности и характеристики основных ее видов невозможно правильно и объективно оценить состояние не только здорового, но и больного организма. Оптимальная коррекция измененной (патологической) реактивности организма – неотъемлемая часть профилактической и лечебной медицины.

В настоящее время считают, что реактивность организма определяет особенности этиологии, патогенеза, клинических проявлений, исходов болезней, патологических состояний, процессов, реакций, а также выбор путей, методов и средств их профилактики и лечения.

Большой вклад в учение о патологической реактивности организма внесли известные русские ученые И.И. Мечников, А.А. Богомолец, А.Д. Сперанский, И.В. Давыдовский, Н.Н. Сиротинин, И.Р. Петров, А.Д. Адо, Д.С. Саркисов и др.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКТИВНОСТИ

Различают следующие виды (формы) реактивности организма:

В зависимости от основных биологических свойств организма:

- Видовая (биологическая, первичная).
- Расовая (негроидная, европеоидная, евразийская, американская, австралоидная).
- Групповая (популяционная): 1) конституциональная (наследственная и приобретенная в процессе онтогенеза устойчивая совокупность морфологических, метаболических, физиологических и поведенческих признаков, проявляющаяся в виде различных видов конституций и их аномалий); 2) возрастная (новорожденного, грудного, детского, подросткового, молодого, зрелого, пожилого, старческого, престарелого возраста); 3) половая (женского и мужского пола).
- Индивидуальная.

В зависимости от биологической значимости ответа организма:

- физиологическая,
- патологическая.

В зависимости от степени специфичности ответа организма:

- специфическая (развитие аллергии, в том числе аутоаллергии, иммунодефицита): 1) гуморальная (образование АТ в ответ на АГ); 2) клеточная (отторжение трансплантата);
- неспецифическая (изменение физиологических механизмов: раздражимости, возбудимости, чувствительности и т.д.): 1) гуморальная (синтез и действие лизоцима, β -лизина, кининов, гидролаз, интерферонов, интерлейкинов и др.); 2) клеточная (пиноцитоз, фагоцитоз).

В зависимости от выраженности реакции организма на воздействие:

- повышенная (гиперергия),
- пониженная (гипергия),
- отсутствующая (анергия),
- извращенная (дизергия).

В зависимости от уровня организации организма:

- субклеточная,
- клеточная,
- тканевая,
- органная,
- системная,
- организменная.

Другие виды (формы) реактивности организма:

- активная (в постнатальный период с затратой энергии) и пассивная (в пренатальный период без затраты энергии),
- наследственная и приобретенная в процессе онтогенеза (пренатальная и постнатальная),
- биоритмическая (организменная и надорганизменная).

3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ РЕАКТИВНОСТИ

3.1. Биологическая (видовая) реактивность

Видовая (биологическая, первичная) реактивность возникает под влиянием обычных (адекватных) воздействий окружающей среды, не нарушающих гомеостаз организма. Ее определяют наследственные морфологические и метаболические особенности представителей данного вида. Эта реактивность свойственна и человеку, и животному, она направлена на сохранение вида в целом. Видовая реактивность может быть как физиологической, так и патологической.

В качестве примеров видовой физиологической реактивности можно назвать направленное движение (таксис) простейших и сложнорефлекторные изменения (инстинкты) жизнедеятельности животных: сезонные миграции рыб и птиц, анабиоз, зимняя спячка и др. Особенности протекания патологических процессов (воспаление, ли-

хорадка, аллергия) у разных представителей животного мира можно привести в пример видовой патологической реактивности.

Яркое проявление видовой реактивности – восприимчивость или невосприимчивость к тем или иным возбудителям. Например, чума собак и ящур крупного рогатого скота не заразны для человека. Столбняк опасен для человека, обезьян, лошадей, но не встречается у кошек, собак, черепах, крокодилов. У акул не бывает инфекционных заболеваний, нагноения ран. Крысы и мыши не болеют дифтерией, а собаки и кошки – ботулизмом. Анафилактический шок у морской свинки вызвать значительно легче и быстрее, чем у крысы. К различным видам гипоксии лягушки значительно менее чувствительны и более устойчивы, чем крысы и другие млекопитающие. Собаки более чувствительны к стрихнину, чем кролики (вследствие разной активности ферментов, разрушающих стрихнин). Для собак, по сравнению с кроликами и даже людьми, сульфаниламиды более токсичны. Длительность гексобарбиталового сна у разных видов млекопитающих различна (в частности, период полураспада гексобарбитала, введенного в дозе 100 мг/кг, у мышей составляет 19 мин, у кроликов – 60 мин, у крыс – 140 мин, а у человека – 360 мин). Приведенные примеры ярко свидетельствуют о видовых особенностях метаболизма различных лекарств.

Таким образом, реактивность у разных видов не одинакова, что существенно зависит от филогенетического (эволюционного) положения того или иного животного. *Чем выше в филогенетическом отношении стоит животное, тем сложнее его реакции на различные воздействия.*

Так, реактивность простейших и многих низших животных состоит лишь в изменении интенсивности обмена веществ, что позволяет этим существам жить даже в неблагоприятных для них условиях внешней среды (понижение температуры, уменьшение содержания кислорода). Реактивность позвоночных животных разнообразнее и выражена в большей степени, чем у беспозвоночных. У беспозвоночных инфекция протекает в основном по типу простого паразитизма, скрытой инфекции, вульгарного сепсиса, а у холонокровных позвоночных в ответ на инфекцию возникает хорошо выраженная гранулема. Более сложна реактивность теплокровных животных (значительную роль в этом играют более развитые нервная, эндокринная и иммунная системы), в связи с этим у них лучше развиты адаптацион-

ные механизмы к механическим, физическим, химическим и биологическим воздействиям. Иммунологическая реактивность позволяет эффективно вырабатывать специфические антитела, причем, это свойство у теплокровных выражено по-разному в зависимости от вида организма.

Наиболее сложна и многообразна реактивность человека, для которой особое значение имеет вторая сигнальная система – воздействие слов, письменных знаков. Слово, изменяя различным образом реактивность человека, может оказывать как лечебное, так и болезнетворное действие. У человека, в отличие от животных, физиологические закономерности деятельности органов и систем в значительной мере зависят от социальных факторов, что позволяет с уверенностью говорить об их социальном опосредовании.

На основе видовой реактивности формируется реактивность группы индивидов в пределах вида и каждого отдельного индивида.

3.2. Групповая реактивность

Групповая реактивность – реактивность отдельных групп людей или животных, объединенных каким-либо общим признаком, определяющим особенности реагирования всех представителей данной группы организмов на воздействия факторов внешней среды. К таким признакам относят особенности возраста, пола, конституции, наследственности, принадлежность к определенной расе, группе крови, тому или иному типу высшей нервной деятельности и другие.

Особенности половой реактивности обусловлены анатомо-физиологическими отличиями мужского и женского организма. В связи с этим выделяют женские и мужские болезни, отличающиеся определенными особенностями их возникновения, течения, исхода и лечения. В женском организме существенное изменение реактивности происходит в связи с менструальным циклом, беременностью, длительным климактерическим периодом. В среднем реактивность женщин, в том числе и за счет более высокой возбудимости симпатической нервной системы, отчетливо выше, чем у мужчин. Женщины более устойчивы к гипоксии, кровопотере, ускорениям, ядам. У мужчин значительно чаще выявляют такие заболевания, как подагра, стеноз привратника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак головки поджелудочной железы, а для женщин более ха-

рактарны ревматоидный артрит, желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря, микседема, гипертиреоз. У лиц с первой группой крови на 35 % выше риск заболеть язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а со второй – раком желудка. Люди, имеющие вторую группу крови, более чувствительны к вирусам гриппа, но устойчивы к возбудителю брюшного тифа. Особенности групповой реактивности учитывают при переливании крови. На действие одних и тех же факторов (социальных, психических) неодинаково реагируют представители разных конституциональных типов (сангвиники, холерики, флегматики, меланхолики). Все больные сахарным диабетом обладают сниженной толерантностью к углеводам, а больные атеросклерозом – к жирной пище. Особая реактивность у детей и стариков, что послужило основой выделения таких разделов медицины, как педиатрия и гериатрия.

3.3. Индивидуальная реактивность

Кроме общих (видовых и групповых), существуют и индивидуальные особенности, характерные для каждого отдельно взятого индивида. Так, воздействие какого-либо фактора (например, инфекционный агент) на группу людей или животных никогда не вызывает у всех индивидов этой группы совершенно одинаковые изменения жизнедеятельности. Например, при эпидемии гриппа некоторые люди болеют тяжело, другие – легко, а третьи не болеют вовсе, хотя у всех этих лиц выявлен один и тот же возбудитель. Объяснить это можно индивидуальной реактивностью каждого организма.

Проявление индивидуальной реактивности может зависеть от циклических изменений, связанных со сменой времен года, дня и ночи (так называемые хронобиологические изменения). Помнить о них необходимо врачу любой специальности. Так, например, смертность при ночных операциях втрое выше, чем при дневных. Кроме того, необходимо выбирать оптимальное время приема лекарств.

Нарушения биоритмов различных уровней организации организма вызывают либо функциональные (десинхронозы), либо органические расстройства, что может привести как к возникновению того или иного заболевания или патологического процесса, так и к ускорению его развития, утяжелению течения и ухудшению исхода. Например, коклюш и корь чаще возникают и более тяжело протекают в конце

зимы, число психических болезней увеличивается весной, заболеваемость полиомиелитом возрастает в августе и сентябре, обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки бывают весной и осенью. У людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявлено извращение циркадной ритмики метаболизма липидов, электролитов (натрия, калия), активности свертывающей системы крови, функционирования систем кровообращения и дыхания. Причем наиболее неблагоприятные сдвиги у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточностью выявляют в вечернее и ночное время. Так, у больных с начальной стадией гипертонической болезни отмечено смещение акрофазы систолического и среднего давления с дневных часов на вечерние. Еще большие циркадные нарушения сердечно-сосудистой и симпатoadреналовой систем обнаруживают у больных, страдающих одновременно атеросклерозом, гипертонической болезнью III стадии и недостаточностью кровообращения. Смертность от сердечной недостаточности зимой выше утром и ниже вечером, а летом смещена на ранние утренние и поздние вечерние часы.

Выявлена и существенная зависимость измененной реактивности, в том числе чувствительности, больного организма к действию лекарственных препаратов.

Для профилактики аритмий и сердечной недостаточности препараты калия целесообразнее назначать в вечернее и ночное время. Сердечные гликозиды, используемые для лечения декомпенсированных пороков сердца и кардиосклероза, необходимо принимать в вечернее время и отказаться, таким образом, от традиционного применения их в первую половину суток.

3.4. Изменение реактивности организма в процессе онтогенеза

Реактивность организма изменяется в течение индивидуальной жизни человека (т.е. в процессе онтогенезе). Это можно проследить на многих примерах.

Так, способность к развитию воспаления в полном его объеме формируется у индивида постепенно по мере онтогенетического развития организма, протекая невыразительно во внутриутробном периоде и приобретая большую выраженность у новорожденных. У новорожденного более частые, чем у взрослых, болезни органов дыха-

ния и пищеварительной системы обусловлены анатомо-физиологическими особенностями наиболее важных систем (дыхательной, пищеварительной, иммунной, эндокринной, нервной). Меньшую приспособляемость организма к колебаниям температуры окружающей среды и, как результат, более быстрое возникновение перегревания или переохлаждения можно объяснить недоразвитием системы терморегуляции.

В возрасте от года до трех лет ребенок особо восприимчив к различным инфекциям (корь, скарлатина, коклюш, дифтерия) в силу функциональной незрелости иммунной системы и исчезновения к этому времени антител, полученных от матери через плаценту и при кормлении грудью, а также недоразвития барьерных систем организма.

Реактивность в пубертатном периоде (13-18 лет) обусловлена, главным образом, изменениями функционирования гормональной и иммунной систем. В этот период повышается восприимчивость к гнойничковым инфекциям – развиваются юношеские угри.

Наиболее оптимально выражена реактивность организма в молодом и зрелом возрасте, когда все системы сформированы и адекватно функционируют.

В старости индивидуальная реактивность вновь снижается, чему, по-видимому, способствует перемена в гормональной системе, ослабление функции барьерных систем, процессов регенерации, активности фагоцитов, уменьшение выработки антител, вялое течение воспаления и лихорадки и т.д. Все это приводит к повышению восприимчивости к кокковым и вирусным (грипп, энцефалит) инфекциям, увеличению частоты развития воспалений легких, гнойничковых заболеваний кожи и слизистых оболочек, опухолей тканей и органов.

3.5. Характеристика физиологической и патологической реактивности

Физиологическая реактивность – способность здорового организма адекватно отвечать на различные факторы внешней и внутренней среды. Она обеспечивает: 1) оптимальное включение защитно-приспособительных реакций; 2) поддержание гомеостаза (постоянства внутренней среды) или гомеокинеза (гомеостаза в подвижном виде с определенным изменением величин его констант); 3) сохранение

резистентности различных уровней организации организма; 4) сохранение оптимальной жизнедеятельности и работоспособности и продолжительности жизни человека.

Физиологическая реактивность неодинакова у разных групп людей или животных. Например, такие физиологические процессы, как кровообращение, дыхание, пищеварение, секреция гормонов различны у детей и стариков, а также у людей с разным типом нервной системы.

Патологическая реактивность – способность больного организма неадекватно отвечать как на физиологические, так и на патогенные раздражители внешней и внутренней среды, что приводит в конечном итоге к снижению защитных, компенсаторных и адаптационных реакций, механизмов, резервных возможностей и гомеостаза организма, а также его резистентности, жизнедеятельности, работоспособности и продолжительности жизни. Патологическую реактивность называют также вторичной (болезненно измененной). Обычно она возникает под воздействием на организм болезнетворных факторов, вызывающих повреждение и нарушение гомеостаза. При этом происходит снижение приспособляемости поврежденного организма к изменениям внешней и внутренней среды.

Патологическая реактивность, как и физиологическая, может быть специфической и неспецифической, наследственной и приобретенной, активной и пассивной, естественной и искусственной.

3.6. Характеристика специфической и неспецифической реактивности

Специфическая реактивность – способность организма отвечать на действие антигена выработкой антител или комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к этому антигену, т.е., это реактивность иммунной системы (иммунологическая реактивность).

Высокоспециализированную форму реакции организма, определяющую его сопротивляемость и защиту, называют иммунным ответом. Возможность распознавания «своего» и «чужого» – центральный биологический механизм реактивности.

К основным проявлениям специфической физиологической реактивности относят активный специфический иммунитет, выработку и

накопление специфических защитных антител, образование иммунных комплексов на поверхности тучных клеток и т.д.

Основные проявления специфической патологической реактивности – различные аллергические и аутоиммунные, иммунодефицитные и иммунопролиферативные заболевания.

При воздействии патогенных микроорганизмов количество специфических антител в организме человека может быть неадекватно низким, неспособным нейтрализовать соответствующие антигены. Наиболее опасна для организма задержка образования защитных иммуноглобулинов в процессе раннего постнатального периода (более одной недели – для Ig M, более 3 нед – для Ig A и Ig G, еще на большие сроки – для Ig E). Это может быть обусловлено врожденным или приобретенным угнетением тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов под влиянием различных патогенных факторов или гиперпродукции глюкокортикоидов корой надпочечников. Наряду с дефицитом специфического гуморального может развиваться и дефицит специфического клеточного иммунитета. Более того, в ответ на антиген могут образовываться различные аллергические антитела и их комплексные соединения, оказывающие дополнительные повреждающие воздействия на макроорганизм.

Способность организма сопротивляться воздействиям окружающей среды, не нарушая при этом своего гомеостаза, тесно связана с функционированием механизмов не только специфической, но и неспецифической защиты.

Неспецифическая физиологическая реактивность ответственна за обеспечение сопротивляемости организма физическим, химическим и биологическим воздействиям путем защиты от проникновения токсинов, микробов и других патогенных факторов. Это зависит от проницаемости кожных и слизистых покровов, количества и активности фагоцитов, наличия бактерицидных субстанций в кожных секретах, присутствия лизоцима, пропердина, интерферона, интерлейкинов и др.

Неспецифическая патологическая реактивность может проявляться угнетением не только реактивности, но и резистентности организма по отношению к различным болезнетворным воздействиям. Это часто можно наблюдать при экстремальных состояниях. Например, при экспериментальной эпилепсии, различных видах комы, коллапса, травматического шока, гипоксии, инфекционно-токсических

заболеваниях происходит угнетение условных и безусловных рефлексов, сердечной деятельности, дыхания, пищеварения, выделения, фагоцитоза, образования антител и т.д. В частности, при наркозе на фоне резко сниженной реактивности центральной нервной системы страдают антителообразование, фагоцитоз, детоксикационная функция печени, в результате чего токсико-инфекционный процесс обычно протекает значительно тяжелее.

3.7. Местные и общие проявления реактивности

Реактивность (как патологическая, так и физиологическая) *может быть общей* (формирование иммунитета, поддержание здоровья, адекватные и неадекватные изменения обмена веществ) *и местной* (альтерация, изменения микроциркуляции, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации в очаге воспаления и др.). Например, у больных бронхиальной астмой выявляют повышенную чувствительность бронхов к ацетилхолину. Тучные клетки, взятые от животного, сенсibilизированного яичным альбумином, дегранулируют на предметном стекле при добавлении к ним этого же альбумина, в отличие от тучных клеток, полученных от несенсibilизированного животного. Лейкоциты, не имеющие на своей поверхности рецепторов к хемоаттрактантам, одинаково ведут себя в живом организме и *in vitro*. На этом основаны и используемые в клинических лабораториях методы, позволяющие *in vitro* оценить способность лейкоцитов к миграции, хемотаксису, слипанию, респираторному взрыву.

Реактивность (как патологическая, так и физиологическая) может быть реализована на различных уровнях организации организма (от субклеточного до организменного).

Так расстройства субклеточной реактивности наблюдают при изменениях структуры, соотношения и активности различных видов органелл (рибосом, лизосом, эндоплазматического ретикулама), гемоглобина (HbA₁, HbA₂, HbF), белков цитоплазмы (альбуминов, глобулинов и их комплексных соединений).

Расстройства клеточной реактивности выявляют при изменениях структуры, метаболизма и функций либо клеточной мембраны, либо ядра, либо цитоплазмы.

Нарушения тканевой и органной реактивности обнаруживают при изменениях структуры, метаболизма и функций какой-либо ткани

или органа.

Расстройства системной реактивности выявляют при изменениях реакции либо физиологических (кровообращение, дыхание, пищеварение, детоксикация и др.), либо функциональных систем (обеспечивающих поддержание различных гомеостатических параметров: артериального, венозного, капиллярного, гидростатического, онкотического или осмотического давления, рН крови и др.).

Для нарушения организменной реактивности характерны изменения реакций целостного организма в ответ на воздействие различных физиологических и патогенных факторов внешней среды (например, возникновение различных нарушений психики, поведения и др.).

3.8. Интенсивность и характер проявления реактивности организма

Патологическая реактивность целостного организма и различных его составляющих отличается от физиологической не только интенсивностью, но и характером. Она может быть повышенной (*гиперергия*), пониженной (*гипергия*), отсутствующей (*анергия*) и извращенной (*дизергия*).

При *гиперергии* (от греч. *hyper* – больше, *ergon* – действую) чаще преобладают процессы возбуждения. Поэтому более бурно протекает воспаление, интенсивнее проявляются симптомы болезни с выраженными изменениями деятельности органов и систем. Например, пневмония, туберкулез, дизентерия протекают интенсивно, бурно, с ярко выраженными симптомами, высокой лихорадкой, лейкоцитозом.

При *гипергии* и *анергии* преобладают процессы торможения и угнетения разных физиологических и метаболических процессов. Гипергическое воспаление протекает вяло, невыразительно, симптомы заболевания стерты, малозаметны. При анергическом воспалении они отсутствуют.

Различают положительную и отрицательную гипергию и анергию. При положительной гипергии (или анергии) внешние проявления реакции снижены (или отсутствуют), но это связано с развитием активных реакций защиты (например, с развитием антимикробного иммунитета). При отрицательной гипергии (или анергии) внешние проявления реакций организма также снижены, но связано это с тем,

что механизмы, регулирующие реактивность организма, заторможены, угнетены, истощены, повреждены. Например, после длительной и тяжелой инфекции течение раневого процесса медленное, с вялыми бледными грануляциями, слабой эпителизацией.

Примером *дизергии* может быть нетипичное (извращенное) реагирование больного на какое-либо лекарство, действие холода и т.д.

3.9. Факторы, определяющие реактивность организма

Все виды реактивности формируются на основе расовых, возрастных, половых, наследственных и конституциональных особенностей, определяющих соответствующие состояния регуляторных и исполнительных систем, а также под влиянием факторов внешней среды. Рассмотрим некоторые из них.

3.9.1. Роль внешних факторов

Реактивность организма тесно связана с состоянием и влиянием экологии и интенсивным и / или длительным действием самых различных механических, химических, биологических, социальных и др. факторов (изменение влажности, температуры, давления, радиации, пищи, воды и др.).

Активная приспособляемость к недостатку кислорода может идти путем усиления легочной вентиляции и кровообращения, увеличения количества эритроцитов и гемоглобина, перестройки процессов метаболизма, активации анаэробных процессов и др. Адаптация к повышению или снижению температуры окружающей среды может происходить в виде соответствующих изменений процессов как теплопродукции, так и теплоотдачи.

Разнообразие людей (расовое, групповое, индивидуальное, наследственное, конституциональное, возрастное и др.) в сочетании с постоянно меняющимися влияниями внешней среды на каждого человека создает бесчисленные варианты реактивности, от которых в конечном итоге зависят возникновение, особенности течения и исхода той или иной патологии.

3.9.2. Роль наследственности

Как следует из определения реактивности, ее основа – генотип. Процессы адаптации организма к окружающим условиям теснейшим

образом связаны с формированием наследственных особенностей. Без наследственности, обеспечивающей устойчивость жизненных функций, невозможно сохранение и поддержание жизни на любом уровне его организации.

Наследственность, как и изменчивость – одна из основных предпосылок эволюции организма. Вместе с тем наследственная информация (генетическая программа), реализующаяся в каждом индивиде, обеспечивает формирование всех признаков и свойств лишь во взаимодействии с условиями внешней среды, т.е. нормальные и патологические признаки организма – результат взаимодействия наследственных (внутренних) и постоянно изменяющихся средовых (внешних) факторов.

3.9.3. Роль конституции

Большое значение в реактивности организма имеют особенности конституции (строения, метаболизма, функций, темперамента, поведения, реакций на внешние и внутренние раздражители).

В современной медицинской науке конституцию рассматривают в качестве основной биологической характеристики целостного организма, поскольку за разными вариантами нормы скрыты различные способы адаптации организма к постоянно изменяющимся условиям среды, особенно в связи с разной сопротивляемостью к определенным заболеваниям. Учение о типах конституции гласит, что каждому из конституциональных типов присущи характерные особенности не только формы телосложения, черт характера, темперамента, но и деятельности нервной и эндокринной систем, состояния метаболизма (направленности изменений и величины биохимических показателей), структуры и функции внутренних органов. Конкретные типы конституции определяют также различные показатели иммунитета, предрасположенность к инфекционным и неинфекционным заболеваниям.

3.9.4. Роль других факторов

Европейцы, по сравнению с азиатами, чаще страдают атеросклерозом, но среди них к развитию этого заболевания более устойчивы северные народности и сельские жители.

Реактивность организма изменяется в течение года (выше летом, ниже зимой) и суток (у спящего – снижена, у бодрствующего, как

правило, повышена). В период естественного сна, в состоянии гипо- и анабиоза реактивность организма к различным физиологическим и патогенным факторам резко снижается. При этом существенно повышена устойчивость (сопротивляемость) организма к различным видам гипоксии, действию травматических (механических, электрических, термических, радиационных) факторов, микроорганизмов, ядов (в том числе стрихнина) и т.д. На фоне охлаждения, голодания, астенизации организма повышается его чувствительность к действию различных возбудителей инфекционных заболеваний, особенно к туберкулезным бактериям.

Реактивность организма также меняется в зависимости от количества и качества потребляемой пищи. Например, у голодающих в период блокады ленинградцев с уменьшением потребления белковой пищи отмечалось снижение реактивности организма, угнетение иммунитета, однако существенно сократилось число больных аллергическими заболеваниями и ревматизмом.

4. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА: ПОНЯТИЕ, ФОРМЫ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С РЕАКТИВНОСТЬЮ

Реактивность и резистентность не только отражают основные свойства живого организма, но и связаны между собой (табл. 1).

Таблица 1

Основные взаимоотношения между реактивностью (Рт) и резистентностью (Рз) организма

№ п/п	Направленность изменений Рт и Рз	Примеры
1	Рт повышена Рз повышена	Процесс формирования иммунитета, акклиматизации, закаливания, тренировки организма при действии на него умеренных и слабых раздражителей. В основе – умеренное возбуждение (активизация) регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной), определяющее включение активно-приспособительных реакций и механизмов

2	Рт повышена Рз снижена	Гиперергия, аллергия, анафилаксия. перевозбуждение нервной системы, невроз, психоз. Действие на организм экстремальных факторов и др.
3	Рт снижена Рз повышена	Зимняя или летняя спячка животных. Гиббернация (управляемая гипотермия) организма. Включение пассивно-приспособительных механизмов. Наличие высокой устойчивости к гипоксии у новорожденных
4	Рт снижена Рз снижена	Старческий возраст. Гиперергия. Анергия. Алиментарная дистрофия (неполное пищевое голодание). Гиповитаминозы. Авитаминозы.

Резистентность (от лат. *resisteo* – сопротивление) организма – устойчивость (сопротивляемость) организма к действию патогенных факторов. Выделяют естественную и приобретенную формы резистентности.

Естественная (первичная, наследственная) резистентность бывает: 1) абсолютной (например, у человека к чуме рогатого скота, собственным тканевым белкам); 2) относительной (например, у человека к чуме верблюда; заболевание развивается только после сильного утомления и др. сильных стрессов).

Естественная резистентность (толерантность – терпимость, невосприимчивость, привыкание) формируется еще в эмбриональный период и поддерживается в течение всей жизни индивида. В ее основе лежат морфофункциональные особенности организма, благодаря которым формируется устойчивость к действию даже некоторых экстремальных факторов (устойчивость одноклеточных организмов и червей к радиации, холонокровных животных – к гипотермии).

Согласно теории запрещенных клонов Бернета в организме существуют отдельные клоны, отвечающие за врожденную (естественную) толерантность. Наследственный иммунитет защищает людей от многих инфекций животных. Это обусловлено молекулярными, субклеточными и клеточными особенностями конституции человека, благодаря которым его структуры не могут служить средой обитания для микроорганизмов.

Например, малярийный плазмодий не может размножаться в эритроцитах человека, содержащих аномальный гемоглобин (HbS), поэтому больные серповидно-клеточной анемией имеют наследственную резистентность к малярии. При мутации клонов, контролирующей естественный иммунитет, и их пролиферация отмечается аномальный иммунный ответ, проявляющийся запуском механизмов аутоиммунизации, потерей толерантности (резистентности) и индукцией иммунного ответа в отношении собственных антигенов.

Приобретенная (вторичная, индуцированная) резистентность организма к инфекционным воздействиям может возникнуть в результате: 1) перенесенных инфекционных заболеваний; 2) после применения вакцин и сывороток; 3) антигенной перегрузки в ответ на попадание в организм большого количества белкового антигена (иммунологический паралич) либо при многократном введении малых количеств антигена (низкодозовая толерантность).

Резистентность организма к неинфекционным воздействиям можно приобрести путем тренировок (например, к физическим нагрузкам, действию ускорений, перегрузок, гипоксии, к низким и высоким температурам).

Резистентность, как и реактивность, организма может быть активной и пассивной.

Активная резистентность возникает в результате активной адаптации (включения механизмов защиты) к повреждающему фактору. К таковым относят многочисленные механизмы неспецифической (например, фагоцитоз, устойчивость к гипоксии, связанная с усилением вентиляции легких и увеличением числа эритроцитов) и специфической (образование антител при инфекции) защиты организма от болезнетворных влияний среды.

Пассивная резистентность не связана с активным функционированием механизмов защиты организма. Ее обеспечивают барьерные системы (кожа, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер), полученные организмом по наследству. Эти свойства не обеспечивают активных реакций организма на болезнетворные влияния. Устойчивость к инфекции может возникнуть при передаче соответствующих антител от матери к ребенку или при заместительном переливании крови, взятой от переболевшего донора.

Резистентность, как и реактивность организма, может быть: 1) специфической (к действию одного определенного патогенного

агента); 2) неспецифической (по отношению к самым различным болезнетворным воздействиям).

Нередко понятие «реактивность» отождествляют с понятием «резистентность». Связано это с тем, что довольно часто реактивность представляет собой выражение активных механизмов возникновения резистентности организма к различным болезнетворным факторам. Однако бывают состояния организма, при которых реактивность и резистентность изменяются разнонаправленно (см. табл. 1). Например, при гипотермии, некоторых видах голодания, зимней или летней спячке животных реактивность организма снижается, а его резистентность к гипоксии и ряду инфекционных возбудителей возрастает.

4.1. Основные механизмы реактивности и резистентности организма

Одна из важнейших задач патологии – раскрытие механизмов реактивности и резистентности, поскольку они составляют основу не только реагирования на болезнетворные агенты, но и сопротивляемости (устойчивости) организма к воздействию последних. Общеизвестно, что различные индивиды неодинаково восприимчивы к тем или иным инфекционным факторам. Возникшее заболевание, в зависимости от особенностей реактивности и резистентности организма протекает по-разному у различных людей. Так, заживление ран при прочих равных условиях у разных людей имеет свои характерные особенности. При повышенной реактивности заживление относительно быстрое, тогда как при пониженной – вялое, часто затяжное.

4.1.1. Нервные механизмы

Реактивность и резистентность человека и животных всецело зависят от силы, подвижности и уравновешенности основных процессов возбуждения и торможения в различных отделах ЦНС.

Ослабление ВНД вследствие ее перенапряжения резко снижает как реактивность, так и резистентность организма к химическим ядам, бактериальным токсинам, инфицирующему действию микробов, антигенам, психогенным факторам.

Удаление коры головного мозга резко изменяет реактивность животного: легко возникают реакции «ложного гнева», немотивированного возбуждения, снижается чувствительность дыхательного центра при развитии гипоксии. Удаление или повреждение свода гиппокампа и передних ядер миндалевидного комплекса или прегиазмальной области мозга у животных (кошки, обезьяны, крысы) вызывает повышение половых реакций и реакций «ложного гнева», резкое снижение условно-рефлекторной деятельности.

Большое значение в проявлении реактивности организма имеют различные отделы гипоталамуса. Двустороннее его повреждение может оказывать сильное угнетающее влияние на сон, половое поведение, голод, жажду и другие выражения реактивности животных. Повреждение заднего отдела гипоталамуса вызывает заторможенность поведенческих реакций животных. Нарушение структуры серого булба обуславливает развитие дистрофических изменений в легких и желудочно-кишечном тракте (кровоизлияния, язвы, опухоли) и т.д.

Значительное влияние на реактивность и резистентность организма оказывают различные повреждения спинного мозга. Так, перерезка спинного мозга у голубей снижает их устойчивость к сибирской язве, вызывает угнетение выработки антител и фагоцитоза, замедление обмена веществ, падение температуры тела.

Возбуждение парасимпатического отдела автономной нервной системы приводит к увеличению титра антител, усилению антитоксической и барьерной функций печени и лимфатических узлов, повышению активности системы комплемента крови.

Возбуждение симпатического отдела автономной нервной системы сопровождается усилением выделения в кровь норадреналина и адреналина, ускорением обмена веществ (активацией катаболических процессов) и повышением реактивности организма в целом.

Как самостоятельная, так и совместная патология коры головного мозга, лимбических структур, высших, стволовых, спинномозговых (симпатического и парасимпатического) и периферических (в том числе метасимпатических) вегетативных образований нервной системы существенно нарушает биологические и социальные мотивации, психоэмоциональное состояние, метаболические процессы, структуры и функции различных уровней организации организма, его способность приспосабливаться к изменениям окружающей и внутренней сред, сохранять гомеостаз, жизнедеятельность и работоспособ-

ность.

Денервация тканей существенно повышает их реактивность по отношению к алкалоидам, гормонам, чужеродным белкам и бактериальным антигенам.

4.1.2. Эндокринные механизмы

В механизмах реактивности и резистентности организма особое значение имеет функциональное состояние центральных (гипоталамического и гипофизарного) и периферических как железистых (надпочечниковых, щитовидной, паращитовидных, поджелудочной и половых желез), так и внежелезистых отделов эндокринной системы.

Наибольшее воздействие на проявления реактивности и резистентности организма оказывают тропные гормоны передней доли гипофиза, стимулирующие секрецию гормонов коры надпочечников, щитовидной железы, а также оказывающие прямое влияние и на структуры мозга, и на периферические ткани. В частности, удаление гипофиза повышает устойчивость животного к гипоксии, а введение экстракта из передней доли гипофиза ее снижает. Повторное (на протяжении нескольких дней) введение адренокортикотропного гормона гипофиза животным перед облучением обуславливает повышение их радиорезистентности.

Значение надпочечников в механизмах реактивности и резистентности определяют в основном гормоны коркового и мозгового вещества (кортикостероиды и катехоламины). Удаление надпочечников приводит к резкому снижению сопротивляемости организма механической травме, электрическому току, бактериальным токсинам и другим вредным влияниям внешней среды с гибелью человека или животного за сравнительно короткий промежуток времени. Введение глюкокортикоидных гормонов больным или экспериментальным животным увеличивает защитные силы организма (повышает сопротивляемость к травмам, токсинам, гипоксии). В то же время глюкокортикоиды, введенные в больших дозах, оказывают выраженное противовоспалительное действие, задерживая не только процессы экссудации, но и пролиферацию клеток, особенно соединительной ткани, а также угнетают иммунологическую реактивность путем подавления выработки защитных антител.

Значительное влияние на проявление реактивности оказывает щитовидная железа, что обусловлено ее функциональной взаимосвязью с гипофизом и надпочечниками. Животные после удаления щитовидной железы более устойчивы к гипоксии, что связано с понижением обмена веществ и потребления кислорода тканями. В то же время показано, что при недостаточной функции щитовидной железы утяжеляется течение слабовирулентных инфекций.

4.1.3. Иммунные механизмы

Определяют реактивность и резистентность организма, поддерживая, прежде всего, антигенный гомеостаз.

Контакт человека или животного с разнообразными инфекционными и токсическими агентами ведет к образованию антител, которые «защищают» организм посредством лизиса, нейтрализации или элиминации (главным образом, с помощью фагоцитов) чужеродных веществ, сохраняя при этом постоянство внутренней среды. Однако результатом иммунных реакций может быть не только защита организма от чужеродных антигенов, но и явное его повреждение. В этом случае развивается патологический процесс, основу которого составляет нарушение иммунного ответа.

Можно выделить две большие группы заболеваний, имеющих иммунную природу:

- 1) болезни, обусловленные нарушением иммунного ответа по отношению к чужеродным антигенам, т.е. вызванные развитием иммунологической недостаточности.
- 2) болезни, обусловленные срывом иммунологической резистентности (толерантности) в отношении собственных белков антигенных структур.

4.1.4. Роль макрофагально-моноцитарной системы

Клеточные элементы макрофагально-моноцитарной (ранее именовавшейся ретикуло-эндотелиальной) системы (ММС), находясь во взаимоотношении с различными тканями, органами тех или иных физиологических систем, обязательно участвуют в формировании реактивности и резистентности целостного организма. В частности, они обладают выраженной фагоцитарной активностью, барьерной и анти-

токсической функциями, обеспечивают качество и интенсивность репаративно-регенеративных процессов и т.д.

Блокада ММС ослабляет проявление аллергической реактивности (в том числе снижает уровень продукции антител), тогда как стимуляция, наоборот, усиливает ее.

Угнетение ВНД (шок, наркоз) приводит к уменьшению способности клеток ММС фагоцитировать как краски, так и микробы, а также тормозит различные процессы воспаления (в том числе заживление ран).

Возбуждение ВНД, наоборот, стимулирует фагоцитарные функции этих клеток.

4.1.5. Роль изменения обмена веществ

Количественные и качественные изменения обмена веществ существенным образом влияют на реактивность и резистентность организма.

Голодание, в том числе хроническое недоедание, вызывает резкое снижение реактивности и сопротивляемости организма при действии на него самых различных повреждающих факторов. При этом вяло протекает воспаление, падает способность к выработке защитных антител, существенно изменяется (как правило, ухудшается) течение различных болезней. Реакция на введение вакцин и токсинов также выражена слабо. Многие острые инфекционные заболевания протекают без повышения температуры тела и резко выраженных воспалительных изменений, что ведет к появлению стертых форм инфекции. Иммунологическая реактивность существенно ослабевает, что сопровождается снижением способности организма к развитию, как иммунитета, так и аллергических заболеваний.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятиям «реактивность», «физиологическая реактивность», «патологическая реактивность», «специфическая реактивность», «неспецифическая реактивность».
2. Назовите основные физиологические механизмы реактивности живых структур.
3. Какие виды реактивности характерны для здорового и больного организма?

4. Какое значение имеет реактивность организма в жизни больного человека?
5. Дайте классификацию реактивности организма.
6. Охарактеризуйте видовую, групповую, индивидуальную реактивность (приведите примеры)
7. Как изменяется реактивность организма в процессе онтогенеза?
8. Охарактеризуйте местные и общие проявления реактивности.
9. Каковы интенсивность и характер проявления реактивности организма?
10. Перечислите и охарактеризуйте основные факторы, определяющие реактивность организма.
11. Дайте определение понятия «резистентность».
12. Перечислите основные взаимоотношения между реактивностью и резистентностью организма.
13. Назовите и охарактеризуйте основные формы резистентности.
14. Перечислите основные механизмы реактивности и резистентности организма.
15. Охарактеризуйте нервные, эндокринные и иммунные механизмы реактивности и резистентности организма.
16. Какова роль макрофагально-моноцитарной системы и изменений обмена веществ в формировании реактивности и резистентности организма?

ЛЕКЦИЯ 4

РОЛЬ ВОЗРАСТА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

В каждом возрастном периоде есть свои характерные морфологические, метаболические и функциональные особенности, которые определяют различие ответной реакции организма на одни и те же воздействия окружающей среды. Наибольшие особенности строения, метаболизма и функций у здоровых, а тем более у больных людей, характерны для интенсивно меняющихся периодов внутриутробного развития (эмбрионального, фетального) и различных этапов внеутробной жизни организма (особенно новорожденности, детства и старения).

В онтогенезе человека выделяют следующие периоды развития организма: **пренатальный, интранатальный и постнатальный**. Последний подразделяют на периоды роста, зрелости и старости.

1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПРЕНАТАЛЬНОГО (ВНУТРИУТРОБНОГО) ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

Проявлениями патологии пренатального периода развития организма могут быть различные виды эмбриопатий и фетопатий.

Эмбриопатии – различные виды патологии организма, возникшие в эмбриональный период развития (с 16-го по 75-й день беременности). Проявляются либо различными врожденными пороками развития тканей, органов, частей тела, либо гибелью эмбриона, завершающейся спонтанным абортом.

В этиологии эмбриопатий важное место принадлежит эндогенным (наследственным) и экзогенным (физическим, химическим, биологическим) патогенным факторам, оказывающим как тератогенное, так и мутагенное действие. Особо выраженное повреждающее эмбрион действие оказывают ионизирующая радиация, химические яды бытового и производственного происхождения, некоторые лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, психотропные средства, цитостатики и др.), бактерии и вирусы (гриппа, краснухи, энтеровирусы, цитомегаловирусы и др.).

Фетопатии – различные виды патологии организма, возникающие в фетальный период (с 76-го дня до конца беременности). Они обусловлены, главным образом, повреждением и нарушением функционирования плаценты (либо материнской части – децидуальной оболочки эндометрия, либо плодной части плаценты – клеток ворсинчатого и гладкого хориона), а также амниона, желточного мешка и непосредственно самого плода.

Фетопатии возникают при действии на плаценту, хорион, желточный мешок и различные структуры плода самых разнообразных патогенных факторов, прямо влияющих на плод, но чаще воздействующих на мать и изменяющих жизнеобеспечивающие системы плода. Повреждение плаценты существенно повышает проницаемость плацентарного барьера для антигенов микробного и немикробного происхождения. В итоге возникают значительные расстройства структуры, метаболизма и функций плода, приводящие к нарушению внутриутробного его развития, существенному отставанию массы тела, формированию врожденных пороков, повреждению ЦНС, соматическим, вегетативным, эндокринным, иммунным и метаболическим нарушениям.

Инфицирование плода в ранние сроки фетогенеза часто приводит к аномалиям развития организма, которые проявляются слабостью фагоцитоза, стертой внутриутробной инфекцией и дефицитом массы тела при рождении.

При инфицировании организма в поздние сроки фетогенеза чаще возникают генерализованные внутриутробные инфекции, сопровождающиеся развитием хронических инфекционно-воспалительных процессов и полиорганной патологии, приводящих либо к гибели плода, либо к значительным и множественным его структурным, метаболическим и функциональным расстройствам.

2. ПАТОЛОГИЯ ИНТРАНАТАЛЬНОГО (РОДОВОГО) ПЕРИОДА ЖИЗНИ ОРГАНИЗМА

Во время родов наиболее часто возникают либо расстройства кровообращения плаценты, приводящие к развитию циркуляторной и смешанной форм гипоксии, травматического повреждения плода, либо заражение плода как условно-патогенной, так и патогенной микрофлорой.

3. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПОСТНАТАЛЬНОГО (ВНЕУТРОБНОГО) ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

Для патологии раннего и позднего периода новорожденности (неонатального периода) характерны разнообразные расстройства, возникающие внутриутробно или в период родов, проявляющиеся различными наследственными и врожденными формами нарушений.

Период новорожденности, продолжающийся с момента рождения до 28 дней жизни, имеет различные анатомо-физиологические особенности. В частности, у новорожденного легкие в 30 раз менее растяжимы, чем у взрослого. Кишечник в 6 раз больше длины тела, тогда как у взрослого – только в 4,5 раза. Слизистая кишечника тонка, мускулатура развита слабо. Нервная регуляция деятельности указанных систем еще не совершенна. Эти и другие морфо - физиологические особенности данного периода жизни ребенка обуславливают более частые, чем у взрослых, болезни дыхательной и пищеварительной систем. У новорожденных слабее выражена приспособляемость к колебаниям температуры окружающей среды (в силу недоразвития системы терморегуляции). В результате этого у них легко возникает перегревание или переохлаждение организма.

В данный возрастной период довольно часто выявляют пороки развития, гемолитическую болезнь (как по резус-, так и по групповой несовместимости), асфиксию, травмы, последствия пре- или интранатального инфицирования организма.

Несмотря на наличие пассивного иммунитета, обеспеченного материнскими антителами, иммунитет новорожденного (как клеточный, так и гуморальный) в целом ослаблен, особенно по отношению к грамотрицательной флоре, что обусловлено отсутствием секреторного Ig A и низким содержанием Ig M. Это обычно приводит к развитию пиодермии, пупочного сепсиса, микробного повреждения органов дыхания и пищеварительного тракта, а также разнообразных структур ЦНС.

Патологию грудного периода, продолжающуюся от 1 мес до 1 года жизни, определяют следующие основные особенности развития организма: 1) интенсивны клеточное деление, дифференцировка, рост и развитие клеточно-тканевых структур; 2) высокий уровень и в то же время неустойчивость обменных процессов; 3) недоразвитие клеточного и гуморального, специфического и неспецифического

иммунитета; 4) постепенное снижение пассивного иммунитета, полученного в фетальный период от матери; 5) функциональная незрелость барьеров, ферментных систем и различных исполнительных и регуляторных органов и систем;

К факторам риска развития патологии грудного периода относят: 1) частые как количественные (калорийные), так и качественные расстройства питания ребенка, либо несоблюдение режима питания; 2) нарушение ухода за ребенком; 3) отсутствие или неправильное проведение закаливания ребенка; 4) действие различных патогенных факторов на организм и т.д.

Все выше отмеченное часто определяет *возникновение у детей грудного возраста различных отклонений в общем развитии организма*, проявляющихся в следующем: 1) диатезы (аномалии конституции); 2) атрофия, гипотрофия (отставание массы от роста), паратрофия (преобладание массы тела над ростом или равномерно избыточные как масса, так и рост тела), гипостатура (равномерное отставание от нормальных значений массы и роста при удовлетворительной упитанности организма); 3) анемии (особенно гипохромная анемия); 4) острые и хронические воспалительные расстройства пищеварения (особенно диспепсии); 5) острые и хронические воспалительные процессы в дыхательных путях и / или легких (частые бронхиты, бронхиолиты, пневмонии); 6) детские инфекции (корь, ветряная оспа и др.); 7) расстройства как исполнительных, так и регуляторных систем.

Патологию преддошкольного (раннего детского) периода продолжительностью от 1 до 3 лет определяют: 1) быстрое физическое и психическое развитие; 2) напряженность метаболических (как энергетических, так и пластических) процессов; 3) высокая активность и в то же время нестабильность функционирования различных регуляторных систем организма, особенно нервной системы; 4) функциональная незрелость иммунной системы (неспособность к полноценной выработке антител в собственном растущем организме и исчезновение к этому времени антител, полученных от матери через плаценту и грудное молоко); 5) выраженная гиперплазия при недостаточной зрелости лимфоидной ткани; 6) недоразвитие различных барьерных систем организма; 7) недостаточное развитие нейрогуморальных систем и механизмов, ответственных за локализацию возникших патологических процессов в организме, что обеспечивает их

генерализацию.

Все это способствует повышению восприимчивости ребенка данного возраста к различным инфекционным патогенным факторам и более частому возникновению тонзиллитов, лимфаденитов, ОРВИ, гриппа, кишечных инфекций, особенно сальмонеллеза и дизентерии, а также острых детских инфекций (коклюша, кори, скарлатины, краснухи, ветряной оспы, менингитов).

Для дошкольного (среднего детского) периода продолжительностью от 3 до 7 лет характерны следующие патогенетические факторы: 1) меньшая степень недоразвития различных исполнительных и регуляторных систем; 2) выраженная активизация иммунной системы на действие антигенов; 3) значительное повышение двигательной и психической активности на фоне недостаточной координации движений; 4) учащение и усиление сенсбилизации организма; 5) недостаточная устойчивость организма к действию патогенных факторов внешней среды, особенно таких, как охлаждение и перегревание.

В этот период довольно часты различные инфекционно-воспалительные заболевания систем дыхания и пищеварения, а также травмы опорно-двигательного аппарата. Однако протекают они менее тяжело и имеют меньшее число осложнений, чем в предыдущий этап развития организма. Наряду с этим возрастает количество аллергических заболеваний (бронхиальная астма, ревматизм, геморрагический васкулит, гломерулонефрит, миокардит и др.).

Развитию *патологии младшего школьного периода* продолжительностью от 7 до 12 лет способствуют недостаточная зрелость ведущих регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной) систем и повышенная на них нагрузка. Неправильное воспитание детей в школе и дома может привести к нарушениям ВНД, памяти, волевых качеств, интеллекта, взаимоотношений между сверстниками (как однополыми, так и разнополыми). С другой стороны, для данного возраста характерно снижение двигательной активности, нарушение осанки тела, повышение нагрузки не только на зрительный, но и на слуховой анализатор. Это связано с довольно длительным и напряженным выполнением как школьных, так и домашних учебных заданий.

Для данного возрастного периода характерно развитие отравлений, острых желудочно-кишечных заболеваний, вторичных иммунодефицитов, аллергических заболеваний, нарушений зрения (особенно при несоблюдении правил личной гигиены, режима отдыха и сна).

Помимо этого, существенно нарастает число хронических заболеваний (конъюнктивит, кариес, тонзиллит, фарингит и др.).

Подростковый период, или период старшего школьного возраста (девочки 11-17 лет, мальчики 12-18 лет) по анатомическим, метаболическим и функциональным особенностям четко отличается от организма других периодов как детского, так и взрослого возраста. Возникающая патология наиболее разнообразна, обусловлена особенностями психологического, вегетативного и соматического развития организма.

Для этого периода характерны различные виды вегетативных нарушений деятельности сердца, сосудов, потовых и сальных желез, а также психопатии, неврозы, расстройства эндокринной системы (развитие гипо- либо гипертиреоза), половой системы (дисменорея, аменорея, избыточные поллюции, эрекции или их отсутствие), системы пищеварения (избыточное, недостаточное или нерациональное питание, приводящее к тучности, исхуданию, развитию гастритов, дуоденитов, язвенной болезни желудка и / или двенадцатиперстной кишки и др.). Особо болезненно дети данного возраста переносят чрезмерно быстрые либо замедленные рост тела и развитие вторичных половых признаков, а также критическое отношение к себе родных, близких и посторонних лиц. У подростков ведущее место среди нарушений деятельности внутренних органов занимают функциональная и органическая патология органов системы пищеварения, шизофрения, а также аддиктивное поведение (см. ниже).

3.1. Характеристика основных клинических видов патологии в разные периоды детского возраста

3.1.1. Основные формы патологии у детей грудного и раннего возраста

В эти возрастные периоды наиболее часто возникают рахит, спазмофилия, гипервитаминоз D, острые расстройства пищеварения, хронические нарушения питания.

Рахит – нарушение обмена веществ (в основном фосфатов и кальция), сопровождающееся изменением структуры костного скелета, а также деятельности сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем. Начинает развиваться обычно в первые месяцы жизни

ребенка. В этиологии рахита ведущее место принадлежит недостаточному поступлению в организм кормящей матери как с растительной, так и с животной пищей витамина D, фосфатов и кальция, снижению их всасывания в кишечнике, а также дефициту инсоляции, микроэлементов (Mg, Zn), полноценных белков, витаминов группы А и В. Помимо этого рахит возникает в основном в связи с неправильным естественным или искусственным вскармливанием, недоношенностью, плохими условиями жизни и уходом за ребенком.

В развитии болезни выделяют три стадии: начальная, разгар болезни и реконвалесценция.

Различают острое, подострое и рецидивирующее течение рахита, а также три степени тяжести (легкая – I степень, средняя – II степень, тяжелая – III степень).

Спазмофилия – заболевание, характеризующееся склонностью ребенка первых 6-18 мес жизни к спастическим состояниям и судорогам.

Чаще возникает как следствие рахита, особенно у мальчиков, ранней весной и при повышенной инсоляции. Причина спазмофилии – остро развивающаяся гипокальциемия, особенно на фоне алкалоза и электролитного дисбаланса (снижения ионов Mg^{2+} , Na^+ , хлоридов) и недостатка витаминов B₁ и B₆.

В патогенезе заболевания большое значение имеет гиперпродукция активной формы метаболита витамина D, что ведет к подавлению функции паращитовидных желез, нарушению всасывания солей кальция и фосфора в кишечнике и их реабсорбции вместе с аминокислотами в канальцах почек.

Среди клинических форм важное место занимают *ларингоспазм* (острое сужение голосовой щели) и *эклампсия* (приступ клонико-тонических судорог как скелетных, так и гладких мышц).

Гипервитаминоз D – заболевание, обусловленное гиперкальциемией вследствие передозировки солей кальция, витамина D и повышенной чувствительности к нему организма (особенно при надпочечниковой недостаточности и на фоне избыточного ультрафиолетового облучения). Главное звено патогенеза – действие избытка витамина D и его метаболитов, в частности, прямое токсическое их действие на организм (особенно на печень), нарушение функции эндокринных органов, усиление всасывания кальция в кишечнике и реабсорбции костной ткани. Это сопровождается гиперкальциемией и ги-

перкальциурией, усилением продукции паратгормона, развитием гиперфосфатурии и гипофосфатемии, нарушением различных видов обмена веществ, формированием дистрофических, дегенеративных и склеротических изменений в тканях, особенно в почках и сердце.

Острые расстройства пищеварения – наиболее часто (после респираторных заболеваний) встречающаяся патология детей первого года жизни. Ведущими клиническими их формами являются: 1) диспепсии (простая, кишечная и парентеральная); 2) дискинезии (пило-роспазм, атония разных отделов пищеварительного тракта, спастический запор и др.); 3) заболевания инфекционного происхождения (дизентерия микробного происхождения, сальмонеллез и др.).

Простая диспепсия – острое функциональное расстройство системы пищеварения, проявляющееся незначительными рвотой и / или поносом без существенных нарушений общего состояния ребенка.

Токсическая (кишечная) диспепсия – тяжелая форма функционального расстройства пищеварения, сопровождающаяся эксикозом (обезвоживанием организма), токсикозом (интоксикацией организма), ацидозом (закислением тканей) и другими глубокими нарушениями обмена веществ. Особое значение в ее развитии имеет инфекционный фактор (сальмонеллы, стафилококк, кишечная палочка, протей, клебсиелла, вирусы и др.). К факторам риска данной формы диспепсии относят недоношенность, гипотрофию, искусственное вскармливание и др.

Хронические расстройства питания (дистрофии) характеризуются нарушением усвоения питательных веществ клетками и тканями. Последнее сопровождается развитием либо гипотрофии, либо паратрофии, либо гипостатуры. Эти нарушения питания могут быть как врожденными, так и приобретенными.

3.1.2. Основные формы патологии у детей дошкольного и младшего школьного возраста

В дошкольном и младшем школьном возрасте, также как и в раннем детском возрасте, наиболее распространены респираторные заболевания (острые простые и обструктивные бронхиты и бронхиолиты, рецидивирующие бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма).

Острые бронхиты – наиболее частая респираторная патология, характеризующаяся воспалением стенок бронхов и возникающая под

влиянием различных вирусов (гриппа, парагриппов, респираторно-септициального, аденовируса) и бактерий (особенно гемофильной палочки, пневмококка, стафилококка и стрептококка).

Простой острый бронхит сопровождается воспалением бронхов без признаков обструкции дыхательных путей.

Острый обструктивный бронхит протекает с признаками обструкции бронхов (за счет бронхоспазма, отека слизистой и гиперсекреции слизи).

Острый бронхиолит протекает с признаками обструкции как мелких бронхов, так и бронхиол, что приводит к развитию дыхательной недостаточности.

Рецидивирующий бронхит – это часто (три и более раз в год) повторяющийся, затяжной (две недели и более) бронхит без признаков бронхоспазма, склеротических и необратимых изменений в бронхолегочной системе.

Острая пневмония встречается в 1-3 % случаев, представляет собой *острое воспалительное заболевание, характеризующееся инфильтративными изменениями легочной ткани, приводящими к развитию дыхательной недостаточности*. Наиболее частые возбудители данного заболевания – пневмококки, гемофильная палочка, энтеробактерии, стафилококки и условно-патогенная микрофлора, а также микоплазма, вирусы (парагрипп, аденовирус, респираторно-сентициальный вирус, цитомегаловирус и др.) и даже хламидии.

К факторам риска развития пневмоний относят рахит, гипотрофию, анемию, первичные дефекты иммунитета, искусственное вскармливание, нарушения обмена веществ и др.

Острые пневмонии обусловлены особенностями как анатомии и физиологии органов внешнего дыхания, так и строения и функционирования иммунной системы (недостаточный синтез интерферонов и секреторного Ig A в слизистой дыхательных путей). В этом возрасте трахея и крупные бронхи являются широкими и короткими, а мелкие бронхи и бронхиолы – более узкими и содержащими мало мышечных и соединительнотканых волокон, что нередко способствует их спадению и обтурации. Развитию данного заболевания также способствуют неравномерная степень дифференцировки бронхов и альвеол в разных сегментах легких, а также недостаточное содержание сурфактанта и эластических волокон в альвеолах, что приводит к возникновению ателектазов и эмфиземы легких.

Ведущие патогенетическими факторами детских пневмоний являются: 1) отечно-воспалительная обструкция дыхательных путей; 2) процессы неспецифического воспаления; 3) активизация процессов свободно-радикального окисления; 4) расстройство механизмов регуляции внешнего дыхания; 5) недостаточность дыхательных и других функций легких; 6) метаболические и функциональные расстройства других органов и систем.

Детская бронхиальная астма (БА) – заболевание, развивающееся на основе хронического аллергического воспаления бронхов, их гиперреактивности и характеризующееся периодически возникающими приступами затруднения дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенок бронхов. У детей первых пяти лет жизни встречается несколько чаще (5-10 % населения), чем у взрослых (4-6 % населения), причем у мальчиков – примерно в два раза больше, чем у девочек. Наибольшую летальность от БА (до 80 %) отмечают у детей препубертатного и пубертатного возраста (11-16 лет).

Факторы риска развития БА – аллергические заболевания, атопии, гиперактивность бронхов, патологическая наследственность. Аллергические заболевания и атопии выявляют в семейном анамнезе у 80-90 % детей, причем неинфекционные аллергены (особенно домашняя пыль, постельные клещи, пыльца растений, пищевые продукты, перхоть и шерсть животных, лекарства) занимают ведущее место (до 80 %), а инфекционные значимы лишь в 20 % случаев. У детей, как правило, возникает поливалентная аллергия.

Различают несколько патогенетических вариантов течения БА у детей: 1) атопический (самый распространенный); 2) иммунокомплексный; 3) паторецепторный; 4) дисметаболический.

Выделяют три основных степени тяжести БА у детей: легкая, среднетяжелая, тяжелая. Приступы чаще всего возникают в связи с рецидивирующими инфекционными бронхолегочными заболеваниями или респираторными аллергозами, особенно с ОРВИ, а также с психоэмоциональными стрессами.

3.1.3. Основные формы патологии у детей старшего школьного возраста

Патология пищеварительной системы

Заболевания пищеварительного тракта, возникшие в этом возрасте, склонны к хронизации. Среди функциональной патологии глотки и пищевода у подростков часто обнаруживают расстройства глотания, боль при глотании, боль за грудиной и в области шеи, отрыжку, изжогу, диффузный эзофагоспазм, рефлюкс-эзофагит, острые и хронические эзофагиты. Эти нарушения особенно характерны для лиц с психоэмоциональной лабильностью и больных неврозами.

Среди функциональной патологии желудка у подростков часто выявляют гипертоническую дискинезию желудка, кардиоспазм, пилороспазм, функциональную желудочную гиперсекрецию и ахилию желудка.

Наиболее частые заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки такие: 1) острые и хронические гастриты и дуодениты (чаще поверхностный и катаральный, реже гиперпластический или атрофический с повышенной, нормальной и даже пониженной кислотностью желудочного сока); 2) дуоденогастральный рефлюкс; 3) эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (острые, хронические, рубцующиеся) и другие предъязвенные состояния; 4) язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (особенно при повышенной продукции глюкокортикоидов и пониженной секреции минералокортикоидов); 5) полипы желудка.

Для функциональных расстройств толстой кишки характерны боли в животе, запоры, реже поносы, дискинезии (гипер- и гипомоторные), чередование запоров и поносов (синдром раздраженной кишки). Нарушение моторики и опорожнения толстой кишки нередко приводит к задержке стула на 1-2 и даже на 3-5 сут.

Среди органических поражений толстой кишки выделяют колиты (неспецифические и специфические воспалительно-дистрофические заболевания), болезнь Крона (неспецифическое гранулематозное поражение кишечного тракта, включая толстую кишку), дивертикулы (выпячивания стенки кишки), полипы (одиночные, множественные) или диффузный полипоз.

Шизофрения

Данный возраст (особенно 16-18 лет) рассматривают как период высокого риска (причем в несколько раз большего, чем предшествующие и последующие периоды жизни человека), начала развития психопатий, преходящих или устойчивых неврозоподобных и психо-

патоподобных нарушений поведения. Центральное место среди них занимает *шизофрения (schizophrenia)*, которая рассматривается как *эндогенная психическая болезнь с непрерывным или приступообразным течением и проявляется изменением личности (слабоумие, эмоциональное оскудение, нарушение мышления и контактов с окружающими людьми) и возникновением бреда, галлюцинаций и других симптомов*. У подростков мужского пола риск развития шизофрении в 1,5-1,7 раза больше, чем женского (до 18-летнего возраста заболевают около 40 % юношей и около 25 % девушек).

В возрасте 10-14 лет различные формы шизофрении встречаются реже, чем у 16-18-летних юношей.

При различных видах шизофрений выявляют следующие виды синдромов: 1) психопатоподобные (синдромы: эпилептоидный, истероидный, неустойчивого поведения); 2) невротоподобные (синдромы: дисморфоманический – мания физического недостатка, гипо- или анорексический, астенический, метафизической интоксикации – избыточные размышления о философских и социальных проблемах); 3) аффективные (маниакальные, депрессивные, смешанные); 4) паранойальные и параноидные (с преобладанием различных бредовых расстройств).

В подростковом возрасте ведущими факторами риска (провоцирующими развитие шизофрении) являются: 1) биологические (бурные нейроэндокринные перестройки в связи с активным половым созреванием, развитие лихорадочных заболеваний, особенно вирусных инфекций, прием большой дозы алкоголя или другого токсического, а также наркотического вещества или соединения, черепно-мозговая травма любой степени тяжести и др.); 2) психические (психоэмоциональные) травмы; 3) социальные (личностные и групповые особенности – выход из-под опеки родителей, рост различных видов увлечений, ломка жизненного стереотипа в связи с переездом на новое место жительства, новой компанией сверстников, учебой в новых учебных заведениях, началом трудовой деятельности, появлением и усилением той или иной акцентуации личности и т.д.).

Аддиктивное поведение

Аддиктивное поведение (addictive behavior) – злоупотребление различными веществами и соединениями (алкоголем, табаком и др.), изменяющими психическое состояние и формирующими зависимость организма от их приема. Термин произошел от английского слова

addiction – пагубная привычка, пристрастие к чему-либо, порочная склонность. Аддитивное поведение чаще связано с сексуальной расторможенностью.

Если аддитивное поведение начинается в подростковом возрасте, то у таких лиц высок риск формирования наркоманий и токсикоманий. У подростков быстрее, чем у взрослых, формируется как психическая, так и физическая зависимость от приема наркотиков и токсических веществ. Это значительно задерживает гармоническое, психическое и физическое развитие, а также половое созревание.

На фоне нарушений взаимоотношений в семье и / или школе, акцентуации характера, развития тех или иных психопатий формируются и усиливаются следующие виды аддитивного поведения: 1) реакции эмансипации (уход из-под контроля, опеки, покровительства, руководства родителей, родных, учителей, старших лиц); 2) реакции консолидации, группирования со сверстниками, поведение которых нередко может быть антисоциальным и даже бунтарским; 3) реакции увлечения (хобби) литературой, поэзией, рисованием, философией, религией; 4) половая расторможенность, стремление не только к гетеро-, но и гомосексуальной жизни; 5) мотивации использования различных допингов; 6) увеличение курения, приема алкоголя, наркотиков и др.; 7) стремление принадлежать (в зависимости от своих потребностей или условий жизни) определенным молодежным группам.

Важно отметить, что у социально дезадаптированных лиц любого периода детского возраста (живущих в неблагоприятных жилищно-бытовых и антисанитарных условиях, имеющих дефицит питания, ухода и злоупотребляющих алкоголем, курением, наркотиками) отмечают более частое возникновение, более тяжелое течение и значительно худший исход инфекционных, паразитарных, травматических, нервно-психических и соматических заболеваний.

3.2. Характеристика основных видов патологии у лиц пожилого и старческого возраста

3.2.1. Старение: понятие, виды, характеристика

В нашей стране, как и по данным ВОЗ, термин «пожилые» условно трактуют, как возраст выхода на пенсию и возможность получения социальных льгот (обычно от 60-65 до 74 лет). К старым и престаре-

лым относят людей, возраст которых колеблется соответственно от 75 до 90 лет, и свыше 90 лет.

Современная геронтология, изучающая закономерности старения живых существ (в том числе человека), предполагает, что генетически продолжительность жизни людей составляет 100-130 лет. Согласно регуляторно-адаптационной теории старения В.В. Фролькиса продолжительность жизни (жизнеспособность) человека определяют два разнонаправленных процесса: старение и витаукт.

Старение – разрушительный универсальный процесс увядания, приводящий к ограничению приспособительных возможностей организма, способствующий развитию болезней, ограничивающих продолжительность жизни, и приводящий к смерти.

Витаукт – созидательный процесс, стабилизирующий жизнедеятельность организма за счет активации защитных, компенсаторных и приспособительных механизмов, замедляющий процесс старения и увеличивающий продолжительность активной жизни. Мерой жизнеспособности, показателем здоровья считают не только и не столько календарный, сколько биологический возраст человека. Для оценки биологического возраста используют различные параметры и тесты, в частности систолическое, диастолическое, пульсовое давление, скорость распространения пульсовой волны, продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха и после глубокого выдоха, ясность зрения, остроту слуха, способность стоять на одной ноге с закрытыми глазами и опущенными руками, массу тела, субъективную оценку состояния здоровья (с помощью соответствующих анкет).

Различают физиологическое (естественное, возрастное) и преждевременное (патологическое) старение.

Под физиологическим старением понимают естественное начало и постепенное развитие старческих изменений, характерных для здорового организма. Так с возрастом происходит уменьшение размеров и массы тела, нарастание атрофических процессов во многих органах (особенно в коже, почках, гонадах, структурах ЦНС и др.), ослабление функции барьерной, пищеварительной, выделительной, детоксицирующей исполнительных систем, а также нервной, эндокринной и даже генетической регуляторных систем. В стареющих тканях уменьшается количество воды, калия, магния, фосфора, образование и расходование макроэргических соединений, увеличивается содержание натрия, хлора и недоокисленных метаболитов. На фоне

нарастания атрофических и дистрофических изменений в паренхиматозных органах, сердце, структурах ЦНС происходит разрастание соединительной ткани, что приводит к склеротическим изменениям.

Первичные механизмы физиологического старения связаны с возрастными изменениями в генетическом, особенно ядерном аппарате клеток. В ядре клетки находится сложный молекулярный комплекс – хроматин, в котором заключена молекула ДНК с многообразной генетической информацией. С возрастом увеличивается доля неактивного хроматина, что затрудняет считывание генетической информации и способствует постоянному накоплению повреждений ДНК. При старении уменьшается количество белков, активирующих гены, что изменяет работу регуляторных генов. Все это нарушает соотношение синтеза, как отдельных белков, так и белковых комплексов, кодируемых различными генами. Возникающий в процессе старения полом регулирования генома приводит к активации «молчащих» генов, что ведет к появлению белка, ранее не синтезировавшегося клеткой. В зависимости от его типа могут возникать различные сдвиги в деятельности клетки, вплоть до ее перерождения и гибели. Все эти и другие изменения, возникающие в процессе физиологического старения организма, ограничивают его способность к адаптации к постоянно меняющейся окружающей среде.

Под преждевременным (патологическим) старением понимают любое ускорение темпа старения, характерного для средней возрастной группы людей. К сожалению, в последние два десятилетия в России наблюдается ускорение процесса старения не только у старых и пожилых лиц, но даже у людей 45-55 лет.

На старение (и физиологическое, и патологическое) влияют как внутренние, особенно генетические, так и внешние факторы. У долгожителей биологический возраст меньше календарного. В отличие от этого, при патологическом старении биологический возраст опережает календарный.

Для процесса старения характерны гетерохронность, гетеротопность, гетерокинетичность, гетерокатефность.

Гетерохронность – различие во времени наступления старения отдельных тканей, органов и систем. Так, гипотрофические изменения тимуса начинаются уже после 13-15 лет, половых желез – в климактерическом периоде, а гипофиза – незадолго до смерти.

Гетеротропность – неодинаковая выраженность старения в разных структурах одного и того же органа или в различных органах.

Гетерокинетичность – неодинаковая скорость развития возрастных изменений.

Гетерокатефность – разнонаправленность возрастных изменений. Например, по мере старения происходит снижение продукции половых гормонов периферическими железами и повышение образования гонадотропных гормонов аденогипофизом.

К патологическому старению, ограничивающему продолжительность жизни и увеличивающему смертность, приводят разнообразные патологические процессы и состояния, интоксикации, заболевания (в основном хронические), переутомление, гиподинамия, дистрессы, нарушения питания, ионизирующее облучение, вредные привычки, отягощающая наследственность, расстройства нервной, эндокринной, иммунной систем и т.д.

3.2.2. Патология сердечно-сосудистой системы

По мере старения возрастает частота и тяжесть развития атеросклероза и обусловленных им различных, особенно сердечно-сосудистых, заболеваний, главным образом, ИБС (стенокардии, инфаркта миокарда, кардиосклероза, аритмии, остановки сердца), мозга, почек, конечностей и др. Это приводит к неуклонному росту смертности людей, как в нашей стране, так и за рубежом. В частности, в европейском регионе России частота тяжелых атеросклеротических поражений, приводящих к стенозу коронарных артерий, в 1,5-2 раза больше, чем в Сибири и Средней Азии, и в 4 раза больше, чем в Якутии.

За последние 10-15 лет только в некоторых странах мира (Финляндии, Австралии, США и Японии) происходит уменьшение развития атеросклероза и вызываемых им сердечно-сосудистых заболеваний.

Факторы риска, патогенез и клинические проявления атеросклероза и ИБС представлены в главах 14 и 21 настоящего учебника. Устранение одного, нескольких или многих факторов риска, особенно таких как артериальная гипертензия, гипер- и дислипотеидемия, сахарный диабет, курение не только ослабляют, но и предупреждают развитие ИБС.

Патогенетическими факторами более частого развития и быстрого прогрессирования ИБС в пожилом и старческом возрасте являются следующие: 1) склеротические изменения сосудов эластического типа (аорты, венечных, мозговых, почечных артерий), а также миокарда сердца; 2) ограничение коронарного кровотока и его резервов; 3) перегрузка миокарда; 4) задержка в стенках сосудов и в миокарде ионов Ca^{2+} и Na^+ ; 4) повышение чувствительности миокарда к катехоламинам; 6) повышение активности свертывающей и снижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем крови; 7) избыток потребляемых с пищей животных (насыщенных) жиров, а также углеводов и соли; 8) недостаток потребления с пищей ненасыщенных (растительных) жиров, а также различных витаминов, ФАВ, микроэлементов; 9) снижение переносимости лекарственных средств и повышение неблагоприятного их действия на организм; 10) развитие генерализованных метаболических, деструктивных, дистрофических изменений, как в исполнительных, так и в регуляторных органах.

У гериатрических больных значительно тяжелее протекают различные виды аритмий сердца, нарушающие функции большинства систем и органов, обусловленные не только органическими атеросклеротическими изменениями, но и развивающимися инфекционно-токсическими и дисгормональными заболеваниями, а также избытком приема лекарств, алкоголя, табака, кофе.

На фоне гипертонической болезни и вторичных артериальных гипертензий чаще развиваются и тяжелее протекают и ИБС, и инсульты (как геморрагические, так и ишемические). Для них характерен высокий процент смертности, особенно у мужчин (87,5 % от числа всех сердечно-сосудистых заболеваний).

К проявлениям прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии у пожилых относят: 1) расстройства метаболических и механических свойств сосудов, особенно артериальных и т.д.; 2) уменьшение васкуляризации органов, в том числе миокарда (особенно левого желудочка), мозга, легких, печени, почек и др.; 3) утолщение стенок экстра- и интракраниальных сосудов; 4) снижение в стенках сосудов количества миоцитов и увеличение числа коллагеновых волокон; 5) развитие инволютивных изменений стенок интрамуральных сосудов; 6) уменьшение плотности кровеносных капилляров; 7) разрежение кровеносных сосудистых сетей; 8) появле-

ние в тканях бессосудистых зон; 9) отчетливое разрежение лимфатических капилляров, уменьшение объема их русла, а также увеличение числа как суженных, так и варикозно расширенных лимфатических капилляров.

3.2.3. Патология системы внешнего дыхания

Наиболее распространены у лиц пожилого возраста болезни органов дыхания, отличающиеся, в сравнении с молодыми и зрелыми людьми, менее выраженной симптоматикой, вялым, обычно затяжным течением.

Отличительными морфофункциональными особенностями системы внешнего дыхания у лиц данного возраста служат следующие изменения: 1) утрата легочной паренхимой эластичности, дистрофические и атрофические изменения; 2) уменьшение дыхательной поверхности легких; 3) уплотнение и ломкость легочных капилляров; 4) утолщение альвеолярно-капиллярных барьеров (нарушение газообмена в легких); 5) угнетение механизмов самоочищения бронхиол, бронхов, трахеи; 6) ограничение экскурсии грудной клетки; 7) значительное снижение жизненной емкости легких; 8) увеличение остаточного объема легких; 9) уменьшение минутной вентиляции легких; 10) повышение чувствительности дыхательного центра к CO_2 и рН.

У пожилых и старых людей более часто развиваются и тяжелее протекают острые и хронические пневмонии, бронхиты, а также бронхиальная астма, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, легочное сердце, рак бронхов и легких, завершающиеся более быстрым развитием дыхательной и сердечной недостаточности. Известно, что 70-80 % больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом составляют пожилые и старые люди, $\frac{2}{3}$ из которых в анамнезе имели обструктивные процессы в бронхах. У этих больных, в сравнении с атопической бронхиальной астмой, в 3 раза чаще встречается легочная гипертензия и «легочное сердце».

3.2.4. Патология системы пищеварения и печени

С увеличением возраста пожилые и старые люди все чаще и чаще допускают нарушения режима питания, количества и качества принимаемой пищи. Многие люди потребляют больше необходимого мя-

са (особенно жирного), сливочного масла, мучных (хлеб) и сладких (сахар, конфеты) продуктов, в то время как рыбы, морепродуктов, растительного масла, зелени, овощей и фруктов – меньше. На фоне высокой калорийности пищи у пожилых и старых лиц снижаются энергозатраты, обусловленные уменьшением физической активности, сидячим образом жизни, гипо- и атрофией мышц, ослаблением активности нейроэндокринной системы, снижением синтеза многих гормонов, падением половых функций. В стареющем организме происходит уменьшение синтеза белков, ферментов (особенно каталитического действия), ресинтеза макроэргов и различных клеточно-тканевых структур. У пожилых и старых людей, в отличие от молодых, по мере снижения потребления белковой (в частности, мясной) пищи иммунитет (как клеточный, так и гуморальный) не уменьшается, а повышается.

В этом возрасте отчетливо снижена секреторная, ферментативная и двигательная активность желудка и различных отделов кишечника, а также выделение желчи. Происходит атрофия ацинозной ткани, уменьшение высоты кишечных ворсинок и площади слизистой оболочки, ослабление полостного и мембранного пищеварения, всасывания питательных веществ, двигательной активности тонкой и толстой кишок, их кровоснабжения, иннервации, а также нарушение состава микрофлоры и усиление явлений диспепсии и дисбактериоза.

У пожилых и старых лиц более часто, в сравнении со зрелыми и молодыми людьми, развиваются: 1) дисфагия (различные расстройства глотания); 2) регургитация (задержка пищевой массы в пищеводе и заброс ее в полость рта); 3) рефлюксная болезнь (проявляющаяся изжогой, болью за грудиной, дисфагией, нередко приводящая к аспирационной пневмонии и бронхиальной астме); 4) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; 5) поздние и старческие язвы желудка (отличающиеся соответственно как ярко выраженной, так и стертой клинической картиной, превалированием глубины над площадью и площади над глубиной язв), локализованные преимущественно в кардиальной, субкардиальной и верхней трети желудка и сопровождающиеся более тяжелым течением и различными осложнениями (кровотечения, пенетрации, перфорации, рубцово-язвенный стеноз привратника) и т.д.; 6) уменьшение портального кровотока; 7) замедление белкового, углеводного и липидного обмена; 8) уменьшение скорости метаболизма ксенобиотиков и лекарств; 9) замедление регенерации

клеток слизистых пищеварительного тракта и гепатоцитов; 10) снижение чувствительности клеток печени к инсулину, глюкокортикоидам и другим гормонам и ФАВ; 11) жировой гепатоз (жировая дистрофия или стеатоз печени), особенно выраженный на фоне развивающихся ИБС, гипертонической болезни, инфекционных заболеваний, алкоголизма; 12) острые холециститы и панкреатиты со стертой клинической проявлений; 13) увеличение в желчи содержания холестерина и уменьшение желчных кислот (показатель повышения литогенности желчи); 14) возрастание частоты и тяжести развития желчекаменной болезни; 15) атипичная локализация и отсутствие болей при желчекаменной болезни.

3.2.5. Патология системы крови

С возрастом увеличиваются патологические (дегенеративно-дистрофические) изменения в различных звеньях системы крови. Происходит замещение части костного мозга жировыми и другими соединительнотканскими структурами. Примерно половина костного мозга у людей до 65 лет, а старше – около $\frac{2}{3}$ его объема замещена жировой тканью.

В основе нарастающей цитопении лежит развитие прогрессирующих анемии и лимфоцитопении, обусловленных не только замещением костного мозга жировой тканью, но и его атрофией, а также гиперспленизмом, аутоиммунными процессами, нарушениями питания, увеличением частоты и тяжести алкоголизма, инфекционных заболеваний, септицемии, туберкулеза.

При старении снижено не только содержание лимфоцитов (особенно Т-хелперов), но и их способность вырабатывать иммуноглобулины (особенно IgG и IgA). Кроме того, прогрессивно уменьшается количество эритроцитов и гемоглобина (больше у мужчин, чем у женщин). Нарастает дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Увеличивается средний объем эритроцитов (особенно у лиц старше 75 лет). Нормобластный макроцитоз выявляют у многих старых людей, особенно (более 85 %) у алкоголиков.

У пожилых и старых людей к развитию железodefицитных анемий приводят: 1) снижение потребления железа с пищей; 2) нарушение всасывания железа в слизистой тонкой кишки, особенно вследствие анацидных и атрофических гастритов (сопровождающих-

ся снижением количества соляной кислоты и комплексов железа); 3) хронические кровопотери (под влиянием различных лекарственных препаратов, вследствие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, доброкачественных и злокачественных опухолей, а также дефектов свертывающей системы крови); 4) возрастание роли инфекций и т.д.

С возрастом, наряду с увеличением нормобластических анемий, нарастает количество и тяжесть мегалобластических анемий, возникающих вследствие атрофических гастритов (у лиц старше 60 лет – в 81 % случаев), колитов, гастроэктомии. Большую роль играют активизация аутоиммунных процессов, развитие хронического гипотиреоза, гипопитуитаризма, болезни Аддисона, возникновение и нарастание хронической печеночной и почечной недостаточности и т.д.

При старении также возрастает частота возникновения гемобластозов (как гематосарком, особенно лимфогранулематоза и миеломной болезни, так и лейкозов, в том числе эритремии).

3.2.6. Подагра

Подагра – третья артропатия после острого и ревматоидного артрита, частота ее особенно растет в пожилом и старческом возрасте. Подагра – хроническое заболевание, обусловленное нарушением обмена мочевой кислоты, приводящем к увеличению ее содержания в крови и отложению в различных тканях, особенно в синовиальных оболочках суставов стоп и рук, а также в почках.

Ранняя диагностика подагры затруднена. Это медленно развивающееся заболевание повреждает суставы (вызывая рецидивирующие артриты и образование подагрических узлов – тофусов), почки (с последующим развитием прогрессирующей почечной артериальной гипертензии, ускоряющей развитие ишемических и геморрагических инсультов). На фоне подагры в несколько раз ускоряется развитие и утяжеляется течение атеросклероза.

В этиологии подагры ведущее значение отводят избыточному потреблению мясных, жирных и углеводных продуктов, обладающих высокой калорийностью, а также длительному употреблению алкоголя, наследственной и конституциональной предрасположенности. В патогенезе важную роль играет накопление в тканях организма конечного продукта расщепления пуринов – мочевой кислоты, главным

образом, в результате снижения активности глюкозо-6-фосфатазы и гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы, а также расстройств транспортных белков и нарушения процесса экскреции мочевой кислоты почками.

3.2.7. Патология опорно-двигательного аппарата

Представляет насущную проблему геронтологии – увеличение частоты развития и утяжеление течения заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно деформирующего артроза и генерализованного старческого остеопороза.

Деформирующий артроз – хроническое заболевание суставов (особенно тазобедренных и коленных) дегенеративно-дистрофического характера с разрушением хрящей и нарушением структуры суставных концов костей и синовиальных оболочек. Данное заболевание приводит к нарушению функций суставов, формированию болей (особенно при ходьбе), ограничению движений, утрате трудоспособности и инвалидности.

Остеопороз – дистрофия и дисфункция костной ткани, характеризующаяся уменьшением числа костных перекладин в единице объема кости, а также истончением, искривлением и даже рассасыванием части этих элементов. Прогрессивное развитие остеопороза, особенно совместно с жировой дистрофией костного мозга, приводит к угнетению костномозгового кроветворения, нарушению депонирования минералов в костной ткани, образованию кистозных полостей в костях, развитию переломов (особенно шейки бедра, лучевой кости в типичном месте и даже позвонков).

В патогенезе этих нарушений важное место занимают снижение двигательной активности, расстройства кровообращения (системного, регионарного, микроциркуляторного), дыхания, нервной, эндокринной и иммунной систем (главным образом дефицит половых гормонов и избыток глюкокортикоидов, нарушение поступления и использования питательных веществ и витаминов).

3.2.8. Патология мочевыделительной системы

В процессе старения выраженные инволютивные изменения касаются и органов мочеполовой системы. С возрастом происходит

снижение массы и объема почек, особенно у мужчин. В различных структурах стареющих почек выявляют прогрессирующее увеличение соединительнотканых элементов. Утолщение и уплотнение капсулы почек, склерозирование клетчатки почечного синуса приводят к нарушениям гемо- и уродинамики почек. Развиваются и нарастают процессы гиалиноза почечных нефронов (сначала клубочков, затем канальцев), происходит накопление в интерстиции коллагена, гликозаминогликанов. Постепенно в почках уменьшаются все процессы: клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, канальцевая секреция, процессы метаболизма. Выраженные изменения возникают и нарастают не только в почечной паренхиме, но и в сосудах почек. Это проявляется развитием атеросклеротических и артериолосклеротических изменений, спирализацией приносящих артериол клубочков. В стареющем организме существенно (на 30-50% и более) уменьшен почечный крово- и плазмоток, нарушено функционирование поворотного-противоточной системы, уменьшена способность почек концентрировать мочу, т.е. происходит постепенное снижение практически всех функциональных резервов почек.

Ведущими старческими формами патологии почек являются: 1) ангионепросклероз; 2) нефроз; 3) мочекаменная болезнь; 4) пиелонефрит; 5) хроническая почечная недостаточность; 6) опухоли почек (особенно гипернефромы и рак), мочевого пузыря, предстательной железы.

3.2.9. Расстройства зрения

Ухудшение зрения с возрастом, отмечаемое у пожилых и старых людей во многих странах мира, обусловлено тремя основными причинами: 1) нарушением фокусировки изображения на сетчатке (т.е. расстройством аккомодации); 2) помутнением оптических сред глаза (роговицы, хрусталика, водянистой влаги камер глаза и стекловидного тела); 3) повреждением различных звеньев зрительного анализатора (сетчатки, зрительных путей и центров).

В процессе старения развиваются следующие виды патологии зрения: 1) возрастная недостаточность аккомодации – некорректируемая пресбиопия (часто, но неверно именуемая старческой дальнозоркостью), обусловленная дегидратацией тканей хрусталика и уменьшением его эластичности, а также дистрофией и снижением сократи-

тельной способности цилиарной мышцы; 2) некомпенсированная гиперметропия (в 60 лет выявляют в среднем у 64 % людей), обусловленная как уплотнением хрусталика (а значит ослаблением его преломляющей способности), так и уплощением роговицы, что приводит к снижению некорригированной остроты центрального зрения; 3) катаракта – помутнение преломляющих сред глаза. Развивается у 60-90 % людей старше 60 лет. Среди разных видов катаракты чаще всего возникает кортикальный вид катаракты; 4) глаукома – хроническое дистрофическое заболевание глаз, проявляющееся повышением внутриглазного давления, что приводит в конечном итоге к атрофии зрительного нерва, а значит – к слепоте. У лиц 60-70 лет глаукома развивается в 1-5 %, а у людей старше 80 лет – в 10-14 % случаев; 5) инволютивная центральная хориоретинальная дистрофия – хроническое медленно прогрессирующее аутосомно-доминантное заболевание, основу которого составляют амилоидоз заднего сегмента глаза. Это ведущая причина потери зрения у пожилых и старых лиц.

3.2.10. Патология иммунной системы

В процессе старения выраженные инволютивные изменения происходят и в органах иммунной системы как центрального (красный костный мозг, тимус), так и периферического (селезенка, миндалины, пейеровы бляшки, лимфатические узлы, аппендикс и др.) отделов. Лимфоидные структуры начинают прогрессивно замещаться волокнистой соединительной тканью.

В силу прогрессирующего развития вторичных иммунодефицитов падает сопротивляемость организма действию различных патогенных и относительно патогенных микроорганизмов и возрастают частота и тяжесть различных инфекционных и токсических заболеваний.

Для старческого возраста характерно вялое течение воспаления, лихорадки, процессов регенерации. У пожилых людей снижен метаболизм лекарств. К старости у человека ослабевают различные защитные механизмы и ограничиваются возможности адаптации к постоянно изменяющейся внешней среде. У пожилых и старых людей, заболевших туберкулезом, выявляют значительно менее выраженные, чем у зрелых и молодых больных, реакции специфического противотуберкулезного иммунитета (клеточного и гуморального). В частно-

сти, у таких больных в крови не увеличено ни количество В-лимфоцитов, ни IgG, но отчетливо снижены фагоцитоз и синтез ИЛ-2.

3.2.11. Иммунизация против гриппа

Известно, что гриппом страдает большая часть населения мира. Он особенно опасен для лиц пожилого и старческого возраста, главным образом, в связи с развитием различных тяжелых постгриппозных осложнений, нередко заканчивающихся летальным исходом. По гриппу люди данного возраста отнесены к группе лиц повышенного риска, прежде всего, в связи со снижением как клеточного, так и гуморального иммунитета.

С целью защиты людей старше 65 лет в цивилизованных странах мира, в том числе в России и США, проводят иммунизацию инактивированной и холодоадаптированной гриппозной вакциной, а также их сочетанием.

Совместными исследованиями ученых этих стран выявлено, что при раздельной и совместной вакцинации людей в возрасте 65-95 лет указанными вакцинами в 63-75 % случаев отмечаются активизация (поствакцинальная) клеточного звена иммунной системы (судя по пролиферативной активности лимфоцитов) и увеличение количества секреторных (судя по уровню IgA в секретах верхних дыхательных путей) и гуморальных антител (судя по приросту сывороточных антител, оцениваемых по реакции торможения гемагглютинации).

3.2.12. Патология эндокринной системы

В динамике старения как мужского, так и женского организма происходят существенные, но не однотипные, инволютивные изменения эндокринной системы (включая различные ее комплексы, отделы и звенья). В наименьшей степени инволюции подвергаются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс и центральные отделы различных эндокринных комплексов. В наибольшей степени – гипоталамо-гипофизарно-половой комплекс и периферические отделы разных эндокринных комплексов.

Общеизвестно, что у женщин климактерический период (период жизни, в течение которого происходит прекращение генеративной функции) начинается значительно раньше (после 40-50 лет), чем у

мужчин (после 50-60 лет). В этот период у женщин происходит снижение массы матки и яичников, развитие атрофии и фиброза яичников и постепенное уменьшение продукции ими эстрогенов (эстрона, эстрадиола, эстриола) на фоне сохраненного (хотя и несколько сниженного) их синтеза сетчатой зоной коры надпочечников. У мужчин также происходит уменьшение продукции андрогенов (тестостерона, эпиандростерона), но происходит это позднее. Кроме того, у них значительно слабее и медленнее развивается инволюция органов половой сферы и довольно долго сохраняется сперматогенез и половая потенция.

На фоне инволюции половых желез как у женщин, так и у мужчин отмечают регрессию вторичных половых признаков, сопровождающуюся ослаблением мышечной силы, развитием физической и психической слабости и утомляемости организма.

При старении организма выявляют структурные, метаболические и функциональные изменения и в других эндокринных железах, например уменьшение массы щитовидной железы, снижение синтеза, секреции и физиологического действия как тироксина, так и трийодтиронина. Однако чувствительность тканей к экзогенным тиреоидным гормонам повышена. Важно отметить, что у пожилых лиц, особенно женщин, довольно часто развивается гипотиреоз. Для этого состояния характерно: 1) снижение основного обмена и потребления тканями кислорода; 2) развитие гипотермии тела; 3) появление отечности тканей, в том числе одутловатости лица; 4) быстрая утомляемость, нервно-психическая заторможенность; 5) снижение активности скелетных мышц; 6) ухудшение памяти; 7) снижение интеллекта; 8) возникновение различных по локализации и интенсивности болей; 9) возникновение различных видов парестезий; 10) ослабление функционирования сенсорных систем (обоняния, вкуса, слуха, зрения и др.); 11) нарушение деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и других систем организма.

Причем при развитии в организме аутоиммунных процессов гипотиреоз, как правило, нарастает. При длительном дефиците йода в пище и питьевой воде развивается гипотиреоидный зоб. У некоторых пожилых и старых лиц (особенно женщин) может развиваться тиреотоксикоз и тиреотоксический зоб, в основе которых обычно лежат аутоиммунные процессы.

В динамике старения обычно выявляют также снижение массы поджелудочной железы и атрофию ее ацинозных структур. Одновременно с этим, увеличивается количество соединительной ткани, развиваются атеросклеротические изменения, а также жировая и / или гиалиновая дистрофия экскреторных и инкреторных клеток.

На фоне дефицита инсулина и / или избыточной продукции контринсулярных гормонов (соматотропина, кортикотропина, тироксина, трийодтиронина, глюкокортикоидов), избытка приема углеводов (в виде сахара, конфет, хлебобулочных изделий, особенно тортов и пирожных), различных видов интоксикаций и гипоксий, снижения чувствительности инсулиновых рецепторов, развивается сахарный диабет I или II типа. Причем он чаще развивается у женщин.

3.2.13. Патология нервной системы

У людей старше 75 лет в различных образованиях нервной системы (рецепторах, нервных волокнах, ганглиях, центрах) развиваются разнообразные дегенеративные, дистрофические и атрофические изменения. В частности, почти на $\frac{1}{3}$ снижается число нервных волокон, в том числе в составе корешков спинного мозга. Проявляются и увеличиваются участки демиелинизации нервных волокон, а также разрастания соединительнотканых элементов в различных нервных структурах.

Цереброваскулярная патология

По мере старения населения во всех странах мира отмечают увеличение числа цереброваскулярной (особенно вертеброгенной) патологии, проявляющейся, главным образом, в развитии вертебробазилярной недостаточности и ишемии головного мозга.

В генезе последних важное место занимают: 1) ограничение движения (гипокинезия); 2) увеличение мышечной ригидности; 3) повышение спазмов ствола и ветвей позвоночных артерий; 4) компрессия позвоночных артерий напряженными косой и передней лестничной мышцами, а также образующимися и увеличивающимися при остеохондрозе позвоночника в шейном его отделе остеофитами; 5) инволютивные изменения межпозвоночных хрящей; 6) дисфункции вегетативной нервной системы; 7) нарушения центральной гемодинамики и т.д.

Часто встречаемая у пожилых и старых людей мозговая и вертеброгенная патология ограничивает различные виды деятельности людей, главным образом, за счет ухудшения мозгового и общего кровообращения, дыхания, локомоции, психоэмоционального состояния.

В частности, у лиц данного возраста отмечают отчетливое сужение просвета менингеальных артерий. У пожилых и старых людей преобладают ишемические изменения. Наиболее тяжелая форма сосудистых поражений мозга – ишемический инсульт. По механизмам развития последнего выделяют три основных варианта: 1) тромботический; 2) эмболический; 3) нетромботический (в результате атеросклероза и спазма мозговых сосудов).

В пожилом и старческом возрасте развивается также геморрагический инсульт. Он обычно обусловлен гипертонической болезнью, артериальной гипертензией или артериально-венозными аневризмами. Данный вид инсульта встречается в 4-5 раз реже, чем ишемический инсульт.

Дисциркуляторная энцефалопатия

Является наиболее характерным заболеванием больных пожилого и старческого возраста. В основе ее развития, как правило, лежат атеросклероз, артериальная гипертензия и их сочетание, а также ишемия и гипоксия мозговой ткани.

К проявлениям дисциркуляторной энцефалопатии относят: 1) ухудшение свойств памяти (особенно на текущие события); 2) нарушение запоминания и усвоения нового материала, фамилий и имен; 3) снижение работоспособности и повышение утомляемости, особенно во второй половине дня; 4) появление и длительное сохранение головных болей, патологических рефлексов; 5) снижение плавности и точности движений, развитие дизартрий, временных нарушений зрения и даже явлений паркинсонизма, мозжечковых, пирамидных и экстрапирамидных расстройств.

Эпилепсия

У пожилых и старых людей к ведущим неврологическим проблемам наряду с деменцией и инсультом относят также эпилепсию. Частота ее возникновения в возрасте 60-69 лет составляет 76, в возрасте 70-79 лет – 147 и в возрасте 80 лет и более – 159 на 100 000 населения. Среди наиболее частых причин эпилепсии у пожилых и старых больных выделяют цереброваскулярные и дегенеративные заболевания, последствия черепно-мозговой травмы, воспалительные заболе-

вания мозга, деменцию, болезнь Альцгеймера и опухоли головного мозга. Приблизительно у каждого третьего больного эпилепсией возникает эпилептический статус, требующий неотложного лечения. Смертность при нелеченных формах эпилепсии у пожилых и старых людей значительно выше, чем у лиц более молодых возрастных групп.

Расстройства психики

В пожилом и старческом возрасте происходит отчетливое увеличение числа разнообразных психических расстройств. С одной стороны, они обусловлены непосредственно процессом старения (естественным инволютивным процессом, развивающимся в головном мозге, особенно в коре больших полушарий), а с другой – интенсивно нарастающими атеросклеротическими изменениями артериальных сосудов мозга, а также последствиями соматических и инфекционно-токсических заболеваний.

Снижение и качественное нарушение психической активности наиболее типично для стареющего организма. Так, отмечаемая у пожилых и старых лиц повышенная осторожность обычно перерастает в подозрительность, а бережливость – в скупость.

С возрастом люди становятся более консервативными, ипохондричными, эгоцентричными, ворчливыми, постоянно поучающими окружающих, особенно детей и внуков. Как правило, старые люди переоценивают прошлое и в целом безучастно относятся к окружающему миру, но требуют усиленного внимания к собственной персоне, особенно на фоне снижения функциональной активности органов чувств.

В процессе старения возникают или усиливаются: 1) раздражительная слабость, 2) эмоциональная несдержанность, 3) нарушение ритма и глубины сна (ночью старики страдают от бессонницы, а днем от сонливости), 4) злоупотребление приемом лекарственных препаратов, особенно снотворных, успокоительных и слабительных.

На фоне развивающихся атрофических и дистрофических процессов, сосудистых нарушений в различных органах стареющего организма, в том числе структурах ЦНС, нарастает частота возникновения и тяжесть течения различных как функциональных, так и органических (кратковременных либо затяжных) психозов. Последние приводят к расстройствам личности, процессов мышления, угнетению памяти и интеллектуальной деятельности. Расстройства психики

обычно завершаются развитием и нарастанием старческой деменции (слабоумия), вплоть до маразма, а также самых различных синдромов и состояний помраченного сознания (делириозного, амнестического, аментивного, онейроидного).

Следует отметить, что лечение различных видов патологии в пожилом и старческом возрасте необходимо начинать как можно раньше после установления диагноза, проводить комплексно, динамично, с учетом количества и степени выраженности главных, ведущих и второстепенных патогенетических факторов и обязательно под контролем терапевта и при участии психотерапевта, эндокринолога, невропатолога и физиотерапевта.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите и охарактеризуйте основные периоды развития человека в онтогенезе.
2. Каковы особенности патологии пренатального (внутриутробного) периода развития организма?
3. Чем характеризуется патология родового (интранатального) периода жизни организма?
4. Перечислите периоды постнатальной жизни и охарактеризуйте период новорожденности.
5. Каковы особенности развития, факторы риска и последствия патологии детей грудного возраста?
6. Назовите причины и последствия преддошкольного (раннего детского) периода жизни.
7. Перечислите и охарактеризуйте основные патогенетические факторы и клинические формы патологии дошкольного (среднего детского) возраста.
8. Каковы особенности патологии младшего школьного возраста?
9. Перечислите и охарактеризуйте основные формы патологии подросткового (старшего школьного) возраста.
10. Дайте определение понятий «витаукт», «старение», физиологическое и патологическое старение.
11. Охарактеризуйте основные виды изменений в организме стареющего человека (гетерохронность, гетеротопность, гетерокинетичность, гетерокафектность).
12. Перечислите и охарактеризуйте основные клинические виды патологии жизненно важных исполнительных систем (сердечно-

сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, крови) в процессе старения.

13. Назовите и охарактеризуйте возникающие при старении основные виды патологии опорно-двигательного аппарата и зрения.

14. Перечислите основные закономерности изменений состояния иммунной системы в процессе старения.

15. Отметьте основные особенности изменений состояния эндокринной системы в процессе старения.

16. Назовите и охарактеризуйте основные виды патологии нервной системы, возникающие при старении организма.

ЛЕКЦИЯ 5

БИОРИТМЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Ритмичность и периодичность – универсальные свойства живой материи, лежащие в основе ее адаптации, резистентности, обеспечения динамического гомеостаза, жизнедеятельности и здоровья организма.

Ритм – размеренность, равномерное чередование каких-либо изменений, явлений, процессов. *Периодичность* – повторяемость (какого-нибудь) явления через определенные промежутки времени.

Цикличность не только природных, но и биологических феноменов отмечали уже философы, ученые и врачи Древнего Китая, Древней Индии, Древней Греции и др. стран.

Важный вклад в разработку биоритмических процессов внесли в XIX-XX вв. отечественные ученые (Федоров Г.А., Пэрн Н.Я., Чижевский А.Л. и др.). Так, основоположник космобиологии и биоорганоритмологии А.Л. Чижевский обнаружил связь между циклическими изменениями на Земле, (в том числе столетней цикличности смертности людей) и циклическими процессами на Солнце. Он также показал, что ритмически протекающая функциональная активность органов определяется как врожденными свойствами, зависимыми от внутренних физико-химических процессов в организме, так и влияниями различных факторов внешней среды (главным образом космических).

Обнаружение нарушений биологических ритмов имеет большое значение для диагностики заболеваний и патологических процессов, в том числе для характеристики их патогенеза, особенностей клинического течения и эффективности лечения.

К настоящему времени у человека определено свыше 400 ритмически изменяющихся физиологических процессов.

Наибольший расцвет наука о ритмических процессах в живом организме и их значения для жизни, здоровья и патологии человека получила в XX веке.

Проблема биоритмов занимает важное место в социологии, экономике, биологии и медицине, в том числе патологии, патофизиологии, фармакологии, терапии, хирургии и других медицинских специальностях.

1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ О БИОРИТМАХ

Биоритм – самоподдерживающийся процесс колебаний метаболических, структурных и физиологических изменений различных уровней организации живого. Эти ритмические колебания обеспечивают адаптацию, резистентность, умственную и физическую работоспособность и продолжительность жизни организма.

Хронобиология – наука, изучающая закономерности периодически повторяющихся биологических процессов в живом мире.

Биоритмология – наука, изучающая биоритмы (ритмические процессы) в живых организмах и являющаяся разделом хронобиологии.

Хронофизиология – раздел хронобиологии, изучающий ритмическую активность органов, систем и целостного организма, а также механизмы генерации ее (т.е. ритмической) активности в условиях нормы.

Хронопатология – наука, изучающая особенности биоритмических процессов в условиях патологии и являющаяся разделом хронобиологии.

Колебательные процессы характеризуют следующими показателями:

- **Период** – продолжительность цикла какого-либо проявления жизнедеятельности. Период обратно пропорционален частоте ритма.
- **Частота** – число циклов определенного биоритма в единицу времени.
- **Мезор** – средний уровень исследуемого показателя биосистемы за один цикл.
- **Амплитуда** – разность между максимальным или минимальным значением показателя и мезором (т.е. половина разности между максимальным и минимальными значениями показателя).
- **Фаза** – любая, отдельно выделенная, часть цикла.
- **Акрофаза** – максимальное отклонение амплитуды биоритма от мезора (наибольший подъем параметра биоритма).
- **Батифаза** – наибольший спад (снижение) параметра биоритма.

Колебания того или иного биологического процесса наступают через примерно равные промежутки времени.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ БИОРИТМОВ

Биоритмы чаще всего классифицируют по происхождению, длительности цикла, уровню организации биосистемы, характеру регулирующих механизмов.

1. По происхождению выделяют следующие биоритмы:

Экзогенные ритмы (внешние ритмогенные факторы). К ним относят геофизические, геосоциальные и космические ритмы. Они четко отражают периодические процессы, протекающие в окружающей биологической и социальной среде. Например, ритмичность процесса фотосинтеза в растениях определяется соотношением и интенсивностью светлого и темного времени суток.

Эндогенные ритмы (внутренние ритмогенные факторы). Они являются истинными (физиологическими) ритмами организма. Их обнаруживают при отсутствии периодических процессов в окружающей среде. Например, эндогенные ритмические колебания могут исчезнуть при резком снижении температуры тела, резком уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, уровня гормонов, макроэргов, ферментов и других веществ в крови и тканях. Эндогенные биоритмы имеют очень широкий диапазон колебаний в единицу времени (от сотен и десятков колебаний в секунду до нескольких колебаний в минуту, час, сутки, неделю, месяц).

К эндогенным биоритмам относят следующие ритмические изменения: 1) обмена веществ и энергии; 2) биоэлектрической активности головного мозга, ганглиев и других нервных структур; 3) концентрации и соотношения нейропептидов, гормонов, биологически активных веществ в тканях, крови и других биосредах организма; 4) температуры различных частей тела, органов, тканей; 5) функциональной активности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и других физиологических систем; 6) количества клеток, белков, углеводов, электролитов в циркулирующей крови и тканях и т.д.; 7) разных видов активности человека: физической активности (23 дня); эмоциональной активности (28 дней); интеллектуальной активности (33 дня); 8) работоспособности и других показателей.

Биоритмическая активность у разных людей различна. По данной активности выделяют 3 основные группы: 1) «жаворонки», 2) «совы», 3) аритмики («голуби»).

К «жаворонкам» относятся люди, рано ложающиеся спать и рано просыпающиеся). Наибольший подъем их работоспособности наблюдают в 7-14 ч. и 16-20 час. В этой связи они должны выполнять самую трудную работу именно в эти временные периоды максимальной активности.

К «совам» относятся люди, поздно засыпающие и поздно просыпающиеся. Их наибольшую работоспособность отмечают вечером и в полночь.

К *аритмикам* (так называемым «голубям») относится самая распространенная группа людей, которые довольно легко приспособляются и хорошо выполняют труд, как в утреннее, так и в вечернее время.

По данным немецкого физиолога Хамппа, $\frac{1}{6}$ часть людей – «жаворонки», $\frac{1}{3}$ – «совы», $\frac{1}{2}$ – «аритмики».

Хронотип человека, как выяснилось, зависит главным образом от врожденных, а также от приобретенных в процессе онтогенеза свойств.

Доказано, что перестроить «жаворонков» на «сов» невозможно. Однако «совы» при необходимости могут довольно быстро переучиваться на «жаворонков». Можно полагать, что ритм (режим) «сов» – не потребность организма, а длительно формирующаяся привычка. С другой стороны, ритм (режим) «жаворонков» – естественная, наследственно закрепленная потребность организма.

2. По длительности (частоте) биоритмы бывают следующие:

- **Физиологические** (функциональные) – высокочастотные, врожденные:
 - длительность физиологических циклов, обеспечивающих непрерывную деятельность организма, составляет от долей секунд до нескольких десятков минут. К высокочастотным ритмам относят, например, циклы нервно-мышечного возбуждения и торможения;
 - ритмы мозга (по данным электроэнцефалографии или эхоэнцефалографии) колеблются от 0,5-3 Гц до 30 и более Гц. Различают следующие их виды: сигма (σ) ритм, составляющий 0,5-3 Гц; тэта (θ) ритм – 4-7 Гц; альфа (α) ритм – 8-13 Гц; бета (β) ритм – 14-30 Гц; гамма (γ) ритм – более 30 Гц;
 - ритмы различных органов, как правило, более длительные. Например, ритм сердца в норме составляет 60-80 сокращений

в мин (1-1,3 Гц), ритм легких (внешнего дыхания) – 15-20 в мин (0,25-0,35 Гц) и т.д.

- **Геофизические** – среднечастотные и низкочастотные, врожденные и приобретенные. В частности, к *среднечастотным ритмам относят*: приливные (12,8 час); ультрадианные (16 ± 4 час); циркадианные, или околосуточные (24 ± 4 час); инфрадианные (28 час-4 сут).
- **Геосоциальные** – низкочастотные (бывают врожденными и приобретенными). В частности, к *низкочастотным ритмам относят*: 1) околонеделные (7 сут); 2) полулунные (14-15 сут); 3) лунные (28 сут); 4) околόμεсячные (около 30 сут); 5) сезонные (около 3 мес); 6) цирканнуальные (окологодичные); 7) мегаритмы (более 1-10 лет).

На биологические ритмы у человека наибольшее влияние оказывают взаимное расположение Земли, Луны, Солнца и других светил (звезд и созвездий), периоды их вращения вокруг своей оси, продолжительность дня и ночи.

Каждый физический, эмоциональный и интеллектуальный цикл включает положительные и отрицательные составляющие (полуволны), когда соответствующая активность либо нарастает, либо снижается (ухудшается).

При переходе положительной полуволны в отрицательную (т.е. при пересечении линии цикла с нулевой величиной) формируются критические дни, ухудшающие физическую, эмоциональную либо интеллектуальную активность и нередко приводящие к обострению заболеваний и возникновению различных несчастных случаев.

Например отмечено, что: 1) у женщин в связи с менструальным циклом (лунный цикл, 28 сут) изменяются самочувствие, активность, настроение; у мужчин также отмечают околόμεсячный ритм колебаний указанных характеристик; 2) наилучшим временем для зачатия считают 8 час утра, рождаются же дети преимущественно в период между полночью и 4 час утра; 3) пик производительности умственного труда отмечают в период 10-12 час дня, а также в период между 16 час 30 мин и 18 час; 4) спад умственной работоспособности происходит обычно между 12 час 30 мин и 15 час; 5) кожа обладает наименьшей чувствительностью к парентеральным инъекциям примерно в 9 час утра; 6) органы вкуса, обоняния и слуха наиболее активны (обострены) между 17 и 19 час; 7) наиболее эффективно иммунная

система предохраняет организм от инфекционных возбудителей примерно в 22 час; 8) психическая и мышечная возбудимость человека выше весной и в начале лета; 9) дети летом растут быстрее, чем в другие сезоны года; 10) смертность от пневмоний и гриппа в США и России наибольшая в конце декабря, в январе и начале февраля. Повышение риска смертности от этих заболеваний в данное время года объясняют не столько метеорологическими влияниями, сколько повышением чувствительности организма к инфекции в зимний период года.

3. По уровню организации живого различают следующие биоритмы: 1) организменный; 2) системный; 3) органнй; 4) тканевой; 5) клеточный; 6) субклеточный; 7) молекулярный.

3. СТРУКТУРА ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БИОСИСТЕМ

Общая структура временной организации любой биосистемы, независимо от сложности ее строения, по мнению известного в России хронобиолога Ю.А. Романова (1980-2000), включает следующие составные элементы:

- пейсмейкер («водитель ритма»), генерирующий колебания в биосистеме (т.е. регулирующий временную организацию этой системы);
- структуры, связывающие временную организацию биосистемы с внешней средой и окружающими биосистемами;
- рецепторы, чувствительные к периодическим сигналам из внешней среды, в том числе от других биосистем;
- эфферентные структуры (выходной путь), по которым реализуется пейсмейкерный сигнал в виде изменения того или иного биоритмического показателя.

4. ПРОИСХОЖДЕНИЕ БИОРИТМОВ

Теория фотопериодичности основана на смене света и темноты в течение суток. Смена света и темноты рассматривается как источник формирования различных биоритмов в организме. Ведущее положение в периодичности функционирования регуляторных и исполнительных систем, метаболических процессов занимает активизация и торможение зависимых от света и темноты функций эпифиза.

Именно эпифиз через образование мелатонина (синтез увеличен днем и уменьшен ночью) вовлекает в циклический процесс различные структуры ЦНС, особенно вегетативные (симпатическая и парасимпатическая нервная система) и эндокринные (гипоталамус, гипофиз, периферические железы) структуры. Последние через медиаторы и гормоны реализуют свое регуляторное действие, изменяя метаболические, структурные и физиологические процессы в различных клетках, тканях, органах и системах организма.

Теория мультиосцилляторного механизма предполагает наличие в организме множества взаимосвязанных пейсмекеров, определяющих соответствующие колебательные процессы в различных центральных и периферических образованиях. Реализация работы этой системы осуществляется с помощью прямых и обратных положительных и отрицательных связей с участием как нервных, так и гуморальных механизмов.

Теория хронона объясняет околосуточные колебательные процессы с помощью изменений функциональной активности участков ДНК (так называемых хрононов), ответственных за регуляцию биоритмов. Цикличность репликации (копирования) фрагментов цепи ДНК определяет ритмичность образования м-РНК и, следовательно, синтеза белков, а значит и всех метаболических, структурных и физиологических процессов в организме.

Теория волновых пакетов основана на формировании колебательных процессов электромагнитными воздействиями на человека, зависящими от особенностей региона, в котором родился и живет человек, а также от электромагнитных влияний космоса. Например, в центральной части России заболеваемость ишемической болезнью сердца возрастает в зимний период года, в Восточной Сибири – летом.

Все указанные теории признают ведущую роль эндогенных пейсмекерных механизмов в возникновении колебательного характера метаболических, структурных и физиологических процессов, которые зависят от различных экзогенных геофизических, геосоциальных и космических ритмических воздействий на организм.

5. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЗДОРОВОМ И БОЛЬНОМ ОРГАНИЗМЕ

Показано, что жизненно важный суточный цикл сон–бодрствование, как и суточный ритм эндокринной системы, формируется и становится постоянным на 2-4-м месяце после рождения, т.е. для устойчивого функционирования жизненно важных пейсмекерных структур необходимо определенное время для их «дозревания» в постнатальном периоде жизни.

Например, у взрослых здоровых людей минимальную секрецию АКТГ и глюкокортикоидов наблюдают поздно вечером (22-24 час), а максимальную – в последние часы сна и первые 0,5-1,5 час бодрствования, т.е., как правило, рано утром (7-8 час).

Акрофазу дегидроэпиандростерона и андростендиона надпочечников отмечают обычно в 7-10 час утра. Вот почему зачатие лучше осуществлять в это время суток.

Тормозящий эффект экзогенно вводимых глюкокортикоидов на деятельность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, реализуемый с участием механизмов отрицательной обратной связи, также зависит от времени суток. Прием глюкокортикоидов в вечернее время сопровождается более выраженным угнетением этой системы, чем в утренние часы. Циркадианные ритмы концентрации АКТГ и кортикостероидов в крови обнаруживают даже у больных с недостаточностью коры надпочечников. Из этого можно сделать вывод, что дефицит глюкокортикоидов в организме существенно не нарушает биоритмической активности гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы.

В отличие от этого, у людей с болезнью Иценко-Кушинга (первичная патология центральных отделов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, сопровождающаяся гиперплазией и гиперфункцией коры надпочечников) нарушается и утрачивается циркадианная ритмичность концентрации в крови не только АКТГ, кортизола, 11-ОКС, 17-ОКС, но и β -липотропина, а иногда и β -эндорфина. Суточный ритм АКТГ и глюкокортикоидов нарушается и при гормонально активных опухолях коры надпочечников (кортикостероме или кортикобластоме), ведущих к развитию синдрома Иценко-Кушинга.

У больных с другими видами эндокринопатий также нарушаются суточные ритмы секреции и концентрации в крови различных гормо-

нов. Так, при сахарном диабете I типа (инсулинозависимого) отмечают изменение суточной ритмики содержания в плазме крови не только инсулина, но и глюкагона, соматотропного гормона, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона и кортизола.

5.1. Десинхронозы (понятие, классификация, причины, механизмы, характеристика)

Десинхронизация – временное рассогласование биологических ритмов (функций, метаболизма, структуры) – надежный показатель наличия той или иной патологии у человека.

Ресинхронизация – возобновление ритмических изменений в организме – объективный показатель выздоровления и оптимизации физиологических, метаболических и морфологических процессов.

Десинхронозы – различные расстройства биоритмов организма, заключающиеся в нарушении направленности и степени сдвига того или иного основного показателя колебательного процесса.

Десинхронозы, во-первых, проявляются изменением (увеличением или уменьшением) длительности периода, частоты, амплитуды, акрофазы, батифазы того или иного биоритма; во-вторых, характеризуются рассогласованием ранее синхронизированных внутри или межсистемных ритмов.

При рассогласовании ритмических процессов внутри организма (на уровне органов, формирующих ту или иную функциональную систему) развивается *внутренняя десинхронизация*.

При рассогласовании ритмов организма с ритмами внешней среды формируется *внешняя десинхронизация*.

Классификация десинхронозов

В настоящее время выделяют следующие виды десинхронозов:

Острый десинхроноз возникает при быстро формирующемся рассогласовании датчиков времени и существующими в организме ритмическими процессами. Например, при быстром пересечении нескольких часовых поясов на самолете у пассажиров нарушается цикл сон – бодрствование за счет расстройств взаимоотношения его фаз.

Хронический десинхроноз развивается при длительном непрекращающемся

щающемся или часто повторяющемся действии на организм факторов, вызывающих острый десинхроноз.

Скрытый десинхроноз – расстройства биоритмических процессов незаметны, их можно обнаружить только при тщательном обследовании (в условиях стационара).

Явный десинхроноз – нарушения биоритмов проявляются выраженными субъективными ощущениями и объективными сдвигами циклических параметров организма.

Частичный десинхроноз – изменения биоритмов определяют в пределах одного органа или одной физиологической системы.

Тотальный десинхроноз – расстройства биоритмических процессов проявляются в большинстве органов и систем организма.

Асинхроноз – максимально выраженный десинхроноз, обычно сопровождающийся гибелью организма.

К причинам десинхронозов относятся космические полеты; трансмеридиональные перелеты; психогенные, биологические, химические и физические факторы, которые все нарушают цикл сон – бодрствование: 1) повторяющиеся переключения дневной работы на вечернюю и ночную работу в течение длительного времени; 2) частые изменения геомагнитных влияний, геофизических датчиков времени в течение длительного срока; 3) выраженные усиления и изменения колебаний электромагнитных влияний космического пространства на организм; 4) избыточное (аритмическое) действие на организм разнообразных стрессорных факторов и др.

Основными механизмами возникновения десинхронозов считаются:

1. Рассогласование между жизненными (поведенческими) и временными стереотипами организма и существенно измененными условиями жизни, работы и отдыха.
2. Неспособность организма адаптироваться к существенным изменениям электромагнитных влияний Земли и Космоса, другим стрессовым факторам.

5.1.1. Краткая характеристика ведущих десинхронозов

При космических полетах наблюдают: 1) нарушения (вплоть до отсутствия) естественного для земных условий 24-часового ритма

жизнедеятельности организма, характеризующегося прежде всего наличием цикла сон–бодрствование; 2) усиление влияния электромагнитных, ультрафиолетовых, инфракрасных лучей; 3) влияние на организм невесомости и др.

Десинхроноз проявляется различными по характеру и степени выраженности вегетативными, иммунными, эндокринными нарушениями, развитием мышечной гипо- и атрофии, расстройством деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других исполнительных систем.

При трансмеридиональных перелетах в широтном направлении, сопровождающихся быстрой сменой нескольких часовых поясов, отмечают: 1) расстройства сна; 2) снижение работоспособности физической и умственной; 3) развитие вялости, разбитости; 4) нарушения функций регуляторных и исполнительных систем (особенно нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и др.).

Установлено, что адаптация к новому поясному времени развивается в следующей последовательности: нормализуются психофизиологические функции, затем – соматические, позже – вегетативные и, наконец, – половые.

При длительном рассогласовании цикла сон – бодрствование, возникающем обычно при длительной интенсивной и изнуряющей работе, особенно при чередовании работы в дневное и ночное время, возникают и нарастают неврологические расстройства, дисфункции коры больших полушарий, вегетативной нервной системы (приводящие к развитию гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, синдрома вегетативной дистонии, гипертонической болезни и др.).

При усилении или значительных колебаниях геомагнитных и космических магнитных воздействий на организм наблюдают увеличение выраженности сердечно-сосудистой патологии, учащение и утяжеление развития стенокардии, аритмий сердца, инфаркта миокарда, кровоизлияний и ишемии головного мозга и др.

При действии на организм сильных и длительных стрессорных факторов, приводящих к развитию различных как токсикоманий, особенно алкогольной и никотиновой зависимости, так и наркоманий, также нарушаются разнообразные биоритмические процессы.

6. ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА ВРЕМЕНИ В МЕДИЦИНЕ

Хронофизиология – раздел физиологии, изучающий временную организацию физиологических процессов.

Хронобиохимия – раздел биологической химии, изучающий временную организацию биохимических (метаболических) процессов.

Хроногигиена – раздел общей гигиены, разрабатывающий нормативы эффективных и безвредных для организма условий физического и умственного труда, отдыха, питания и т.д.

Хронопрофилактика – раздел хрономедицины, разрабатывающий мероприятия и методы, пути и средства, направленные на предупреждение развития различных видов патологии с учетом временного фактора. В частности, хронопрофилактика разрабатывает оптимальные для определенных групп людей и отдельных индивидов: 1) графики умственной и физической работы и отдыха; 2) режим цикла «сон – бодрствование»; 3) режим приема количества и качества; 4) режимы, виды, интенсивность двигательной активности; 5) профилактическое использование различных лекарственных средств, в том числе адаптогенов и вакцин.

Так, сотрудниками НИИ детских инфекций РАМН (Санкт-Петербург) доказано, что вакцинация детей против кори во второй половине дня обычно ведет к нарушению суточного ритма различных физиологических систем и развитию выраженных прививочных реакций. У детей, вакцинированных в утренние часы, эти нарушения не зарегистрированы или были незначительными.

Хронодиагностика – раздел хрономедицины, изучающий отклонения изменений различных показателей жизнедеятельности организма во времени. Даже в условиях нормы тот или иной показатель в течение времени изменяется (колеблется) в определенных доверительных интервалах, что было названо известным американским хронобиологом Ф. Халбергом *хронодесмом* (рис. 3).

Хронодиагностика позволяет обнаружить не только ранние неспецифические нарушения биоритмических процессов (когда специфических проявлений патологии еще нет), а тем более выраженное расстройство жизнедеятельности организма, но и восстановление биоритмических процессов в динамике выздоровления организма.

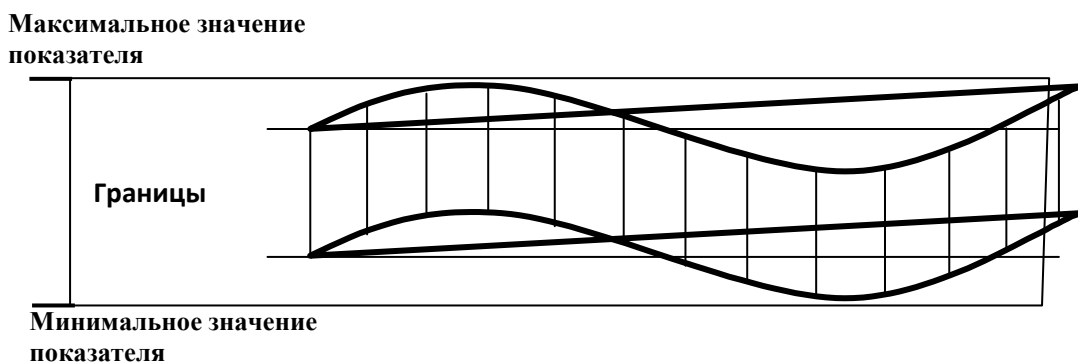


Рис. 3. Колебательный характер показателя в динамике наблюдения в условиях нормы

Хронофармакология – раздел хрономедицины, призванный усилить и пролонгировать положительные и ослабить и сократить отрицательные эффекты лекарственных средств с учетом биоритмов организма.

Хронофармакокинетика – раздел хронофармакологии, изучающий преобразование лекарственного средства в организме [определяет время достижения максимальной концентрации вещества, уменьшения содержания его до половины исходного (время полувыведения), исчезновения лекарства из биосреды (плазмы, форменных элементов крови) и др].

Хронофармакоэстезия – раздел хронофармакологии, изучающий ритмическое изменение минимальной чувствительности биологических структур организма на действие порогового раздражителя, проявляющееся минимальным изменением исследуемого параметра.

Хронофармакоэффективность – раздел хронофармакологии, изучающий ритмические изменения эффективности действия лекарственного средства.

Хронофармакотолерантность – раздел хронофармакологии, изучающий ритмические изменения толерантности организма (выносливости к действию высоких, токсических доз лекарственного средства).

Например: 1) наиболее высокую концентрацию теофиллина в крови обнаруживают при приеме его в 11 и 23 час, минимальную – в 17 час; 2) чувствительность тканей зубов к болевым раздражителям максимальна в 18 час, высокая – в 15 час, минимальна – вскоре после

полуночи; 3) наибольшую чувствительность организма к действию гистамина обнаруживают в 23 час, когда она в 2 раза больше, чем утром.

Хронопатология – раздел экспериментальной и клинической хрономедицины, изучающий пути и механизмы возникновения, течения и исхода стойких нарушений ритмических процессов. Последние проявляются изменениями частоты, амплитуды, акрофазы, батифазы различных психических, физиологических и биохимических параметров жизнедеятельности организма (самочувствие, активность, настроение; частота сердечных сокращений, частота дыхания, величина артериального давления, минутного объема кровообращения, температуры тела, основного обмена, интенсивности процессов катаболизма и анаболизма, обновления клеток и т.д.).

Как нестабильность биоритмов, так и различные по интенсивности и характеру изменения ритмов служат основой развития той или иной патологии.

Различные системы, органы и ткани обладают разной ритмичностью и неодинаковой ритмологической устойчивостью при развитии той или иной патологии.

Изменения структуры биоритмов при развитии патологии неспецифичны, поскольку они отражают наличие нарушения жизнедеятельности организма, но не конкретный характер имеющейся патологии.

Хронотерапия – раздел хрономедицины, разрабатывающий методы, мероприятия, пути и средства лечения, направленные на ослабление влияния и ликвидацию этиологических и патогенетических факторов заболевания, а также активизацию саногенетических механизмов (т.е. направленное на оптимизацию терапии конкретного заболевания и восстановление полноценного здоровья организма с учетом его биоритмических процессов).

На необходимость учета принципов хронотерапии различных заболеваний указывают многие отечественные ученые (Н.Л. Асланян, Б.С. Алякринский, Р.М. Заславская, С.И. Степанова, Ф.И. Комаров, И.Е. Оранский, М.Л. Ефимов и др.).

Например: 1) хлоридно-натриевые ванны при лечении гипертонической болезни оказывают наибольший терапевтический эффект при назначении с 14 до 19 час дня; 2) обезболивающий эффект анальгетиков при зубной боли в 15 час – самый высокий (в 2-3 раза больший,

чем в утреннее время); 3) для снятия головной боли в утреннее время необходимо принять наибольшую дозу анальгетика, в то время как в вечернее время достаточно использовать в 2-3 раза меньшую дозу; 4) лучшим терапевтическим эффектом при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца обладают йодно-бромные ванны, назначаемые в 13-14 час (именно в это время дня у этих больных улучшается кровоснабжение сердца и мозга, а также существенно возрастает резистентность к физической нагрузке); 5) на фоне различных режимов темнового воздействия на организм больных злокачественными опухолями отмечена нормализация эндокринной системы и повышение (в 1,5-3 раза) эффективности химиолучевой терапии; 6) перевод с дневного на ночной режим питания пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождается ускорением заживления язв путем их рубцевания; 7) с учетом естественного суточного ритма секреции глюкокортикоидов и наименьшего подавления ими гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы при приеме их в утреннее время разработаны схемы лечения различных заболеваний, когда суточную дозу экзогенного гормона вводят почти целиком в первую половину дня; 8) учитывая суточную динамику изменений биохимических и физиологических показателей, эффективность лечения бронхиальной астмы удалось повысить в 1,5 раза, хронических пылевых бронхитов – в 2 раза, а гипертонической болезни – в 2,5 раза; 9) при энтеральном введении 40 мг фуросемида больным с недостаточностью кровообращения максимальный диурез отмечен при приеме препарата в 9-11 час, максимальный натрийурез – в 16-18 час (при назначении фуросемида в 13 час обнаружены различные нежелательные последствия: избыточное выведение калия с мочой, возникновение сердечных аритмий, ослабление сократительной активности миокарда); 10) учитывая, что приступы стенокардии и развитие инфаркта миокарда чаще возникают утром (особенно в первые 2 часа с момента пробуждения), врачи рекомендуют предупредить их возникновение путем назначения на ночь нитратов пролонгированного действия, а утром после пробуждения – нитратов быстрого действия.

Знание хронофармакологических закономерностей крайне важно не только для выбора лекарственного средства, но и его дозы, пути и времени введения в организм с целью получения наибольшего терапевтического и наименьшего побочного действия.

Таким образом, изучение биоритмов различных жизнеобеспечивающих систем имеет большое значение для определения характера и степени адаптационных и резервных возможностей организма, наличия и выраженности в нем патологических изменений, а также для оценки эффективности проводимой терапии, прогноза течения и исхода заболевания.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каково значение нарушений биоритмов в организме?
2. Назовите и охарактеризуйте основные исторические этапы взглядов на роль биоритмических процессов в жизни человека.
3. Перечислите основные понятия и показатели биоритмических процессов.
4. Дайте классификацию основных видов биоритмов и кратко охарактеризуйте их.
5. Какова структура временной организации биосистемы?
6. Назовите и охарактеризуйте основные теории происхождения биоритмов в организме.
7. Перечислите и охарактеризуйте основные биоритмические процессы, происходящие в здоровом и больном организме.
8. Дайте определение понятий «хронофизиология», «хронобиохимия», «хроногигиена».
9. Охарактеризуйте понятия «десинхронизация», «ресинхронизация», «десинхронозы».
10. Назовите основные виды, проявления, причины и механизмы десинхронозов.
11. Назовите и кратко охарактеризуйте ведущие десинхронозы.
12. Каково значение фактора времени в различных областях медицины?
13. Что следует понимать под терминами «хронопатология», «хронопрофилактика», «хронодиагностика», «хронофармакология», «хронотерапия»?

ЛЕКЦИЯ 6

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И КОНСТИТУЦИИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

1. ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Наследственная информация составляет основу жизни и эволюции не только индивида, но популяции и вида.

Индивид (от лат. *individuum* – неделимое, особь) – отдельный живой организм.

Популяция (от лат. *populatio* – население) – совокупность особей одного биологического вида, способных к свободному скрещиванию и обладающих общим генофондом. Популяция является элементарной саморегулирующейся единицей эволюционного прогресса.

Вид (от лат. *species*) в систематике живых организмов рассматривают как совокупность популяций особей, способных к скрещиванию с образованием плодового потомства, населяющих определенный ареал и обладающих общим комплексом морфологических, метаболических и физиологических признаков и типов взаимоотношений с окружающей средой. Вид представляет основную таксономическую категорию (от греч. *taxis* – расположение, порядок и *nomos* – закон) – общее название классификационных групп живых существ.

Наследственная изменчивость – это изменчивость, обусловленная изменениями генотипа. Она делится на два вида – комбинативную (рекомбинационную) и мутационную. Первая обусловлена рекомбинацией генов в пределах генома. Вторая – возникновением мутаций различных наследственных структур.

Наследственность во взаимосвязи с влияниями внешней среды обеспечивает формирование всех признаков и свойств живого организма. Правильная оценка физиологических и патологических процессов и признаков в организме возможна только с учетом взаимодействия наследственности и среды обитания.

С одной стороны, генотип организма консервативен и стабилен (устойчив), что обеспечивает способность сохранения постоянства внутренней среды при постоянных колебаниях внешней среды.

Надежность генотипа обеспечивается, во-первых, существованием всех генетических локусов (локус – местонахождение гена в хромосоме) в двойном (парном) количестве; во-вторых, доминированием нормальных аллелей над измененными (частично поврежденными) аллелями (аллели – формы состояния одного и того же гена, занимающие идентичные локусы гомологических хромосом и обуславливающие фенотипические различия особей); в-третьих, наличием различных механизмов репарации (восстановление исходной структуры) поврежденной ДНК (эксцизионная репарация пиримидиновых димеров, однонитевых разрывов ДНК, рекомбинация между сестринскими молекулами ДНК и др.).

С другой стороны, генетический аппарат индивида, популяции и вида под влиянием разнообразных факторов внешней среды (мутagens) способен к изменениям, обеспечивающим эволюционное приспособление организмов (либо удаление из популяции, либо закрепление в популяции).

Если в генотипе закрепляется приспособительное изменение, организм сохраняет гомеостаз, он устойчиво функционирует, а значит здоров.

Если же в генотипе закрепляется патологическое изменение, в организме возникают нарушения гомеостаза, что способствует развитию болезни, утяжелению ее течения и даже возникновению смерти.

Давно отмечено, что характер той или иной патологии у больных отличается индивидуальностью. В частности, у разных больных одна и та же патология развивается с неодинаковыми как скоростью, интенсивностью и характером выраженности специфических и неспецифических клинических проявлений, так и исходом.

Изменчивость выявляемых у здоровых и у больных людей тех или иных фенотипических признаков может быть не только наследственного, но и ненаследственного происхождения.

Ненаследственная (модификационная, средовая) изменчивость – изменчивость, обусловленная стойкими влияниями факторов внешней среды на проявление генотипа, т.е. на изменение фенотипа, а не генотипа. Причина ненаследственной, или модификационной, изменчивости – длительное действие разнообразных факторов внешней среды обитания, образа жизни, особенно работы, жилья, питания и др. Однако степень и характер реакции организма на внешние воз-

действия также обусловлены особенностями генотипа.

Особую роль в развитии патологии у человека играет **патологическая наследственность** – свойство организма повторять в ряду поколений сходные нарушения процессов метаболизма (типов обмена веществ), структуры, функций, поведения и индивидуального развития организма в целом, обусловленное комбинативной (рекомбинационной, рекомбинантной), либо мутационной наследственной изменчивостью.

Комбинативная изменчивость – изменчивость организма, возникающая в результате нового сочетания неизменных (ни качественно, ни количественно) генов за счет случайной перегруппировки их в мейозе или случайной встречи гамет при оплодотворении. Механизм развития большинства рецессивно наследуемых болезней обусловлен комбинативной наследственной изменчивостью.

Мутационная изменчивость – изменчивость организма, возникающая вследствие мутаций, т.е. количественных и / или качественных изменений генотипа организма, передаваемых в процессе репликации генома от клетки к клетке и от поколения к поколению.

1.1. Мутации

Мутация – скачкообразно возникающее и стойко сохраняющееся количественное и / или качественное изменение наследственного аппарата клетки (генов, хромосом или всего хромосомного комплекса – генома). Мутации обусловлены действием мутагенов – разнообразных физических, химических и биологических факторов, вызывающих различные мутации. В зависимости от объема повреждения наследственного аппарата выделяют генные, хромосомные и геномные мутации.

Генные (или точечные) мутации обусловлены изменениями молекулярной структуры отдельных генов. Генные мутации, как правило, сопровождаются изменениями специфической последовательности пуриновых и пиримидиновых оснований того или иного участка ДНК, заменой в цепи ДНК одних нуклеотидов на другие либо выпадением или вставкой каких-либо отдельных нуклеотидов и т.д.

По своему фенотипическому проявлению мутации могут сильно отличаться друг от друга в зависимости от того, какие участки ДНК

подвергаются мутациям (например, входящие или не входящие в активный центр фермента, и т.д.).

Генные мутации обычно проявляются либо биохимическими нарушениями, либо клинически. Например, различные виды гемоглобина (Hb) отличаются друг от друга порядком расположения аминокислот в молекуле. Замена в β -цепи HbA молекулы глутаминовой кислоты на молекулу валина приводит к изменению свойств Hb и появлению HbS, ответственного за преждевременное разрушение эритроцитов, уменьшение их функциональной активности, продолжительности жизни и в целом за развитие серповидноклеточной анемии.

Хромосомные мутации обусловлены перестройкой, т.е. изменением структуры хромосом (поворотом участка хромосомы на 180° – *инверсией*; выпадением участка хромосомы – *делецией*; обменом сегментами между хромосомами – *транслокацией*; – удвоением отдельного участка хромосомы – *дупликацией*).

Геномные мутации обычно обусловлены изменением числа хромосом в наборе, не сопровождающимся нарушением их структуры. Они бывают полиплоидными и анеуплоидными.

Полиплоидия – кратное гаплоидному набору увеличение общего числа хромосом. В норме соматические клетки организма являются диплоидными (содержат $2n$ хромосомы), половые клетки являются гаплоидными. Полиплоидные клетки могут иметь $3n$ хромосомы (триплоид), $4n$ хромосомы (тетраплоид) и т.д. Анеуплоидия представляют наиболее распространенный класс геномных мутаций, лежащих в основе развития хромосомных болезней (хромосомных aberrаций).

Анеуплоидия (гетероплоидия) – уменьшение или увеличение числа отдельных хромосом в паре, например, при моносомии присутствует 1 хромосома в одной паре хромосом; при трисомии – 3 хромосомы в одной паре хромосом; при тетрасомии – 4 хромосомы в одной паре хромосом и т.д.

Мутации могут касаться и соматических, и половых хромосом.

Соматические мутации оказывают влияние на судьбу индивида.

Половые мутации сказываются на судьбе потомства, так как они передаются следующему поколению через половые клетки.

Мутантные гены, как и нормальные, делят на доминантные и рецессивные.

Доминантный ген проявляет себя в потомстве всегда и в гомо-, и в гетерозиготном состоянии. **Рецессивный** – только в гомозиготном состоянии.

Мутация может быть **летальной** (смертельной) и **не летальной** (не смертельной) для своего носителя. *Летальные гены являются в основном рецессивными*. Летальный доминантный ген приводит к быстрому удалению организма из популяции. В потомстве сохраняются лишь те гены, которые не вызывают смертельных изменений.

Мутации могут быть **полезными** и **вредными** (патологическими). Первые ослабляют патологию, повышают жизнеспособность организма, его плодовитость и способность приспосабливаться к изменяющимся условиям среды обитания. Вторые ускоряют развитие патологии и усиливают ее, снижают жизнеспособность, плодовитость организма и ограничивают его способность приспосабливаться к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды.

По этиологии различают спонтанные, или естественные мутации (встречаются реже) и *индуцированные мутации* (возникают чаще).

Спонтанные мутации возникают в процессе индивидуального развития организма, особенно в процессе его старения. Они формируются как результаты ошибок самовоспроизведения (репликации) генетических структур, как под влиянием образующихся в организме различных эндогенных (либо известных метаболитов, либо других, недостаточно изученных) факторов, так и под влиянием естественных условий внешней среды.

Индукцированные мутации возникают от воздействия на генетические структуры разнообразных экзогенных факторов (физических, химических и биологических).

Среди физических факторов большее значение имеют ионизирующее (например, рентгеновское или радионуклидное) и ультрафиолетовое излучения, лазерное и СВЧ воздействия. Особенностью ионизирующего излучения является то, что оно способно индуцировать мутации даже в низких дозах без развития лучевой болезни.

Среди химических факторов имеют значение как неорганические (например, мышьяк, свинец, $MnCl_3$ и др.), так и органические (например, фенол, красители, антибиотики, пестициды, стероидные гормоны, кофеин, теofilлин и многие другие) соединения. Особенностью химических мутаций является то, что их способность вызы-

вать мутации прямо зависит от дозы мутагена, а также от стадии клеточного деления, наиболее чувствительной является стадия синтеза ДНК (S-фаза).

Среди биологических факторов наибольшее значение имеют вирусы, особенно содержащие РНК. Хотя мутации могут вызывать и ДНК-содержащие вирусы, а также другие микроорганизмы и их токсины.

1.2. Наследственные генные болезни

Генные болезни – заболевания, возникающие в результате генных мутаций, которые передаются из поколения в поколение без изменений.

Существует более 2 000 разнообразных наследственных заболеваний человека, характеризующихся различными нарушениями обмена веществ, системы крови, органов чувств, нервной и других систем. *Общая частота генных болезней в популяциях равна примерно 1-2 %*, в то время как отдельные формы наследственной патологии встречаются значительно (в десятки, сотни, тысячи раз) реже.

Возникшие под влиянием мутагенов в гене мутации обычно приводят как к количественным, так и качественным нарушениям в синтезируемом ферменте, белковом продукте. Это обязательно сказывается в виде того или иного нарушения структуры, метаболизма и функций, соответствующего той или иной картине наследственной патологии. В патогенезе генных болезней особое место занимают, во-первых, *наследственные ферментопатии (энзимопатии)* – наследственные заболевания, обусловленные отсутствием какого-либо фермента или существенным изменением его активности, во-вторых, те или иные *структурные нарушения клеток*.

Развитие патологических и нормальных наследственных признаков можно выразить общей схемой: *ген → фермент → биохимическая реакция → признак*.

Наследственные болезни клинически могут обнаруживаться в различном возрасте, что зависит не только от степени, локализации и характера изменения наследственного аппарата, но и от условий жизни (особенностей питания, работы, отдыха, состояния окружающей среды, вида и характера повреждений и др.). В зависимости от количества генных мутаций выделяют моногенные и полигенные

болезни.

Моногенные болезни являются истинно наследственными заболеваниями (с полностью сформированным дефектом метаболизма, структуры и функции), передающимися в ряду поколений.

Полигенные болезни чаще относятся к болезням с наследственным предрасположением (с незначительным дефектом метаболизма, структуры и функции), причем эта предрасположенность обычно бывает многофакторной.

Принципиально каждый из имеющихся у человека около 68 000 генов может мутировать, а значит приводить к появлению нового или исчезновению имеющегося белка. В связи с этим можно полагать, что количество наследственных болезней, вызванных генными мутациями, может быть значительно больше выявленных к настоящему времени. Для многих генных болезней идентифицирован первичный аномальный продукт гена или ведущее патогенетическое звено на биохимическом уровне.

Последние классифицируют в зависимости от вида пораженных (измененных) белков: структурных, транспортных, ферментных. Например, при синдроме Элерса-Данло изменяется молекулярная структура коллагена. Это приводит к повышенной эластичности кожи, подвижности суставов, растяжимости хорд сердечных клапанов, а также к подвывихам хрусталика, отслойке сетчатки глаза. Поражение транспортных белков (диаминокислот: лизина, аргинина, орнитина) отмечено, например, при лизинурической непереносимости белка.

Наиболее обширную и хорошо изученную группу моногенных заболеваний составляют *энзимопатии*. Исходя из общеизвестной гипотезы «*один ген – один фермент*» уже расшифрованы многие дефекты ферментов, обусловившие нарушения разных видов обмена углеводов, липидов, белков, в том числе гликопротеидов, аминокислот, гормонов и многих других соединений и веществ.

Однако следует указать, что характерные для многих моногенных наследственных болезней первичные биохимические дефекты до сих пор окончательно не выявлены, как, например, при ахондроплазии – наследственной болезни костной системы, проявляющейся низким ростом, аномальным развитием хрящевой ткани, особенно в эпифизах трубчатых костей, когда при нормальной длине туловища больные имеют укороченные, деформированные и бугристые кости

конечностей.

Как аномалии, так и болезни могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу, аутосомно-рецессивному типу, а также передаваться с половой, главным образом, с X-хромосомой.

1.2.1. Типы передачи наследственной информации

По аутосомно-доминантному типу наследуются обычно не опасные для жизни изменения (аномалии), а также болезни и синдромы, представляющие различную степень опасности для организма (табл. 2).

Таблица 2

Аутосомно-доминантный тип наследования

<p>Диаграмма демонстрирует паттерн наследования в случае, когда один из родителей имеет два рецессивных нормальных гена (aa), а второй родитель – доминантный патологический ген (Aa). В 50 % случаев дети будут больными</p>			Больной родитель Aa	
			A	a
	Здоровый родитель aa	a	Aa больной	aa здоровый
		a	Aa больной	aa здоровый

Аутосомно-доминантные формы патологии развиваются в равной степени у лиц мужского и женского пола. Передача доминантного патологического признака возможна как от отца, так и от матери. Встречаются в каждом поколении.

К аномалиям относятся короткопалость, многопалость, сросшиеся пальцы, искривление ногтей, костей, ушных раковин, близорукость, дальновзоркость, астигматизм и др.

К болезням относятся врожденные катаракта, глаукома, отосклероз, мышечная атрофия, мышечная дистрофия, полипоз толстой кишки, серповидноклеточная анемия (HbS), муковисцидоз, талассемия, хондродистрофии, ахондроплазии, ретинобластома и др.

К синдромам относятся:

- *синдром Марфана* (подвывих хрусталика, паучьи пальцы, анев-

- ризма аорты, возникающие из-за нарушения синтеза белков в соединительнотканых структурах);
- синдром Гольденара (расщепление губы и неба, множественные базальноклеточные карциномы, кисты челюсти, аномалии скелета);
 - синдром Горлина (расщепление губы и неба, односторонняя дисплазия ушной раковины, аномалии позвоночника, сердца, почек и гениталий);
 - синдром акроosteолиза (расщепление неба, «растворение» концевых фаланг с утолщением пальцев, низкий рост, преждевременное выпадение зубов, долихоцефалия),
 - синдром ключично-черепной дисплазии (расщепление неба, широкий свод черепа, незаращенные роднички на черепе, маленькое лицо, отсутствующие ключицы и др.).

Эти аномалии, заболевания и синдромы могут передаваться по типу как полного, так и неполного доминирования. Степень проявления доминантного признака в фенотипе может быть различной (незначительной или сильной), что определяется не только генетическими факторами, но и факторами внешней среды.

Таблица 3

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Диаграмма демонстрирует паттерн наследования в случае, когда оба родителя гетерозиготны (Aa) и имеют по одному патологическому гену (a). 25 % детей будут здоровыми (AA), 50 % – носителями патологического гена (Aa), но фенотипически здоровыми, 25 % – больными (aa)			Гетерозиготный родитель		
					Гетерозиготный родитель
	Гетерозиготный родитель Aa	A	a	A	a
		a	Aa носитель	aa больной	AA здоровый

По аутосомно-рецессивному типу передается большинство наследственных болезней, которые развиваются у гомозиготных детей, оба родителя которых являются гетерозиготными носителями патологического признака и фенотипически здоровы (табл. 3).

Аутосомно-рецессивные формы патологии развиваются в равной степени у лиц мужского и женского пола. Риск рождения ребенка с патологическим признаком составляет 25 %. *Проявление патологического гена характеризуется пенетрантностью* (вероятностью фенотипического проявления гена – отношением числа больных особей к числу носителей генов) и *экспрессивностью* (степенью развития признака, контролируемого данным геном).

Патологический ген чаще всего встречается у детей от имеющих кровное родство родителей, обладающих одинаковым рецессивным патологическим признаком.

По аутосомно-рецессивному типу передается аномалия в виде альбинизма (отсутствие пигмента в коже, волосах, радужке глаза, возникающая из-за отсутствия тирозиназы, в норме превращающей тирозин в меланин).

По данному типу передается много наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, таких как врожденная глухонмота, идиотия со слепотой, шизофрения, сахарный диабет, полная цветовая слепота, микроцефалия и др.

По аутосомно-рецессивному типу часто передаются нарушения обмена веществ:

- *фенилкетонурия* (ее основу составляет понижение активности глюкозоаланингидроксилазы, что приводит к накоплению 1-фенилаланина в тканях из-за блокады его перехода в тирозин);
- *генерализованный гликогеноз* (понижение активности глюкозо-6-фосфатазы органов, из-за чего гликоген накапливается в тканях);
- *галактоземия* (возникает из-за дефекта лактазы – фермента, расщепляющего лактозу; характеризуется также увеличением печени, развитием катаракты и психических отклонений);
- *сфинголипидоз* (возникает из-за отсутствия фермента сфинголипазы в клеточных мембранах, что способствует отложению холестерина и нарушению обмена липидов как в мембранах сосудов, так и других клеточных структурах; обычно сопровождается гибелью детей в возрасте до 5 лет;

- дефицит пиридоксина – витамина B_6 (приводит к нарушению обмена белков, аминокислот, липидов, ферментов, развитию гипохромной анемии, эпилептиформных судорог и др.);
- *адреногенитальный синдром*: генетически обусловленная блокада синтеза глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников (возникает в результате дефицита $A-\beta$ -гидроксилазы), сопровождающаяся увеличением в последней продукции андрогенов. Это приводит к маскулинизации девочек и преждевременному половому созреванию мальчиков.

Наследование болезни, сцепленное с полом, связано в основном с половой X-хромосомой (табл. 4).

Таблица 4

Наследование, сцепленное с полом

		Здоровая мать	
		X	X
Больной отец	X'	X'X Дочь – носитель патологического гена	X'X Дочь – носитель патологического гена
	Y	X'Y Здоровый сын	X'Y Здоровый сын

		Мать – носитель патологического гена	
		X'	X
Здоровый отец	X	X'X Дочь – носитель патологического гена	XX Здоровая дочь
	Y	X'Y Больной сын	X'Y Здоровый сын

Большинство наследственных болезней (тех или иных патологических признаков), связанных с полом, передаются рецессивно. Та-

ких болезней насчитывается около 100. Женщина-носительница патологического признака сама не страдает, так как здоровая X-хромосома доминирует и подавляет X'-хромосому с патологическим признаком, т.е. компенсирует неполноценность данной хромосомы. При этом болезнь проявляется только у лиц мужского пола.

По рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, передаются *дальтонизм (красно-зеленая слепота), атрофия зрительных нервов, куриная слепота, миопия Дюшена, синдром «курчавых волос»* (возникает в результате нарушения обмена меди, повышения ее содержания в тканях, проявляется слабоокрашенными, редкими и выпадающими волосами, умственной отсталостью и т.д.), *дефект ферментов, переводящих пуриновые основания в нуклеотиды* (сопровождается нарушением синтеза ДНК в виде синдрома Леша-Найена, проявляющегося умственной отсталостью, агрессивным поведением, членовредительством), *гемофилия А* (в результате недостатка антигемофильного глобулина – фактора VIII), *гемофилия В* (в результате дефицита фактора Кристмаса – фактора IX) и т.д.

По доминантному сцепленному с X-хромосомой типу передаются *гипофосфатемический рахит (не поддающийся лечению витаминами D₂ и D₃), коричневая эмаль зубов и др.* Данные заболевания развиваются у лиц и мужского, и женского пола.

Больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин. Все дочери больного отца – больные, сыновья – здоровые. У гомозиготной матери по данному признаку все потомство больное, а у гетерозиготной матери выявляется 50 % больных детей (сыновей и дочерей).

Болезни с наследственным предрасположением возникают у лиц, имеющих незначительную неполноценность той или иной наследственной структуры, которая в условиях нормальной жизнедеятельности клинически не проявляется (так как способна компенсироваться).

Однако, под влиянием различных неблагоприятных внешних воздействий (тех или иных значительных нагрузок) эта наследственная неполноценность реализуется в виде определенного полома метаболических процессов, структур и функций, способного привести к развитию соответствующего заболевания. Значимую роль в наследственной предрасположенности обычно играют измененные конституция и реактивность организма, а также различные отрица-

тельные влияния внешней среды и др. Эти заболевания представляют довольно обширную группу (по данным ВОЗ, более 90 %) наследственной патологии, отличающихся многообразием своих проявлений. Заболевания с наследственным предрасположением могут быть моногенными, но чаще являются полигенными (т.е. могут вызываться мутацией соответственно одного, либо многих генов) и вызываться разными патогенными для организма факторами (грязный воздух, вода, пища; непереносимость молока, молочных продуктов, лекарств и т.д.). Неслучайно *эти заболевания называют мультифакторными*. Например, часто встречаемая в разных странах мира непереносимость различными людьми молока, молочных продуктов и молочной пищи обычно обусловлена аутосомно-рецессивным признаком непереносимости галактозы из-за отсутствия или угнетения β -галактозидазы в кишечнике гомозиготных организмов.

К болезням с наследственной предрасположенностью относятся сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия, атеросклероз, подагра, туберкулез, бронхиальная астма, шизофрения, псориаз, коллагенозы и другие формы патологии.

1.3. Хромосомные aberrации

Хромосомные aberrации (от лат. *aberratio* – отклонение), или **хромосомные болезни и синдромы**, – это болезни и синдромы, обусловленные индивидуальным отклонением от нормы структуры, количества и функции хромосом.

Эти нарушения хромосом возникают при нарушении созревания и деления половых клеток (гамет) родителей (в процессе их мейоза) или на стадиях дробления зиготы (оплодотворенной яйцеклетки). Данные перестройки хромосом, как правило, дают жизнеспособную половую клетку. Известно, что около 17 % эмбрионов и плодов погибают до рождения, из них около 40 % – в результате хромосомных нарушений. Число хромосомных болезней превышает 500.

Подавляющая часть хромосомных аномалий относится к категории летальных мутаций. В этой связи для характеристики их количественных параметров используются два показателя – *частота распространения* и *частота возникновения*.

Однако если половая клетка оказывается жизнеспособной и оплодотворенной, то все равно эмбрион, либо плод чаще погибают внутриутробно. Даже когда организм остается живым, у него всегда сильно нарушается и соматическое, и психическое развитие. Редко (до 3-5 % случаев) такие организмы сами способны вырастить потомство, которое, однако, может наследовать эту же патологию. Часть хромосомных aberrаций может клинически не проявляться.

В основе хромосомных болезней и синдромов лежат *нарушения* либо *числа хромосомных наборов* (в виде тетраплоидии и триплоидии), либо *числа отдельных хромосом* (трисомия – наличие добавочной хромосомы в диплоидном наборе или моносомия – одна из хромосом отсутствует), либо *изменения* (в сторону, как увеличения, так и уменьшения) *части той или иной хромосомы*. Структурные перестройки хромосом составляют самую многочисленную группу хромосомных болезней. Большинство хромосомных болезней (aberrаций) не передается в ряду поколений.

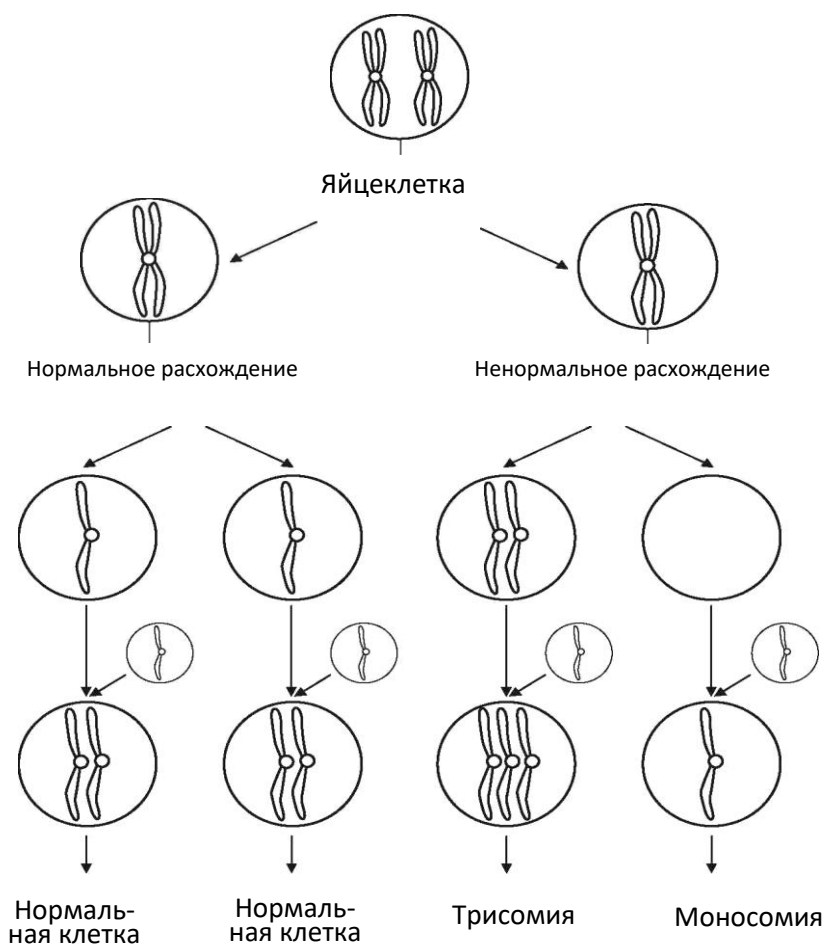


Рис. 4. Схема формирования количественных нарушений половых хромосом

Нарушения хромосомных комплексов (гетероплоидия) в виде нерасхождения или неправильного расхождения хромосом может коснуться любой пары в хромосомном наборе – как соматических (аутосомных), так и половых (рис. 4). Нерасхождение больших соматических хромосом (групп А, В, С) всегда дает нежизнеспособную либо половую клетку, либо зиготу, либо приводит к гибели внутриутробно развивающегося организма.

При нерасхождении малых хромосом (групп D, E, F, G) половая клетка часто жизнеспособна и может даже дать жизнеспособное потомство.

Однако, избыток или дефицит хромосом, как правило, проявляется той или иной хромосомной болезнью или синдромом.

1.3.1. Гетероплоидия по аутосомам

Может проявляться либо в виде полисомий, либо в виде моносомий.

*Среди гетероплоидий в виде полисомий по аутосомам наиболее часто встречается **синдром Дауна** (рис. 5).*

Синдром Дауна считается наиболее распространённой формой умственной отсталости (больные чаще являются дебилами, реже – имбецилами и идиотами).

Такие больные имеют в кариотипе 47 хромосом, в том числе, лишнюю 21-ю аутосомную хромосому, т.е. трисомию по 21-й хромосоме. Для таких больных характерны: 1) малый череп, 2) близко расположенные, чаще косые, глаза с монголоидным разрезом и нависающей складкой кожи над верхним веком, 3) маленький нос с широкой плоской переносицей, 4) деформированные (округлые, небольшие) ушные раковины, 5) толстые губы, 6) полуоткрытый рот с выступающим большим изрезанным языком, 7) низкий рост, 8) короткие конечности, ладони, стопы и пальцы (мизинец мал и обычно загнут внутрь). Больные отличаются замедленным физическим развитием, нарушениями моторной деятельности, мышечной слабостью, недоразвитием гениталий, дегенерацией семенников, задержкой полового развития. Часто отмечаются пороки развития сердца, органов пищеварительного тракта и др. Мужчины с синдромом Дауна бесплодны, женщины редко могут иметь потомство.

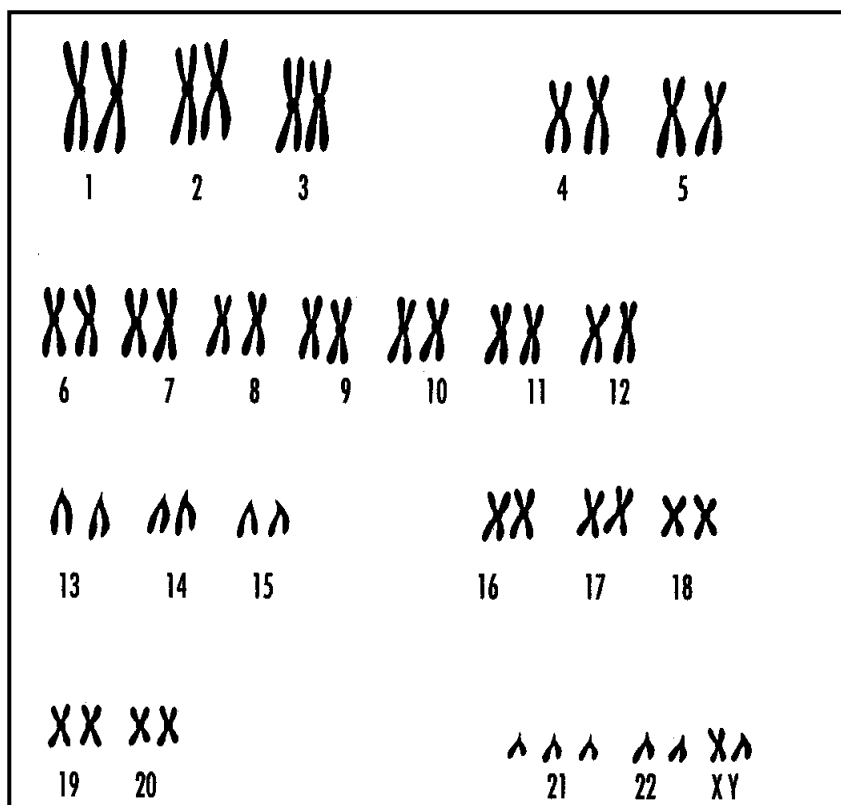


Рис. 5. Кариотип больного синдромом Дауна

Заболевание встречается с частотой 1 : 500-1 : 700 новорожденных. Чаще встречается у детей, возраст матери которых превышает 35 лет. Больные с синдромом Дауна обычно поддаются обучению бытовым навыкам, координации движений, речи и другим простым функциям.

Реже (с частотой 1 : 3 500-1 : 4 000 новорожденных) встречается **синдром Патау**. Такие больные имеют трисомию по 13-й аутосомной хромосоме. Новорожденные отличаются уменьшенной массой тела, микроцефалией, деформацией мозгового и лицевого черепа, расщеплением верхней губы или неба, различными нарушениями строения глаз, недоразвитыми пальцами. Часто имеют место пороки сердца, легких, почек, матки. Новорожденные обычно погибают в течение нескольких дней или недель, редко живут несколько лет. На протяжении своей короткой жизни являются умственно отсталыми. В эритроцитах превалирует HbF.

Гетероплоидия в виде моносомий чаще касается 21-й, 13-й и 18-й аутосомных хромосом. В частности, **моносомия по 21-й хромосоме (больные антимонголизмом)** характеризуется наличием у больных раскосых глаз, больших оттопыренных ушных раковин, боль-

шого носа с широкой переносицей, повышенного мышечного тонуса, выступающего затылка. Больные отличаются низким ростом, умственной отсталостью и частым развитием пороков сердца.

1.3.2. Гетероплоидия по половым хромосомам

Может проявляться в виде либо полисомий, либо моносомий.

Среди гетероплоидий в виде полисомий по половым хромосомам наиболее часто встречается синдром Клайнфельтера. Частота его развития составляет 1 : 1 000 новорожденных. Последний характеризуется наличием трех половых хромосом (с кариотипом 47, XXУ). Описаны также случаи развития синдрома Клайнфельтера с кариотипом 48, XXXУ, 49, XXXХУ. В неделящихся клетках больного организма с кариотипом XXУ чаще всего насчитывается 47 хромосом, а в ядрах делящихся соматических клеток обнаруживается половой хроматин (тельце Барра). Количество телец Барра равно числу X-хромосом минус 1. Таким образом, наличие 1 тельца Барра в ядре соматической клетки – показатель наличия в клетке двух X-хромосом, а значит, принадлежности данной клетки женскому организму.

Все аутосомы у данных больных без отклонений от нормы.

Фенотипически такой мужчина – высокого роста, астенического телосложения, с длинными ногами, слабо развитым волосяным покровом, недоразвитой мускулатурой и семенниками, резко сниженным или отсутствующим сперматогенезом, склонностью к усиленному развитию молочных желез, отсталый в умственном отношении и, как правило, бесплодный.

Синдром трисомии по X-хромосоме (с кариотипом 47, XXX). В соматических клетках больных женщин насчитывается два тельца Барра. У таких женщин в большинстве случаев имеет место недоразвитие гениталий, яичников, матки. Больные страдают бесплодием и умственной отсталостью.

Среди гетероплоидий в виде моносомий по половой хромосоме чаще встречается синдром Шерешевского-Тернера (с кариотипом 45, X0).

Все аутосомы у таких больных без отклонений от нормы. Фенотипически такие женщины имеют низкий рост, недоразвитые половые органы с резко уменьшенными или отсутствующими яичниками.

На шее выявляется характерная кожная складка (*pterygium coli*). Больные являются умственно отсталыми.

При моносомии по Y-хромосоме (с кариотипом Y0) организм погибает в утробе матери на ранних этапах своего развития.

Исходя из сказанного, можно заключить, что дефицит как аутосом, так и половых хромосом более опасен для жизни человека, чем их избыток.

1.4. Врожденные болезни (фенокопии)

Врожденные болезни, или аномалии (изменения тех или иных признаков), организма выявляются у новорожденных и возникают под воздействием патогенных факторов внешней среды на развивающийся в утробе матери эмбрион и / или плод. Они внешне схожи с наследственными дефектами (в связи с этим их именуют фенокопиями). Однако исследование родословной и кариотипа больных детей не позволяет считать эти болезни ни генными, ни хромосомными.

Под влиянием различных патогенных факторов (гипоксии, витаминной недостаточности, интоксикации, инфекции, алкоголя, лекарственных препаратов: тетрациклина, кортикостероидов и др.) может происходить нарушение внутриутробного развития эмбриона и плода, особенно в критические периоды внутриутробного развития организма.

1.5. Методы диагностики наследственных болезней

Наиболее широко используются следующие диагностические методы.

1. Демографический (демографо-статистический, популяционный, популяционно-статистический) метод – сравнение частоты болезни в семье с частотой ее возникновения в популяции в больших группах населения (расы, нации, этнические группы, изоляты). В изолятах чаще выявляют наследственные болезни, чаще передающиеся по рецессивному типу. Популяционно-статистический метод позволяет изучать, во-первых, значение наследственных факторов в анатомогенезе; во-вторых, частоту наследственных болезней в разных географических зонах проживания и в разных популяциях;

в-третьих, роль наследственности и среды обитания в развитии болезней с наследственным предрасположением.

2. Генеалогический (родословный) метод – *обнаружение в ряду поколений патологических признаков.* Данные признаки выявляют по «вертикали» от пробанда (от лица, первым попавшим в поле зрения врача) без перерывов или с перерывами в ряду поколений, с менделевским распределением между больными и здоровыми родными братьями и сестрами (3 : 1, 1 : 1, 1 : 0), с большей частотой выявления болезней у родственников, чем у неродственников. Цель генеалогического анализа – установить наследственный характер признака и типа наследования.

3. Близнецовый метод – *оценка патологического признака у однояйцевых и двуяйцевых близнецов.* Однояйцевые близнецы рождаются в 3-4 раза реже, чем двуяйцевые. У однояйцевых (монозиготных, идентичных) близнецов, даже живущих в разных условиях, выявляется высокая конкордантность (идентичность, встречаемость) патологического признака. У двуяйцевых (дизиготных, неидентичных) близнецов отмечается низкая конкордантность по патологическому признаку, даже если они живут в одинаковых условиях. Данный метод позволяет судить о соотносительной роли наследственности и внешней среды в изменчивости разных признаков организма.

4. Цитологический (цитогенетический) метод – *микроскопическое изучение кариотипа* (числа и особенностей строения всех соматических и половых хромосом в ядрах делящихся соматических клеток, особенно костного мозга, а также лейкоцитов крови, эпителия слизистой щеки и др., а также количество и активность половых клеток).

5. Биохимический, в том числе скрининговый (с использованием экспресс-тестов) метод – *исследование метаболических процессов, количества и активности энзимов, отражающих наличие той или иной наследственной болезни у новорожденных (пренатальная диагностика) и различных групп населения (постнатальная диагностика).* Особую ценность представляет диагностика наследственной патологии не после рождения ребенка, а в период внутриутробного развития организма (так называемая пренатальная диагностика). Пренатальную диагностику проводят у эмбрионов и плодов, у которых, во-первых, родители находятся в возрасте старше 35 лет, во-вторых, если в их семьях отмечались наследственные заболева-

ния, в-третьих, матери которых имели спонтанные (особенно многократные) выкидыши.

Для пренатальной диагностики используют следующие методы:

- *амниоцентез* – прокол оболочки плода на 12-16-й неделе жизни, забор околоплодной амниотической жидкости и исследование в ней количества и активности гормонов, ферментов, моно- и димеров углеводов, липидов, белков и их метаболитов, а также культуры клеток плода (с изучением их кариотипа, что позволяет максимально диагностировать хромосомные болезни);
- *фетоскопия* – исследование формы и размера плода в I триместре беременности;
- *забор крови из пуповины* путем ее пунктирования с дальнейшим исследованием в пуповинной крови различных биохимических показателей (следует отметить, что данный метод является довольно травматичным);
- *биопсия ворсинок хориона*;
- *ультразвуковое исследование (УЗИ) эмбриона и плода* (важно указать, что этот метод является наименее информативным, но, в тоже время, наименее безопасным) и др.

6. Иммунологический метод – исследование показателей состояния различных (центральных и периферических, клеточных и гуморальных) звеньев иммунной системы, нарушение которых может свидетельствовать о наследственной патологии (как иммунодефицитных, так и аллергических заболеваниях).

7. Дерматоглифический метод – постановка диагноза наследственной патологии по папиллярным линиям, гребешкам и узорам кожи ладони и пальцев людей, находящихся под генетическим контролем. В этом плане особенно показательна болезнь Дауна, характеризующаяся наличием кожной складки поперек всей ладони.

8. Экспериментальный метод – моделирование той или иной наследственной патологии у экспериментальных животных. Для этого специально выводят определенные мутантные линии животных, не только имеющих различные наследственные дефекты и нарушения (гидроцефалия и дефекты губы у мышей, ахондроплазия у кроликов, гемофилия у собак и т.д.), но и способных передавать их в ряду поколений.

1.6. Принципы профилактики наследственных болезней

В целях профилактики наследственных заболеваний рекомендуют следующие мероприятия: 1) ограничение браков между близкими и даже дальними родственниками; 2) ликвидация популяционных, обычно расовых или религиозных изолятов; 3) получение детей от здоровых, молодых и любящих родителей; 4) вести здоровый образ жизни; 5) осуществлять оздоровление внешней среды; 6) жить в экологически чистой местности; 7) пользоваться качественной водой и пищей; 8) избегать влияния на организм разнообразных физических (особенно ультрафиолетовых, рентгеновских и др. ионизирующих излучений), химических (как неорганических, так и органических веществ и соединений, в том числе солей тяжелых металлов) и биологических (особенно РНК-содержащих вирусов) мутагенов; 9) систематически или постоянно проводить оздоровление собственного организма; 10) улучшать условия работы и проводить мероприятия по эффективной профилактике социальных форм патологии.

1.7. Принципы лечения наследственных болезней

Наиболее часто используют методы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, принципы которых заключаются в следующем:

- исключение из пищи продуктов, которые в организме превращаются в токсические вещества, в том числе исключение употребления несовместимых пищевых продуктов (например, большого количества жира и мяса);
- добавление недостающих субстратов (компонентов) пищи в рацион (при недостатке их синтеза в организме);
- исключение из употребления лекарственных средств, к которым имеется наследственно обусловленная непереносимость;
- возмещение недостающего продукта деятельности отсутствующего или нарушенного гена (фермента, антигемофильного глобулина при гемофилии, гормона щитовидной железы при нарушении его синтеза и др.).

2. ЗНАЧЕНИЕ КОНСТИТУЦИИ ОРГАНИЗМА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Под конституцией (от лат. constitutio – состояние, свойства) понимают совокупность (комплекс) устойчивых морфологических, метаболических, функциональных, психических и поведенческих свойств (особенностей) организма, сформированных на наследственной основе и под влиянием длительно действующих природных и социальных факторов внешней среды и определяющих особенности его реакций на различные воздействия.

Конституция организма консервативна, но в то же время изменчива.

Особенности индивидуальной конституции существенно влияют на реактивность, приспособляемость и резистентность как здорового, так и больного организма, а также на состояние его гомеостаза при различных изменениях внешней и внутренней среды.

В современной медицине конституцию рассматривают в качестве основной характеристики жизнедеятельности целостного организма. Известно, что за разными вариантами конституции, как правило, скрываются различные способы и механизмы адаптации организма к действию на него многообразных естественных (физиологических и патогенных) факторов и условий среды обитания.

Под конституциональными признаками подразумевают такие показатели структуры, метаболизма, функции, психики и поведения человека, которые на протяжении значительного времени (нескольких лет и даже десятилетий) существенно не изменяются.

Каждый человек имеет индивидуальную конституцию: телосложение (формы и размеры частей тела: головы, шеи, но особенно, груди, живота, спины, верхних и нижних конечностей), степень жиросложения и развития мускулатуры, характер и выраженность обменных процессов, функционирования тканей, органов, систем, черт характера, особенно поведения и темперамента.

В этой связи становится понятным, почему те или иные особенности конституции по-разному влияют на возникновение, своеобразие течения, прогноз и исход заболевания, а также на эффективность его профилактики и лечения.

В изменении конституции организма важное значение имеют как количественные, так и качественные изменения не только на-

следственных структур, но и внешней среды. Чем более выражены нарушения наследственного аппарата (генов, хромосом, всего хромосомного комплекса) и чем сильнее действуют на организм естественные, особенно патогенные, факторы внешней среды, тем существеннее выявляются расстройства конституции. Однако даже при незначительных нарушениях генетического аппарата выраженные изменения внешней среды (условий жизнедеятельности организма: питания, быта, труда, экологии и др.) могут обеспечить реализацию наследственных патологических признаков и привести к появлению патологии (заболевания), имеющей наследственную предрасположенность. В то же время не следует и переоценивать роль факторов и условий внешней среды, ибо они далеко не всегда способны вызывать патологическую перестройку наследственного аппарата и приводить к стойким изменениям структуры, метаболизма и функций различных уровней организации организма.

2.1. Классификация конституциональных типов

В зависимости от выраженности и соотношения тех или иных характеристик (признаков, свойств) строения (морфологии), метаболизма, функций тканей (мышечной, соединительной, эпителиальной, нервной), органов (сердца, почек, легких, желудка, печени и др.), физиологических систем и организма в целом, в том числе особенностей вегетативной и соматической нервной системы, ВНД, поведения и др., повторяющихся в популяции людей, принято выделять несколько наиболее характерных конституциональных типов. Это и послужило основой для создания учения о конституции, уходящего своими корнями в глубокую древность.

2.1.1. Классификация Гиппократ (Hippocrates)

Основоположник древнегреческой медицины Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) предложил две классификации конституциональных типов.

В основу первой классификации положено соотношение и преобладание того или иного основного сока организма (крови, слизи, желтой и черной желчи). В этой связи Гиппократ выделял следующие виды конституции человека: хорошую и плохую, сильную и

слабую, сухую и влажную, упругую и вялую.

В основу второй классификации положены особенности темперамента и поведения человека в обществе. В частности, он разделил людей на четыре типа: холерик, сангвиник, флегматик и меланхолик. Эту классификацию используют до сих пор. *Холерик* отличается вспыльчивостью, раздражительностью, порывистостью и быстротой в действиях, вплоть до необузданности, а также большой, но не постоянной работоспособностью. *Сангвиник* – эмоциональный, общительный, рассудительный, быстро и обычно правильно принимающий решения, обладающий постоянно высокой работоспособностью человек. *Флегматик* отличается устойчивостью, напористостью, спокойствием и медлительностью в решении задач, а также большой трудоспособностью. *Меланхолик* – замкнутый, малообщительный, унылый, подавленный, нерешительный и обладающий низкой работоспособностью человек.

В более позднее время, вплоть до настоящего времени, предложены и используются другие классификации конституции, основанные на морфологических, морфофункциональных, метаболических, функциональных и поведенческих принципах.

2.1.2. Классификация К. Сиго (С. Sigaud)

Классификация построена на морфологической основе – по общим пропорциям тела и особенностям строения отдельных частей тела, особенно, в зависимости от выраженности формы и размера головы, грудной клетки, живота и скелетных мышц (рис. 6).

К. Сиго (1904) выделял четыре основных конституциональных типа: 1) респираторный; 2) дигестивный; 3) мышечный; 4) церебральный.

Респираторный (дыхательный) тип характеризуется шестиугольной формой лица с хорошо развитой его средней третью (особенно носом), относительно малым животом, длинной шеей, удлиненной и уплощенной грудной клеткой, острым эпигастральным углом, слабо развитой мускулатурой.

Дигестивный (пищеварительный) тип отличается сильно развитой нижней третью лица, выступающей нижней челюстью, короткой шеей, удлиненным и цилиндрическим туловищем, укороченной и достаточно широкой грудной клеткой, тупым эпигастральным уг-

лом, сильно развитым, объемистым животом, склонностью к ожирению; короткими конечностями без выраженного мускульного рельефа.

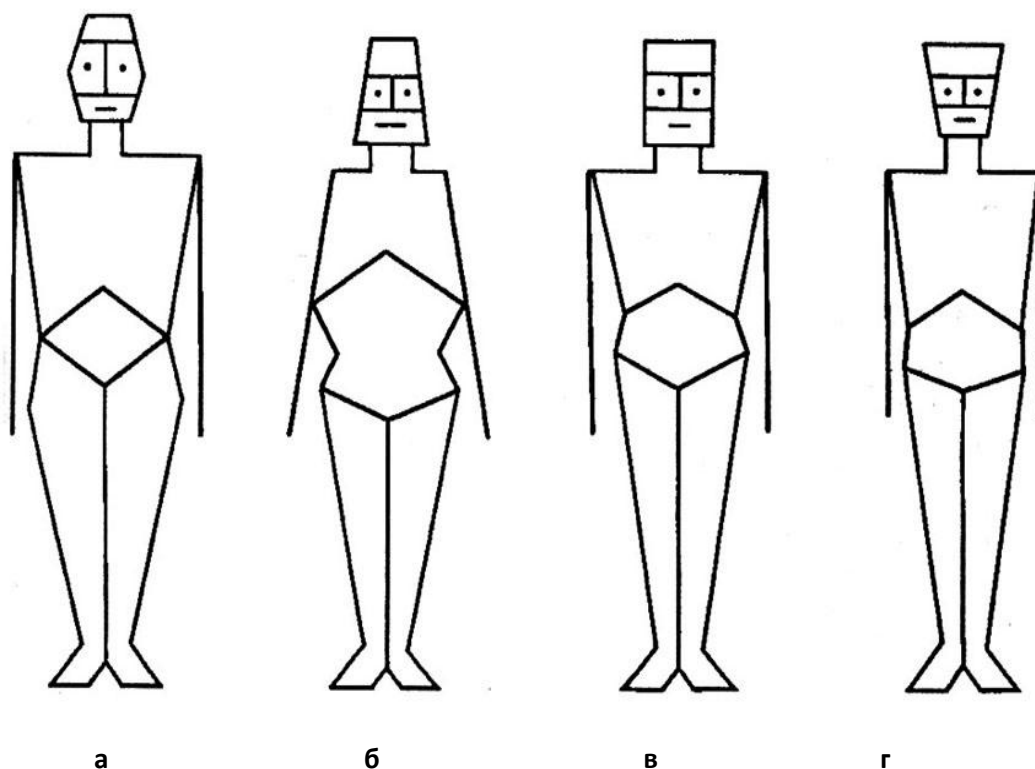


Рис. 6. Конституциональные типы по К. Сиго: а) респираторный (дыхательный), б) дигестивный (пищеварительный), в) мышечный, г) церебральный (мозговой)

Мышечный тип (мышечный) характеризуется пропорциональным телосложением, квадратной формой лица, высоким и широким плечевым поясом, хорошо развитой грудью, средней величиной эпигастрального угла, развитыми и выраженными скелетными мышцами, длинными конечностями.

Церебральный тип отличается нежной, тонкой фигурой, большой головой и лобной частью лица, уменьшенными размерами туловища, плоской грудной клеткой, короткими конечностями, слабо развитыми мышцами.

По данным К. Сиго формирование типа конституции человека происходит преимущественно в детском возрасте. В то же время автор полагал, что тот или иной тип человека подвержен изменениям, особенно в результате соответствующих нагрузок (тренировок).

2.1.3. Классификация Е. Кречмера (E. Kretschmer)

Классификация Кречмера основана на внешних морфологических особенностях тела, в частности строения головы, особенно лица, туловища, скелета и мышц, а также роста и массы тела.

На этом основании в 1921 г. он выделил три конституциональных типа: 1) астенический, 2) атлетический и 3) пикнический (рис. 7).

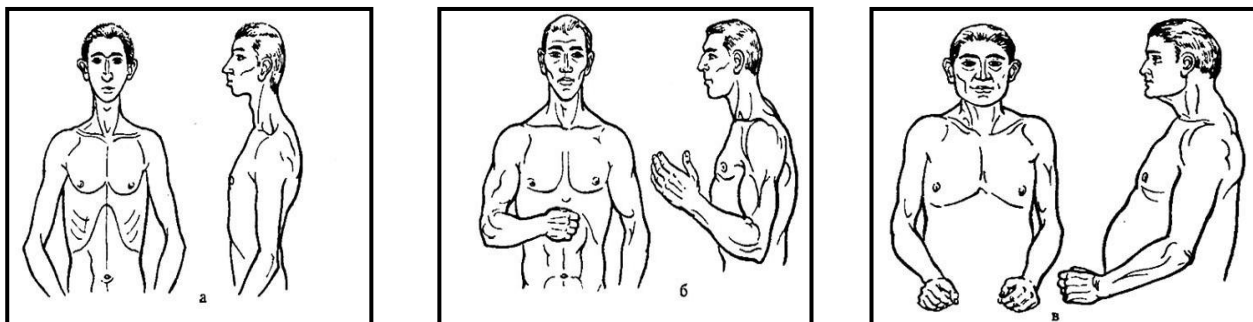


Рис. 7. Конституциональные типы по Е. Кречмеру:
а) астенический, б) атлетический, в) пикнический

Астенический тип отличается слабым поперечным размером тела, сниженной массой тела, мышц, костей, толщиной кожи, жировой тканью, независимо от объема принимаемой пищи. Астеник – худой, длинный, тонкий человек, имеющий жилисто-стройную фигуру, с узкими плечами, длинной, узкой и плоской грудной клеткой, с четко контурирующими ребрами, с острым реберным углом, тонкими конечностями, в том числе кистями рук.

Атлетический тип характеризуется сильным развитием скелета и мускулатуры. Атлеты – плотные, выше среднего роста, с упруго-эластичной кожей и тонким жировым слоем лица, имеющие широкие выступающие мускулистые плечи, статную широкую грудную клетку, упругий живот, и развитые, но более узкие, таз и бедра.

Пикнический тип отличается сильно развитой (большой) головой, грудью и животом. Пикники имеют средний рост, плотную фигуру, широкое лицо, короткую шею, округлые плечи, мягкие и округлые конечности со слабо выраженным рельефом мышц и костей, избыточным отложением жира, особенно на животе.

Являясь психиатром, Е. Кречмер (1921) показал, что некоторые устойчивые морфологические особенности организма часто отража-

ют его функциональные особенности (характер, темперамент, психику). Он отмечал, что лица астенического типа более восприимчивы к действию патогенных раздражителей, быстрее стареют, отличаются раздражительностью, замкнутостью, аффективностью, чаще имеют шизоидный темперамент и болеют шизофренией. В то время как люди атлетического типа чаще страдают эпилепсией, реже шизофренией. Лица же пикнического типа более восприимчивы к цветам, у них чаще развивается циклоидный (маниакально-депрессивный) как темперамент, так и психоз, реже эпилепсия, крайне редко – шизофрения (а если она развивается, то протекает более благоприятно).

2.1.4. Классификация А.А. Богомольца

В зависимости от выраженности (объема и качества) морфофизиологической системы соединительной ткани А.А. Богомолец (1926) различал следующие конституциональные типы: 1) астенический; 2) фиброзный; 3) пастозный; 4) липоматозный.

Для астенического типа характерно преобладание тонкой, нежной соединительной ткани, *для фиброзного* – преобладание более плотной и волокнистой соединительной ткани, *для пастозного* – преобладание отечной и рыхлой соединительной ткани, *для липоматозного* – обильное развитие жировой ткани, явления жировой дистрофии (инфильтрации и декомпозиции липидов и липоидов). При пастозной и липоматозной конституции значительно чаще развивается рак. При астенической и фиброзной конституции рак развивается значительно реже. Рак грудной железы у женщин с нормальной конституцией развивается в 10 раз чаще, чем у женщин с астенической конституцией.

2.1.5. Классификация М.В. Черноруцкого

В зависимости от особенностей строения тела и выраженности основных функций и метаболических процессов М.В. Черноруцкий (1927) выделил три основных конституциональных типа: 1) гипостенический; 2) нормостенический; 3) гиперстенический (рис. 8).

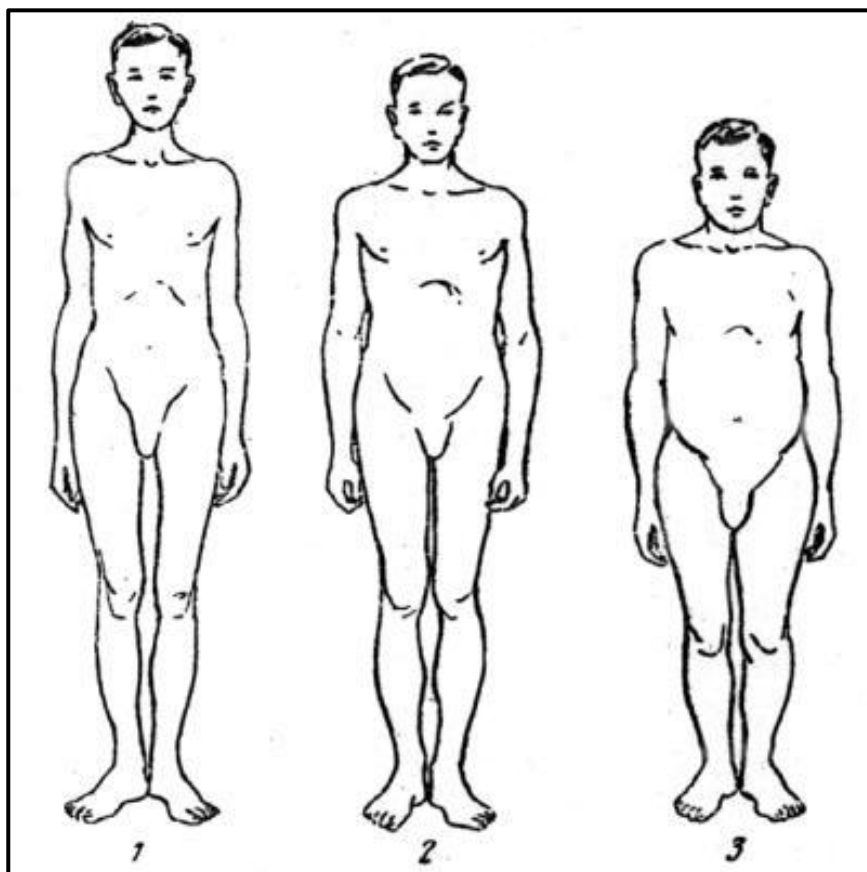


Рис. 8. Конституциональные типы по М.В. Черноруцкому:
 1) гипо-, астенический, 2) нормостенический, 3) гиперстенический

У *гипостеников* наблюдаются следующие особенности: 1) длинное и узкое туловище, узкая грудная клетка, длинные конечности, узкие кости, слабая мускулатура, сердце малых размеров, кишечник короткий, печень и почки опущены; 2) снижение всасывания питательных веществ в кишках, понижение тонуса желудка, склонность к гипогликемии; 3) преобладание процессов катаболизма (диссимиляции) над процессами анаболизма (ассимиляции); 4) склонность к повышению основного обмена и алкалозу; 5) слабая упитанность (слабое жировое отложение); 6) гипофункция половых желез и надпочечников; 7) склонность к более частому развитию аддисоновой болезни, более выраженной реакции на инсулин (в связи с этим необходимо уменьшать его дозу); 8) артериальная гипотензия, склонность к более частому развитию гипотонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.

Нормостеники имеют: 1) нормальные пропорции частей тела (головы, туловища, конечностей); 2) среднее развитие костно-мышечной системы; 3) нормальные величины артериального давления; 4) нормальные величины всасывания питательных веществ в кишках; 5) умеренное ожирение; 6) нормальная интенсивность метаболических процессов и др.

Гиперстеников характеризуют: 1) относительно длинное и широкое туловище, относительно короткие конечности, хорошая упитанность, сердце больших размеров, большой живот, объемистый желудок, длинный кишечник, большие паренхиматозные органы; 2) повышенный тонус желудка; 3) повышенное всасывание питательных веществ в кишках, склонность к гипергликемии, гиперлипидемии и гиперхолестеринемии; 4) преобладание процессов ассимиляции над диссимиляцией; 5) склонность к понижению основного обмена и ацидозу; 6) хорошая упитанность, склонность к развитию ожирения, ИБС и коронаросклероза; 7) склонность к развитию артериальной гипертензии, гипертонической болезни, сахарного диабета, желчнокаменной болезни, кровоизлияний; 8) гиперфункция гипофиза, менее выраженная реакция на инсулин (в связи с этим необходимо увеличивать дозу).

Полученные М.В. Черноруцким данные по зависимости характера обменных процессов от соматотипа подтверждены и другими исследователями. В частности, отмечено, что у лиц, относящихся к астеникам и астено-мускулярному типу, выявляется наиболее высокий уровень окислительных процессов, а относящихся к пикникам и пикнико-мускулярному типу – низкий их уровень. Среди наиболее часто встречаемых трех типов конституции выделяют следующие группы индивидов: микро-, лизо- и макросоматиков, соответственно имеющих малые, средние и большие тотальные размеры тела (рост, вес, обхват груди). Масса тела у астеников меньше (примерно на 10 %), а у пикников больше (примерно на 10%), чем у нормостеников (атлетов). Установлено, что оптимальный биологический статус наблюдается у лизосоматиков мускульного (атлетического) и микро-сомального пикнического типов. Именно у этих типов определяется низкий уровень холестерина в крови, артериального давления и высокие величины гемоглобина крови при достаточной (умеренной) упитанности тела

Таким образом, большинство приведенных выше конституций основано на выделении трех основных типов:

- 1) астеники, гипостеники, или гипотоники, или долихоморфный тип;
- 2) атлеты, нормостеники, или нормотоники, или лизоморфный тип;
- 3) пикники, гиперстеники, или гипертоники, или брахиморфный тип.

2.1.6. Классификация В. Шелдона (W. Sheldon)

В зависимости от степени развития зародышевых листков (эктодермы, энтодермы и мезодермы) В. Шелдон в 1940 г. выделил 3 типа конституции: эктоморфный, эндоморфный и мезоморфный,

2.1.7. Классификация И.П. Павлова

Особое место занимают классификации конституциональных типов, предложенные физиологом академиком И.П. Павловым.

Согласно первой классификации, основанной на выраженности (силе), уравновешенности и подвижности процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, И.П. Павлов выделил следующие конституциональные типы:

- 1) *сильный неуравновешенный подвижный* (безудержный; с некоторым преобладанием процесса возбуждения);
- 2) *сильный уравновешенный подвижный* (сильный; с уравновешенностью процессов возбуждения и торможения);
- 3) *сильный уравновешенный инертный* (медлительный; с инертными процессами возбуждения и торможения);
- 4) *слабый неуравновешенный инертный* (слабый; с некоторым преобладанием процесса торможения).

Согласно второй классификации, основанной на выраженности и превалировании I и II сигнальных систем, И.П. Павлов выделил следующие конституционные типы:

- 1) *первый тип* (с одинаково и слабо выраженными свойствами первой и второй сигнальных систем);
- 2) *второй тип* (художественный, с особым развитием и превалированием первой сигнальной системы);

- 3) *третий тип* (мыслительный, с особым развитием и превалированием второй сигнальной системы);
- 4) *четвертый тип* (талантливые люди, с особо сильным развитием одновременно и первой и второй сигнальных систем).

2.2. Современный взгляд на роль конституции в развитии патологии

Несмотря на выделение различными авторами множества конституциональных типов, установлено, что *большинство людей составляют* не предложенные (и кратко изложенные выше), а *промежуточные типы*. Чаще встречаются средние типы, характеризующиеся смешанными чертами разных типов.

Следует подчеркнуть, что главные признаки конституции (поперечные размеры тела; доминирующий тип обмена веществ, определяющий массу тела; вид реагирования организма на различные воздействия; характер и выраженность обмена веществ, пальцевой дерматоглифики; тип ВНД) наследуются и их обычно кладут в основу ведущих типов конституции. Поперечные размеры тела и ряд других признаков строго не наследуются, а более тесно связаны с полом, возрастом, профессией индивида и влиянием внешней среды на организм.

Опираясь на критерий субмаксимальной интенсивности работы организма, академик В.П. Казначеев приводит три основных (полярных) вида реагирования индивида (оцениваемых по уровню его устойчивости, резистентности).

Первый вид характерен для индивидов, способных хорошо выдерживать действие кратковременных и сильных (экстремальных) нагрузок, но неспособных противостоять длительно действующим слабым раздражителям.

Второй вид характерен для индивидов, способных сохранять высокую устойчивость к длительному действию слабых раздражителей, но неспособных противостоять кратковременному действию сильных (экстремальных) раздражителей.

Третий вид характерен для лиц, устойчивость которых к действию раздражителей (кратковременных и сильных, длительных и слабых) занимает промежуточное положение.

Эти конституциональные типы людей определяют разные механизмы приспособления за счет либо активной быстрой перестройки имеющихся в их распоряжении психофизиологических адаптивных фенотипических программ, либо максимально длительного сохранения одной программной деятельности (поведения).

Определенный набор конституциональных признаков (соматотип, пальцевые дерматоглифы) позволяет не только констатировать существующий, но и предугадать уровень двигательных и других реакций организма.

Крайние проявления напряжения гомеостатических систем в процессе адаптации – основа для развития тех или иных соматических и психических заболеваний.

Доказано наличие связей, во-первых, между антигенами и гормональной конституцией, в частности – между изменениями количества и соотношения синтезируемых тестостерона и эстрогенов у людей разных фенотипов по системе АВ0 (0, А, В, АВ); во-вторых, между уровнем андрогенов и эстрогенов и разной (нормальной, акцелерированной – ускоренной, ретардированной – замедленной) интенсивностью соматического, особенно, скелетного и полового развития.

В частности, установлено, что у акцелерированных мальчиков-подростков возрастает отношение тестостерон/кортизол и снижается отношение экстрадиол/тестостерон, у ретардированных – он изменяется противоположным образом.

Более того, обнаружено, что тот или иной конституциональный тип сопровождается более частым возникновением, более быстрым развитием, более тяжелым течением и худшим исходом соответствующей патологии.

Так, у *астеников (гипостеников)* отмечаются повышенная возбудимость и реактивность организма, склонность к птозу органов брюшной полости и более частому развитию невротозов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулеза, бронхиальной астмы, половых расстройств, гипотонической болезни, шизофрении и фобических состояний. Показано также, что у этих лиц туберкулез и воспалительные процессы протекают более тяжело и имеют худший исход. В то же время у гипостеников отмечается более высокая сопротивляемость к развитию атеросклероза, ожирения и сахарному диабету и большая продолжительность их жизни.

У пикников (*гиперстеников*) наблюдаются более частое развитие атеросклероза, ИБС (стенокардии, инфаркта миокарда, аритмии), гипертонической болезни, сахарного диабета пожилых, желчнокаменной болезни, дисфункции желчного пузыря, истерии, невроза, страха, пессимизма, маниакально-депрессивного психоза.

У сангвиников (*нормостеников*) чаще развиваются и тяжелее протекают эпилепсия, болезни верхних дыхательных путей и опорно-двигательного аппарата. Атеросклероз, особенно аорты, мозговых, венечных и бедренных артерий, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, также могут у них развиваться, но значительно реже и менее тяжело, чем у пикников.

Даже по интенсивности выраженности только одного конституционального признака (мышечной массы) выявляются определенные связи с развитием тех или иных заболеваний. Так, показано, что у лиц с недостатком мышечной массы чаще развиваются неврозы и болезни пищеварительной системы; с избытком ее – ИБС, а у людей, страдающих как избытком, так и недостатком мышечной массы, чаще формируются хронические болезни нервной системы, верхних дыхательных путей, и т.д.

Люди разного телосложения склонны к различным заболеваниям. Выявлена отчетливая связь между частотой психических заболеваний и типом телосложения. В частности, у лиц с высокой степенью *экторморфии* чаще встречается шизофрения, а у людей с низкой степенью *экторморфии*, с высокой степенью *мезоморфии* и *эндоморфии* – маниакально-депрессивный психоз. *Мезоморфные* типы более склонны к паранойе. У людей *мезоморфного* и *эндоморфного* типов чаще развивается истерия и депрессии, а у лиц *экторморфного* типа – неврозы тревоги и страха. Для *экторморфного* типа телосложения характерно более частое развитие болезней легких и более редкое – опухолей (рака). У людей *эндоморфного* типа чаще возникают и тяжелее протекают инфаркт миокарда, раковые опухоли.

Наличие перечисленных выше совпадений между соматотипами, реактивностью организма и частотой, скоростью развития, тяжестью течения и исхода той или иной патологии обусловлено тем, что один локус хромосомы (место расположения гена в хромосоме) одновременно контролирует несколько признаков: и морфологических, и функциональных, и психических.

Наряду с отмеченными выше как нормальными, так и патологическими типами конституций, существуют только патологические конституции.

К последним относят конституциональные заболевания, синдромы и аномалии, характеризующиеся нарушениями:

- развития скелета и хрящей (хондродистрофия, арахнодактилия и др.);
- формирования различных тканей (дисплазии);
- центральной нервной системы (вегетоневрозы и др.);
- эндокринной системы (гипофизарный нанизм и гигантизм; гипо- и гипертиреоз гипоталамо-гипофизарного и железистого происхождения, гипергонанизм, евнухоидизм, сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа);
- иммунной системы (экземы, бронхиальная астма, вазомоторный ринит, артрит);
- наследственной системы: 1) изменением как числа, так и структуры половых и /или соматических хромосом: синдром Клайнфельтера, трисомия по X-хромосоме, синдром Шеревско-го–Тернера, болезнь Дауна, поли- и брахидактилия; 2) близорукость, дальновзоркость, астигматизм; 3) множественные энзимопатии, дальтонизм, гемералопия и др.;
- различных видов обмена веществ как наследственных, так и приобретенных в процессе онтогенеза под влиянием различных патогенетических факторов (ожирение, атеросклероз, ИБС, туберкулез, гиперурикемия, подагра и др.) и т.д.

Нарушения конституции проявляются в любом возрасте, но чаще у детей (на что обращал внимание еще К. Сиго (1904).

Пол, хотя и в меньшей степени, чем описанные выше морфологические, метаболические и физиологические признаки, также рассматривается как один из существенных конституциональных факторов.

Выявлены следующие особенности развития патологии в зависимости от пола. У *мужчин* достаточно часто развиваются следующие заболевания: спондилоартроз, ишемическая болезнь сердца, коронаросклероз, язва двенадцатиперстной кишки, рак головки поджелудочной железы, хронический гломерулонефрит. У *женщин* чаще развиваются другие заболевания: суставной ревматизм, ревматический эндомиокардит, желчекаменная болезнь, рак желчного пузыря,

опухоли молочных желез, остеомалация, гипо- и гипертиреоз.

У детей, особенно у девочек, с мышечным типом конституции вегетососудистая дистония по гипертоническому типу развивается значительно чаще (на 50-200 %), чем у здоровых. У детей с астеноидным типом конституции развивается преимущественно сосудистая дистония по гипотоническому типу (которая отмечается в 2-4 раза чаще, чем в контроле).

Довольно часто у детей нарушение конституции проявляется в виде диатезов.

2.3. Диатезы

Диатез (греч. *diathesis* – склонность, предрасположение к чему-либо) является своеобразной аномалией конституции, характеризующейся патологической (ненормальной, неожиданной, неожиданной) реакцией организма как на обычные (физиологические), так и патогенные раздражители.

Диатез – это не заболевание, а предрасположенность либо к патологическому процессу, либо к заболеванию. Однако, эта предрасположенность не является фатальной. Определенные условия внешней среды, образ жизни, питание, воспитание, поведение могут, как способствовать, так и препятствовать его проявлению. Например, тот или иной характер питания кормящей матери и самого ребенка может сказаться на реализации и степени выраженности диатеза.

Диатезы наиболее часто проявляются в раннем детском возрасте, т.е. тогда, когда имеет место несовершенство механизмов гомеостаза и наличие той или иной наследственной ферментопатии.

В настоящее время выделяют следующие наиболее часто встречающиеся виды диатезов: экссудативно-катаральный (аллергический), лимфатико-гипопластический, нервно-артритический. Реже развивается астенический, геморрагический, спазмофилический диатез и др.

2.3.1. Краткая характеристика основных видов диатезов

Экссудативно-катаральный диатез встречается наиболее часто (в 47-56 % случаев) у детей на первом году их жизни. Кожа внешне обычно нормальная или пастозная, характеризуется повышенной раздражительностью. Часто и легко возникает экссудативное воспаление, кожи и слизистых оболочек (глаз, дыхательных путей, пищеварительного тракта, гениталий) с затяжным течением и аллергическими проявлениями. На фоне изменения конституции у ребенка часто развиваются аллергические заболевания (бронхиальная астма, крапивница, анафилактический шок, отек Квинке, ложный круп и др.), хронические расстройства питания, железодефицитная анемия, дисбактериоз, риниты, синуситы, ангины, конъюнктивиты, бронхиты и различные гнойно-септические инфекции и др.

Лимфатико-гипопластический диатез встречается чаще (в 3-7 % случаев) у детей дошкольного возраста. Кожа обычно пастозная. Одновременно отмечаются гипотрофия мышечной ткани, гипоплазия надпочечников, щитовидной железы, половых и гладкомышечных органов, а также гипертрофия и гиперплазия тимико-лимфатической системы и другие расстройства. На фоне лимфоцитоза, увеличенной селезенки, лимфатических узлов выявляется их функциональная недостаточность, что проявляется развитием фарингитов, ангин и аутоаллергических заболеваний. Одновременно в организме рано и в значительной степени развиваются гипопластические процессы, отмечаются явления соматического, иммунного и психического недоразвития. Может развиваться *status thymicolymphaticus*, в развитии которого важное значение имеет задержка инволюции вилочковой железы, обусловленная недостаточностью глюкокортикоидной функции коры надпочечников и нередко недостаточностью хромоаффинной ткани. Последнее нередко приводит к неожиданным артериальным гипотензиям, коллапсам, внезапным летальным исходам.

Таким образом, данный вид диатеза характеризуется резким снижением, как адаптационных возможностей организма, так и его устойчивости к действию различных стрессорных факторов, развитием выраженного состояния дистресса, проявляющегося развитием значительных деструктивных повреждений в тканях и органах.

*Нервно-артритический диатез встречается в различном возрасте (детском, молодом, зрелом, пожилом, старческом). Кожа нормальная или пастозная. Нередко отмечаются ожирение, деформация суставов, повышение возбудимости структур соматического и автономного отделов нервной системы, различные нарушения психики и т.д. Данный диатез проявляется расстройствами различных видов метаболизма (пуринов, углеводов, липидов) с развитием жировой, белковой, солевой дистрофии. Последние возникают в результате соответствующих энзимопатий. На фоне измененной конституции у пожилых людей часто развивается *подагра* (хроническое заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов, проявляющееся повышением содержания мочевой кислоты в крови и отложением ее солей в тканях с развитием в них воспалительных, деструктивных и склеротических изменений). У детей и молодых лиц нередко возникают неревматоидные и ревматоидные артриты, дискинезии желудочно-кишечного тракта, а также моче- и желчекаменная болезнь, сахарный диабет и др. заболевания. Дети с нервно-артритическим диатезом хорошо развиваются психически, отличаются высокой умственной работоспособностью и нередко даже талантливостью.*

Следует отметить, что нередко у одного и того же ребенка можно обнаружить проявления нескольких конституциональных аномалий. Чаще встречаются сочетания экссудативного и лимфатического, экссудативного и нервно-артритического диатезов.

Важную роль в развитии диатезов у детей играют изменения среды обитания, (особенно в первые недели и месяцы внутриутробной жизни и в первые месяцы и годы постнатальной жизни), расстройства характера и режима питания, а также режимов бодрствования и сна.

Знание конституциональных типов у людей позволяет не только предвидеть возможность возникновения и особенности течения и исхода тех или иных заболеваний, но и проводить их более эффективную профилактику и лечение.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятия «наследственная изменчивость», «патологическая наследственность», «комбинативная изменчивость» и «мутационная изменчивость».

2. Что вы понимаете под терминами «мутация» и «мутагены»?
3. Назовите основные виды мутаций и охарактеризуйте их.
4. Чем обусловлены генные и хромосомные мутации?
5. Какие болезни называются генными?
6. Дайте определение понятия «моногенные заболевания» и «полигенные заболевания» (приведите примеры).
7. Назовите основные типы передачи наследственной патологии (приведите примеры).
8. Что следует понимать под болезнями с наследственной предрасположенностью? (приведите примеры).
9. Что следует понимать под хромосомными абберациями (хромосомными болезнями и синдромами)?
10. Каковы последствия нерасхождения больших и малых соматических хромосом?
11. Что такое гетероплоидия по аутосомам и половым хромосомам?
12. Приведите примеры гетероплоидий по аутосомам и по половым хромосомам в виде полисомий и моносомий, кратко охарактеризуйте их.
13. Что следует понимать под врожденными болезнями или аномалиями (фенокопиями)?
14. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные методы диагностики наследственных болезней.
15. Каковы основные принципы профилактики и лечения наследственных болезней?
16. Дайте современное определение понятия «конституция».
17. Перечислите основные классификации конституций человека.
18. Дайте классификации конституциональных типов по Гиппократу, по Сиго, по Кречмеру, по М.В. Черноруцкому, по А.А. Богомольцу и кратко охарактеризуйте их.
19. Дайте классификацию конституциональных типов людей по И.П. Павлову и кратко охарактеризуйте их.
20. Каковы современные взгляды на роль конституции человека в развитии патологии?
21. Приведите примеры более частого возникновения заболеваний в зависимости от конституции человека.
22. Дайте определение понятия «диатез».
23. Перечислите основные виды диатезов у человека.

24. Дайте краткую характеристику экссудативно-воспалительного диатеза.
25. Дайте краткую характеристику лимфатико-гипопластического диатеза.
26. Дайте краткую характеристику нервно-артритического диатеза.

ЛЕКЦИЯ 7

БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Связь, взаимодействие и взаимовлияние организма человека и внешней среды осуществляются неразрывно. Внешняя среда оказывает разнообразное влияние на человека, а человек (индивид, популяция, вид) – существенное воздействие на внешнюю среду (прежде всего, на биосферу – среду обитания живых существ).

Незначительные изменения во внешней среде, соответствующие норме адаптации организма, преодолеваются с помощью включения защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов и реакций, сформированных в процессе филогенеза вида и онтогенеза индивида.

Более значимые изменения внешней среды, превышающие норму адаптации людей, всегда сопровождаются развитием нарушений структур, метаболических процессов и функций.

Патогенное влияние внешней среды на человека может реализовываться через действие как природных (гелиогеофизических и природно-климатических), так социальных и психогенных факторов, а также их сочетанного влияния.

Природные патогенные факторы подразделяются на *глобальные* (космически-планетарные) и *локальные*. Первые оказывают влияние на людей различных стран и континентов Земли, вторые – на популяции и отдельные организмы.

К *природным* (гелиогеофизическим, природно-климатическим) факторам относятся радиация, температура, газовый состав, магнитные поля, магнитные бури, стихийные бедствия, барометрическое давление, вода, макро- и микроэлементы, ветер, влажность.

К *социальным факторам* относятся социальный строй, идеология, экономика, промышленность, сельское хозяйство, электрическая и атомная энергетика, культура, наука и др.

Все многообразие болезнетворных воздействий внешней среды на человека можно свести к влиянию шести основных групп факторов: физических, химических, биологических, социальных, психогенных, космических.

Все эти факторы внешней среды способны изменить: 1) конституцию организма (относительно устойчивую совокупность морфоло-

гических, метаболических, функциональных, психических и поведенческих свойств организма, обусловленных стойким изменением наследственного аппарата, а также сильным и / или длительным непосредственным влиянием факторов внешней среды); 2) демографическую структуру стран мира; 3) продолжительность жизни людей (являющуюся важным показателем наличия и характера резервных возможностей организма и качества его жизни и т.д.).

Следует отметить, что под влиянием длительного воздействия разнообразных факторов внешней среды формировались соответствующие расы (негроидная; европеоидная, или евразийская; монголоидная, американская, австралоидная большие расы) и подрасы (малые расы). С другой стороны, человек, загрязняя окружающую среду, разрушает всю систему биосферы.

Болезнетворные факторы внешней среды отличаются по виду кинетической энергии (механической, термической, химической); по мощности (слабые, умеренные, сильные, сверхсильные); по времени действия (мгновенные, быстро, медленно и постоянно действующие); по ритмичности (ритмичные и аритмичные или хаотичные).

Особенности патогенного влияния факторов внешней среды на организм определяются видом их кинетической энергии, локализацией действия, площадью соприкосновения с тканями, реактивностью и резистентностью как поврежденных тканей, так и целостного организма.

Патогенным для организма является, как правило, избыток, недостаток или отсутствие факторов внешней среды, к которым организм приспособлялся в процессе филогенеза и онтогенеза. Например, болезнетворными для организма могут быть дефицит кислорода, питательных веществ, витаминов, ФАВ, атмосферного давления, гравитации, инсоляции, двигательной активности и т.д.

1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ НЕКОТОРЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Болезнетворное влияние на организм человека наиболее часто оказывают физические воздействия. Среди них выделяют следующие основные виды: *механические, температурные, звукошумовые, световые, барометрические, электрические, ионизирующие, ускорения, невесомость.*

1.1. Повреждающее действие на организм механической энергии

Механические повреждения, или травмы (от греч. *trauma* – рана), возникают под влиянием механических факторов, обладающих большой кинетической энергией. Патогенное действие на организм механических факторов усиливается под влиянием отрицательных психоэмоциональных воздействий, общего перегревания или охлаждения, физической или умственной утомляемости, так как при этом существенно снижается сопротивляемость организма. Различные, как местные, так и системные травматические повреждения довольно часто встречаются как в быту, так и на производстве. В месте непосредственного действия на ткани организма *механические факторы наиболее часто вызывают ушибы, сдавления, растяжения, размозжения, переломы костей, кровоизлияния и кровопотери.*

1.1.1. Основные виды местных проявлений при травматических повреждениях и их краткая характеристика

Ушиб (*contusio*) – закрытое механическое повреждение мягких тканей и / или внутренних органов, не сопровождающееся видимыми нарушениями целостности поверхностных тканей.

Сдавление (*compressio*) – повреждение тканей и органов, вызванное механическим их сжатием в результате действия различных тяжестей (грузов, обвалов зданий, завалов земель, частями технических конструкций, наездов автотранспорта и т.д.).

Растяжение (*distorsia*) – повреждение (надрыв) связок, сухожилий, мышц и других тканей и органов под влиянием механической силы, действующей продольно, без видимого внешнего (наружного) нарушения их анатомической целостности.

Размозжение (*conquassatio*) – обширное разрушение тканей, сопровождающееся угнетением их жизнедеятельности и возникающее под действием грубой механической силы.

Перелом (*fractura*) – механическое повреждение кости с нарушением ее целостности. Переломы бывают следующих видов: 1) *закрытые и открытые* (без нарушения и с нарушением целостности кожных покровов над областью повреждения кости); 2) *вколоченные, или компрессионные*, когда один из отломков кости прочно внедрен в другой; 3) *внутрисуставные* (когда поврежденная кость сообщается с

полостью сустава); 4) *диафизарные и метафизарные* (переломы трубчатых костей в месте диафиза или метафиза); 5) *полные и неполные* (когда поверхность излома кости проходит или не проходит через весь поперечник кости); 6) *оскольчатые* (когда имеется более двух костных отломков); 7) *множественные* (одновременный перелом нескольких костей, например костей голени, бедра, предплечья, плеча, грудной клетки); 8) *сочетанные* (имеются одновременно и переломы, и повреждения внутренних органов) и др.

Повреждения тканей и органов обычно сопровождаются не только местными, но и такими общими изменениями в организме, как: 1) разрывы сосудов, приводящие к кровоизлияниям в ткани и полости тела, что проявляется развитием в них кровоподтеков; 2) образование продуктов распада поврежденных тканей; 3) инфицирование поврежденных структур, крови и неповрежденных структур тела; 4) возникновение токсических и недоокисленных веществ; 5) формирование асептического и септического воспаления; 6) избыточная болевая и неболевая афферентация в ЦНС; 7) изменение нейрогуморальной регуляции тканей, органов и систем; 8) возникновение сильных болей, особенно при движениях поврежденных частей тела; 9) ограничение или невозможность передвижения организма и т.д.

Все это приводит к развитию и усилению не только местных, но и общих системных нарушений и повреждений в травмированном организме.

1.1.2. Основные виды общих проявлений при травматических повреждениях и их краткая характеристика

При сильных и обширных механических травмах организм реагирует разнообразными фазно протекающими нарушениями жизненно важных органов, физиологических и функциональных систем, особенно нарушениями системного, регионарного и микроциркуляторного кровообращения, дыхания, выделения, пищеварения, детоксикации, а также нервной, эндокринной и иммунной систем.

В патогенезе развития этих разнообразных изменений в травмированном организме важное значение имеет избыточная болевая и неболевая афферентация в ЦНС, кровоизлияния, кровотечения, гиповолемиа (уменьшение ОЦК), действие токсических факторов микробного и тканевого происхождения, недоокисленные продукты ме-

таболизма, асептическое и септическое воспаление, иммунодефицит, расстройства нейроэндокринной регуляции различных метаболических и физиологических процессов.

Так, в *первый (катаболический) период* после травмы активизируются и преобладают процессы катаболизма, усиливается образование различных субстратов, конечных и промежуточных метаболитов, возбуждаются различные структуры ЦНС (ретикулярная формация, лимбическая система, соматические, эндокринные, вегетативные, особенно симпатические, и мотивационные центры, а также центры кровообращения и дыхания). В этот период возникают сильные болевые ощущения и разнообразные (локомоторные, электрофизиологические, нейроэндокринные, особенно активация гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы, мозгового вещества надпочечников, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др.) реакции организма, направленные на устранение или ослабление действия повреждающего фактора и повышение жизнедеятельности организма (усиление сердечного выброса, централизация кровообращения, повышение АД, гиперпноэ, гипергликемия и т.д.) на фоне торможения иммунной и половой систем.

Во *второй (катаболико-анаболический) период* после травмы на фоне ослабления повышенных катаболических процессов усиливаются анаболические процессы. Одновременно ослабляются процессы возбуждения в ЦНС, болевые ощущения, снижается повышенная активность симпатического отдела автономной нервной системы, симпатoadреналовой системы, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы, уменьшается степень угнетения иммунной и половой систем.

В *третий (анаболический, восстановительный) период* резко активизируются анаболические процессы, ослабляются катаболические процессы, исчезают болевые ощущения, нормализуется деятельность ЦНС и активность симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой, иммунной и половой систем.

Наиболее частными клиническими формами, сопровождающимися сочетанными местными и общими нарушениями при действии на организм интенсивных механических воздействий, являются синдром сдавления мягких тканей, травматическая болезнь и раневое истощение.

Синдром сдавления мягких тканей (*краш-синдром, травматический токсикоз*) характеризуется не только местными, но и ярко выраженными общими изменениями в организме. Последние возникают и нарастают особенно после прекращения действия на ткани сдавливающего фактора (вызывающего в течение длительного времени обширные закрытые ишемические повреждения мягких тканей).

Сначала преобладают местные симптомы (резкий плотный отек, бледность или синюшность), но уже вскоре после снятия сдавливающей ткани груза быстро нарастают явления общей интоксикации организма, острая почечная недостаточность (олигурия, а затем и анурия), расстройства метаболических процессов и функций жизненно важных исполнительных и регуляторных органов и систем.

Травматическая болезнь – нарушение жизнедеятельности организма от момента действия интенсивной механической травмы до выздоровления или гибели, сопровождающееся разнообразными динамическими расстройствами деятельности органов и систем, особенно общего, регионарного, микроциркуляторного кровообращения, дыхания, выделения и метаболических процессов на фоне активизации защитно-компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций, направленных на сохранение жизни организма и восстановление нарушенных структурных, метаболических и физиологических процессов.

В развитии травматической болезни выделяют следующие периоды: 1) шоковый, или первичных реакций; 2) неустойчивой (относительной) адаптации; 3) поздних осложнений; 4) устойчивой адаптации, клинического выздоровления и реабилитации.

Период шока или первичных реакций продолжается от нескольких часов до 1 сут. *Период относительной адаптации* и опасности возникновения токсемии и других осложнений – в течение первой недели с момента травмы. *Период поздних осложнений* (развитие септикотоксемии) и стойких нарушений регуляторных и исполнительных систем – в течение нескольких недель. *Периоды устойчивой адаптации, клинического выздоровления и реабилитации* продолжаются от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет.

Характеристика травматического шока дана в разделе «Экстремальные состояния».

Раневое истощение организма возникает при длительном течении гнойных, чаще обширных, ран, вовлекающих в гнойно-

воспалительный процесс кожу, подкожную клетчатку, внутренние органы и кости (чаще крупные). На фоне ослабления процессов регенерации поврежденных тканей и усиления интоксикации организма продуктами распада клеточно-тканевых структур и жизнедеятельности микроорганизмов, постоянных потерь белков с гнойным экссудатом и длительно сохраняющейся лихорадки развиваются и нарастают различные виды дистрофий (особенно жировая дистрофия печени). Лейкоцитоз сменяется развитием и прогрессированием лейкопении, отмечаются длительная и нарастающая анемия, угнетаются аппетит, секреция и моторика пищеварительного тракта, формируются и усиливаются расстройства сна, соматической, вегетативной, эндокринной и иммунной систем. Органы и ткани организма гипотрофируются и атрофируются, масса тела снижается, развивается истощение организма, завершающееся, как правило, смертью.

1.2. Действие термических факторов

С действиями низких и высоких температур окружающей среды человек встречается при освоении районов крайнего Севера, пустынь, при глубоководных погружениях и работе в горячих цехах, резких перепадах температуры, влажности и движения воздуха (ветра) и т.д. Каждый из этих факторов может усиливать или ослаблять патогенное действие другого. Так, высокая влажность усиливает повреждающее действие на организм как высокой, так и низкой температуры. Сильный ветер отрицательно влияет при низких температурах, но может положительно влиять при повышенной температуре воздуха. Интенсивная физическая работа усиливает патогенное действие высоких температур и ослабляет повреждающее действие низких температур окружающей среды. Значительные изменения метеоусловий могут вызывать значительные нарушения теплового баланса организма (главным образом температуры его ядра) и привести либо к гипертермии, либо к гипотермии.

1.2.1. Действие низких температур

Действие низких температур может быть как местным (в виде отморожений), так и общим (в виде глубокого переохлаждения организма, общей гипотермии и простуды).

Общая гипотермия

Ее скорость и степень развития зависят как от состояния организма, так и от внешних условий. При продолжительном действии холода общая гипотермия может развиться, когда температура окружающей воздушной среды на 10-15°C ниже температуры тела. Холодовой наркоз возникает при снижении температуры ядра тела до 35-31°C. Наиболее быстро физическая гипотермия развивается при попадании организма в воду при температуре менее 25°C, особенно менее 15°C. Биологический «0» для человека равняется 23-25°C (или 24-26°C). Под этим термином понимается такая температура тела, при которой активность ферментов и обмен веществ соответствует нулевому значению, но восстановление жизненных функций возможно. В результате снижения температуры ядра тела от +20°C до +17°C обычно наступает смерть.

В развитии физической гипотермии различают две фазы: *компенсации и декомпенсации*.

В первую фазу (компенсации), несмотря на низкую температуру окружающей среды, температура ядра тела не снижается, а поддерживается на нормальном уровне благодаря включению механизмов физической терморегуляции, направленных на ограничение теплоотдачи (спазм сосудов кожи, подкожной клетчатки, уменьшение потоотделения, формирование «гусиной кожи»). При более интенсивном и продолжительном действии холода активизируются механизмы химической терморегуляции, направленные на увеличение теплопродукции [активизация дрожательного (мышечная дрожь) и недрожательного термогенеза (усиление обмена веществ, распад гликогена в печени и мышцах с развитием гипергликемии)]. Все это сопровождается повышением потребления кислорода и процессов окислительного фосфорилирования. Данный механизм способствует быстрому согреванию организма, а также увеличению расходования макроэргов, необходимых для его функционирования. Поэтому длительная адаптация организма к холоду таким путем невозможна. Однако возможно увеличение мощности митохондриальной системы в результате активации генетического аппарата клетки, приводящей к увеличению синтеза белка и нуклеиновых кислот. Адаптация организма к действию холода может происходить и в результате активации нейрогуморальных механизмов, особенно симпатического отдела автономной нервной системы, симпатoadреналовой системы, гипофизарно-

адреналовой, гипофизарно-тиреоидной систем, а также соматической нервной системы.

В условиях длительного или интенсивного действия холода на целостный организм возможны перенапряжение и истощение механизмов терморегуляции, после чего температура тела снижается и наступает **вторая фаза (декомпенсации)**. Последняя протекает в три периода: 1) *динамический* (температура тела составляет 32-34 °С, сознание сохранено, речь вялая, отмечаются сонливость, желание присесть, хотя человек еще может двигаться, а также нарушение критической оценки своего состояния); 2) *ступорозный* (температура тела снижается до 29-32 °С, сознание угнетено, дыхание и пульс замедлены; двигаться, а значит помочь себе человек уже не может); 3) *судорожный* (температура тела достигает 26-29 °С, сознание отсутствует, кожа бледная, холодная, все мышцы сокращены, отмечается тремор, дыхание поверхностное, пульс еле прощупывается, артериальное давление снижено, зрачки сужены, реакция их на свет ослаблена, глаза открыты; следует отметить, что это состояние может быть обратимым).

В первую фазу физической гипотермии развивается гипоксия всех тканей, особенно ЦНС. Отмечаемые в организме многие расстройства еще обратимы.

Во вторую фазу физической гипотермии в организме, наряду с приспособительными, возникают патологические изменения. Более того, одни и те же сдвиги могут быть и патологическими, и приспособительными. Например, угнетение функций ЦНС можно назвать охранительным, так как понижается чувствительность нервных клеток к недостатку кислорода. Снижение обмена веществ уменьшает потребность организма в кислороде. В состоянии гипотермии организм становится менее чувствительным к интоксикации, боли, действию электрического тока и перегрузок, недостатку пищи и кислорода.

Для второй фазы физической гипотермии характерно: 1) снижение теплопродукции и увеличение теплоотдачи; 2) уменьшение основного обмена, энергообразования и расхода энергии; 3) снижение мышечного тонуса; 4) уменьшение работы сердца, кровотока через органы; 5) развитие поверхностного дыхания; 6) снижение и исчезновение сначала корковых, потом подкорковых, затем стволовых и, наконец, спинномозговых рефлексов.

Данные свойства искусственной физической гипотермии в сочетании с наркозом широко используют при проведении длительных и тяжелых хирургических вмешательств на сердце, мозге, при пересадке органов и тканей. Искусственная гипотермия отличается от «естественной» гипотермии тем, что предварительным обезболиванием и введением ганглиоблокаторов врачи сознательно выключают терморегуляторные механизмы, тем самым избегая как стадии компенсации, так и декомпенсации с последующим истощением адаптационных процессов. При правильном проведении искусственной гипотермии в сочетании с наркотическими средствами процесс восстановления жизненных функций протекает в целом безболезненно (без осложнений). Принципиально лечебные мероприятия по выведению организма из холодного наркоза заключаются в немедленном согревании тела (различными методами и способами) и восстановлении сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

Простуда

Простуда возникает в результате охлаждения всего тела или его частей (особенно ног и поясницы). Является одним из важных условий возникновения так называемых простудных заболеваний (особенно воспаления верхних дыхательных путей и легких). Пусковой механизм простуды – рефлекторные сосудодвигательные реакции. Вначале они проявляются в виде интенсивного спазма, затем – паралитического расширения сосудов, повышения проницаемости сосудистых (гематогистиоцитарных и гематоэнцефалических) барьеров для микробов, как в месте действия холода, так и в различных других частях тела, снижения активности мерцательного эпителия и образования слизи в воздухоносных путях.

Это сопровождается уменьшением резистентности тканей организма к различным микроорганизмам и другим повреждающим факторам. Например, после охлаждения ног или области поясницы могут развиваться ринит, ангина, нефрит, ревматизм. В механизме простудных заболеваний определенную роль играют как аллергические реакции, которые проявляются местно в виде отека, зуда, так и расстройства местного и общего кровообращения, системы дыхания, иммунитета. Под влиянием холода в организме могут возникать аллергические, в том числе аутоиммунные реакции, особенно с вовлечением в патологию почек и / или сердца.

Профилактика простудных заболеваний заключается в длительном закаливании, ношении рациональной одежды и обуви. Если организм ослаблен различными заболеваниями, авитаминозами и т.д., следует избегать переохлаждения. Самая простая форма закаливания – обтирание тела холодной водой, прохладный или контрастный душ, контрастные ванны для ног. Кроме закаливания эти процедуры выполняют и гигиенические функции.

Отморожения

Возникают в результате *местного действия низких температур* на ограниченные участки тела. Клиническая картина отморожений возникает не сразу, а, как правило, после согревания. Отморожения могут наступать в сырую погоду даже при температуре от +5°C до +8°C, а тем более – при различных по интенсивности морозах. Особый вид отморожения представляет так называемая «траншейная стопа». Она появлялась у людей, особенно у солдат, находящихся в холодных сырых траншеях, окопах или при длительной неподвижности и отсутствии горячей пищи. Гибель тканей может наступать даже тогда, когда их температура составляет от +10°C до +12 °C, что связано с продолжительным и интенсивным спазмом сосудов, нарушением трофики тканей и доставки к ним кислорода. Граница отморожения, как правило, проходит по линиям суставов.

1.2.2. Действие высоких температур

Может быть местным (ожоги) и общим, или системным (ожоговая болезнь, перегревание организма).

Ожоги

Вызываются горячими жидкостями, паром, пламенем, твердыми телами, приводящими к прогреванию тканей до 45-50 °C и более. Патогенез, клинические проявления и последствия ожогов определяются площадью и глубиной термического повреждения тканей, обусловленного видом, длительностью и локализацией действия термоагента, особенностями иннервации и кровоснабжения повреждаемых тканей, а также состоянием регуляторных и исполнительных систем. Различные по характеру и степени повреждения тканей на локальных участках (обычно до 5 % поверхности тела) могут сопровождаться не только развитием воспаления, но и коагуляцией различных тканевых

структур, приводящих к развитию соответственно коагуляционного (сухого) и колликвационного (влажного) некроза тканей. При коагуляционном некрозе граница между погибшими и жизнеспособными тканями отчетливо выражена и макроскопически и, особенно, микроскопически. При влажном некрозе эта граница неотчетливая и неровная. Со временем зона влажного некроза обычно расширяется и углубляется. При повреждении кожи диаметром до 1 см, как правило, возникает ее восстановление первичным натяжением с полным восстановлением структуры, метаболизма и функции.

При более обширных ожогах восстановление дефекта осуществляется с образованием либо нежного, либо грубого соединительнотканного рубца, либо отмечается длительно сохраняющаяся трофическая язва.

Ожоговая болезнь

Развивается при обширных, особенно глубоких ожогах. Характеризуется динамически протекающими местными и общими нарушениями в организме. Обширность некомпенсируемой утраты кожного покрова, зоны раздражения, интоксикации, хронического воспаления – отличительные особенности ожоговой раны при развитии данного заболевания.

В развитии ожоговой болезни выделяют следующие стадии: ожоговый шок (или стадия первичных реакций систем организма на термическую травму), ожоговая токсемия, ожоговая септикотоксемия, ожоговое истощение, реконвалесценция.

Ожоговый шок протекает в две стадии: *эректильная* (самая выраженная и длительная среди всех видов шока) и *торпидная*. Шок характеризуется выраженными поведенческими, гемодинамическими, дыхательными и метаболическими расстройствами. Последние возникают в ответ на мощное раздражение различных рецепторов, особенно ноцицепторов, а также плазмо- и кровопотерю, токсические и физиологически активные вещества.

Токсемия характеризуется интенсивным образованием в организме, особенно в его поврежденных тканях, и распространением по нему различных токсических веществ (промежуточных продуктов обмена веществ, полипептидов, пептидов, в том числе молекул средней массы и т.д.).

Септикотоксемия характеризуется развитием инфекционных процессов в разных органах и тканях обожженного больного, наличи-

ем микроорганизмов и их токсинов в различных биосредах организма (крови, тканях, органах, в том числе и жизненно важных), прогрессирующим снижением активности иммунной системы (возникновением вторичных иммунодефицитов) и развитием разнообразных метаболических, структурных и физиологических нарушений).

Истощение развивается в условиях длительно незаживающей ожоговой раны и вследствие выраженных и прогрессивно нарастающих дистрофических процессов как в первично поврежденных тканях, так и во многих тканях и органах, вторично вовлеченных в патологический процесс. Истощение характеризуется развитием необратимых метаболических и структурных процессов на различных уровнях организации тяжело обожженного организма.

Реконвалесценция возможна только при условии закрытия ожоговых дефектов кожи и слизистых оболочек, а также вследствие восстановления ведущих метаболических и физиологических процессов.

Гибель организма может наступить в любую стадию ожоговой болезни (чаще всего она происходит в стадию ожогового шока).

При выздоровлении развивается стойкий иммунитет к действию различных микроорганизмов.

Ведущие патогенетические факторы при ожоговой болезни: 1) избыточная афферентация в ЦНС, 2) гипоксия смешанного типа, 3) расстройства нейро-эндокринно-иммунно-гуморальной регуляции основных систем жизнеобеспечения организма (кровообращения, крови, дыхания, выделения, детоксикации, пищеварения), 4) развитие плазмопотери и сгущения крови, 5) задержка Na^+ в клетках, 6) выход K^+ из клеток, 7) метаболический или смешанный ацидоз, 8) аутоинтоксикация, 9) аутосенсибилизация, 10) иммунодефицит, 11) активизация катаболических процессов и снижение анаболических процессов, 12) формирование и нарастание почечной, печеночной, дыхательной и сердечной недостаточности и т.д.

Перегревание

Перегревание (*общая гипертермия*) организма сопровождается обычно временным увеличением температуры тела (особенно его ядра) в пределах от $+38^{\circ}\text{C}$ до $+42^{\circ}\text{C}$ в результате действия на него повышенной температуры окружающей среды на фоне существенного ограничения физических (испарения, теплопроводения, конвекции, теплоизлучения), и / или физиологических (потоотделения, вентиля-

ции, кровообращения в тканях «оболочки» тела) механизмов теплоотдачи и усиления процессов теплопроизводства (обусловленных усилением потребления кислорода, активизацией метаболических, особенно катаболических процессов, а также активацией сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной системы).

В развитии общей гипертермии выделяют две стадии: 1) *компенсации* (напряжение всех механизмов теплоотдачи приводит к сохранению нормальной температуры тела); 2) *декомпенсации* (несмотря на все усилия организма, теплопродукция превышает теплоотдачу, в связи с чем температура тела продолжает повышаться).

Сначала гипертермия сопровождается резким возбуждением ЦНС, усилением дыхания, кровообращения, обмена веществ. Дальнейшее прогрессирующее повышение температуры тела приводит к торможению ЦНС, нарушению и угнетению дыхания, системного и местного кровообращения, деятельности печени, пищеварительного тракта, почек. Развиваются гипоксия и ацидоз всех тканей, особенно ЦНС. Обильное потоотделение приводит к обезвоживанию организма, сгущению крови, потере хлоридов. Повышается гемолиз эритроцитов, повреждаются различные ткани, что усиливает явления интоксикации организма. Нарушается свертываемость крови. На фоне нарастающей интоксикации и кислородного голодания появляются судороги, и при температуре тела +42—+43 °С наступает смерть от остановки либо дыхания, либо сердца.

Основными формами острого перегревания организма (с быстрым повышением температуры тела до 41-42 °С) являются *тепловой и солнечный удар*.

Тепловой удар сопровождается развитием резко выраженных расстройств деятельности ЦНС (потеря сознания, судороги, парезы, параличи, центрогенная рвота, нарушение дыхания и др.). В развитии теплового удара выделяют три клинические формы: асфиктическую, паралитическую, психопатическую.

Тепловой удар чаще развивается на фоне тяжелой физической нагрузки в условиях высокой температуры (от +35°С до +40°С) и влажности окружающей среды, а также теплоизолирующей одежды. Тепловой удар развивается внезапно или после продромальных явлений (головная боль, головокружение, слабость, жажда, сухая горячая кожа, снижение потоотделения).

Для начальной стадии теплового удара кроме перечисленных признаков характерны тошнота, рвота, покраснение лица, субфебрильная температура тела.

В тяжелых случаях при тепловом ударе развиваются мышечная, сердечно-сосудистая недостаточность, гипоксия, гипоксемия, сгущение крови, повышение ее вязкости и уменьшение ее текучести, дыхательная и метаболическая недостаточность, резкое возбуждение, потеря сознания, бред, галлюцинации, клонические и тонические судороги, коллапс. Без оказания срочной медицинской помощи возможна смерть. Выздоровление обычно медленное, часто развиваются осложнения и рецидивы.

В патогенезе теплового удара важное значение имеют нарушения функций ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тяжелые расстройства обмена веществ, особенно блокада тканевых ферментов, выраженное кислородное голодание клеток, образование и действие токсических веществ.

Солнечный удар возникает в результате действия высокой температуры (особенно солнечных, инфракрасных и ультрафиолетовых лучей) на непокрытую голову. В результате первично повышается температура оболочек и тканей головного мозга, что приводит к значительному раздражению и повреждению многих структур ЦНС, развитию нарушений мозгового кровообращения, деятельности различных корковых и жизненно важных подкорковых (особенно гипоталамических) центров.

Это сопровождается активизацией катаболических процессов, особенно катаболизма белков, увеличением содержания в биосредах организма поли- и дипептидов, в том числе молекул средней массы, недоокисленных метаболитов, различных ФАВ.

Лечебные мероприятия при тепловом и солнечном ударе заключаются в выведении пострадавшего из условий действия на организм высоких температур. Пострадавшего следует раздеть, обтереть и напоить холодной водой, положить лед на голову и шею, обернуть влажной простыней с температурой 25-26 °С. Обязательно назначают средства, улучшающие функции дыхательной, сердечно-сосудистой и выделительной систем. Проводят также необходимую симптоматическую терапию. В дальнейшем больные нуждаются в тщательном врачебном контроле.

2. ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ ИЗМЕНЕННОГО БАРОМЕТРИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ

2.1. Влияние пониженного барометрического давления

С влиянием на организм пониженного барометрического давления (гипобарии) человек встречается при восхождении в горы, подъеме на высоту в негерметичных летательных аппаратах, барокамерах, при авариях космических аппаратов. Некоторых людей (например, жителей гор) гипобария сопровождает всю жизнь. Человек на большой высоте подвергается влиянию следующих основных патогенных факторов: сниженного парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, повышенного солнечного воздействия, охлаждения и сухости выдыхаемого воздуха. Наиболее важным среди них является первый фактор (это установил Поль Бэр в 1878 г.). Как известно, нормальная (на равнинной поверхности земли) атмосфера обладает массой в 1 АТМ и имеет следующий газовый состав: O_2 – 20,9 %, N_2 – 78 %, CO_2 – 0,03 %, различные инертные газы (около 1 %). Давление атмосферы уменьшается по мере подъема на высоту. Гипобария развивается в разной степени на разных высотах, вызывает многообразные нарушения в организме. Так, при падении барометрического давления до 530-460 мм рт.ст., что соответствует подъему на высоту 3-4 000 м, происходит расширение газов и увеличение их давления в замкнутых и полужамкнутых полостях тела. Раздражая рецепторы стенок (особенно барабанных перепонок и слизистых оболочек среднего и внутреннего уха, гайморовых и лобных пазух) этих полостей, повышенное в них давление газов вызывает значительные болевые ощущения. На высоте 9 000 м и более (что соответствует 225 мм рт.ст. и ниже) в ряде случаев полетов людей в негерметичных кабинах, но с кислородными аппаратами, возникают симптомы декомпрессии, что связано с переходом в газообразное состояние растворенного в жидкостях организма кислорода и азота. Образуются пузырьки свободного газа (газовые эмболы), которые разносятся по сосудам в разные участки организма и закупоривают их (т.е. вызывают эмболию), приводя к развитию ишемии тканей. Особенно опасны эмболии венечных сосудов и сосудов головного мозга.

Горная болезнь обычно развивается у нетренированных альпинистов. Кроме длительной гипоксии в связи с понижением парциаль-

ного давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе альпинист испытывает значительную как физическую, так и психоэмоциональную нагрузку, охлаждение тела, трудности с питанием и ночлегом.

Этиология горной болезни сводится к снижению pO_2 в воздухе.

В патогенезе данного заболевания выделяют две стадии: *компенсации (приспособления)* и *декомпенсации (собственно болезни)*.

Первая стадия (компенсация) развивается на высоте от 2 000 до 4 000 м над уровнем моря. На высоте до 2 000 м в организме не возникает существенных изменений. В результате раздражения гипоксемической кровью хеморецепторов каротидного синуса и дуги аорты происходит рефлекторная стимуляция дыхательного и сердечно-сосудистого (сосудодвигательного) центров. Возникает одышка, тахикардия, повышение АД, увеличивается количество эритроцитов в периферической крови (вследствие рефлекторного выброса их из депо – синусов печени, селезенки, костного мозга). На высоте от 4 000 до 5 000 м возникают признаки ослабления процессов внутреннего торможения и усиления процессов возбуждения клеток коры больших полушарий, проявляющиеся развитием эйфории и возбуждением организма. Человек становится раздражительным, проявляются скрытые черты характера, меняется почерк, теряются навыки письма. В результате развития гипоксии в организме сначала происходит выброс крови из депо, а затем увеличивается образование эритропоэтина, что приводит к активизации эритропоэза в костном мозге и увеличению числа эритроцитов в периферической крови.

Вторая стадия (декомпенсация) развивается, как правило, на высоте от 5 000 м до 6 000 м и более. Гипоксия сначала приводит к ацидозу, затем в результате гипервентиляции легких и снижения образования CO_2 в тканях (так как обмен останавливается на стадии образования молочной кислоты) развиваются гипокапния и газовый алкалоз, снижающие возбудимость нервных структур, особенно дыхательного и сердечно-сосудистого центров. На этой высоте эйфория и возбуждение организма исчезают, развиваются угнетение и депрессия ЦНС. Появляются и прогрессируют усталость, сонливость, малоподвижность, тормозятся многие рефлексы, в частности пищевой, что приводит к потере аппетита. Угнетаются различные функции пищеварительного тракта (снижается секреция соков и др.) и почек (развивается олигурия и др.). На ЭКГ появляются признаки гипоксии миокарда (удлинение $P-Q$, снижение ST). Уменьшается АД. Развивается сгущение

ние крови, которое усугубляет нарушения микроциркуляции. Дыхание урежается, иногда появляется периодическое дыхание типа Чейна-Стокса или Биота. На высоте 6-8 000 м и более может наступить остановка дыхания от паралича дыхательного центра.

По преобладанию изменений со стороны крови или внешнего дыхания различают две формы горной болезни – *эритремическую и эмфизематозную*. В некоторых случаях серьезные осложнения могут возникать и на меньшей высоте (отек легких и / или мозга). При необходимости нахождения на высотах 5-8 км следует предварительно адаптировать сердечно-сосудистую, дыхательную, мышечную системы и систему крови. Этого достигают длительными тренировками в барокамере, либо пребыванием в горах на высоте 2-4 км. Так как альпинистам приходится адаптироваться не к одному, а к целому комплексу факторов внешней среды, то этот процесс можно назвать *акклиматизацией* к большой высоте. Для полной акклиматизации организма человека необходимо время от нескольких месяцев до нескольких лет.

На больших высотах (свыше 7-8 км) на организм действует комплекс патогенных факторов: существенный недостаток кислорода, низкое барометрическое давление, холод, а также повышенное ультрафиолетовое облучение.

Высотная болезнь, как правило, развивается при разгерметизации летательных аппаратов. По своей сути высотная болезнь является сконцентрированной во времени горной болезнью. Однако состояние летчика или космонавта существенно отличается от альпиниста: он не испытывает повышенной физической нагрузки, на него в меньшей мере действует гипоксия, а в большей – декомпрессия, шум, вибрация, ускорение, ультрафиолетовое облучение.

Важно отметить, что на высоте 18 187 м и выше происходит закипание жидких сред организма при температуре тела (вследствие обильно образующихся газовых эмболов), что приводит к развитию высотной эмфиземы тканей.

При разных условиях подъема организма на высоту (пешим образом или при помощи летательного аппарата) может развиваться либо горная, либо высотная болезнь.

Взрывная декомпрессия, как правило, возникает при быстрой разгерметизации летательного аппарата на большой высоте (более 16 км выше уровня моря).

При этом, во-первых, возникает уменьшение за 1 сек отношения конечного атмосферного давления к исходному более чем в два раза; во-вторых, снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе до величины менее 16 мм рт.ст., а в альвеолах – меньше 5-6 мм рт.ст.; в-третьих, уравнивание барометрического давления с суммой давления водного пара (47 мм рт.ст. и более) и углекислоты (30 мм рт.ст. и более).

Все это приводит к тому, что содержание кислорода в тканях приближается к нулю, а дыхание с кислородного переключается на азотное.

На высотах более 18 км ко многим выше отмеченным патогенным факторам присоединяется еще и множественная газовая эмболия тканей и органов, возникающая вследствие быстрого образования пузырьков газа, главным образом, азота, из-за резкого уменьшения его растворимости в тканевой и межтканевой жидкостях. Возникает эффект «закипания» крови, межклеточной и даже внутриклеточной жидкостей.

Основной механизм развития взрывной декомпрессии – внезапно развивающееся увеличение давления и объема газов в полостях и тканях, приводящее к разрыву сосудов, легких и других органов.

На фоне избыточной афферентации с огромного рецепторного поля и механического ограничения экскурсий легких, сердца и сосудов быстро затрудняются и угнетаются дыхание, сердечная деятельность, возврат крови к сердцу, снижается артериальное и повышается венозное давление, а также давление спинномозговой жидкости. Уже в течение 1-2 мин от начала развития взрывной декомпрессии останавливается сердце, развивается коллаптоидное состояние, теряется сознание, возникают судороги, и наступает смерть.

Основными симптомами взрывной декомпрессии являются: 1) расширение грудной клетки; 2) подкожная эмфизема; 3) вздутие живота и всего тела; 4) быстрый выход в виде рывка воздуха из носового, ротового и заднепроходного отверстий; 5) непроизвольные рвота, дефекация, мочеиспускание; 6) быстрое охлаждение тела.

Если в момент разгерметизации летательного аппарата тело летчика находится рядом с возникшим в стенке аппарата отверстием, то его тело может оказаться либо выброшенным из корабля во внешнюю среду, либо затампонировать отверстие в аппарате.

Декомпрессия во время вдоха имеет более тяжелые последствия, так как больший объем воздуха находится в легких, голосовая щель закрыта и труднее выровнять давление. Кроме того, увеличивается емкость мертвого пространства.

К основным мерам профилактики взрывной декомпрессии относятся: 1) обеспечение герметичности летательного аппарата; 2) при разгерметизации кабины летательного аппарата должен быть обеспечен быстрый поддув воздуха в нее; 3) летчик должен быть в специальном обтягивающем тело костюме.

2.2. Влияние повышенного барометрического давления

Различают два основных вида гипербарии: естественная и искусственная.

Искусственная гипербария, проводимая с различными целями, возникает при нахождении человека или экспериментального животного в барокамере.

Естественная гипербария проявляется компрессией тела при погружении под воду (при нырянии на большие глубины, при водолазных и кессонных работах, проводимых на флоте, особенно подводном). При погружении под воду на каждые 10 м на человека действует дополнительно 1 атмосфера (1 АТИ). Например, на глубине 30 м на человека действует 4 АТМ или 3 АТИ.

При нахождении человека под водой в течение времени, превышающем длительность задержки дыхания, он должен получать воздух с помощью специального снаряжения и специальной аппаратуры или использовать специальные фармакологические средства (антигипоксиканты и др.), а также приспособиться к новым условиям среды.

Погружение под воду без специального снаряжения ограничено небольшими глубинами (обычно до 20 м). Перед погружением человек должен сделать несколько глубоких вдохов, с одной стороны, повышающих pO_2 в артериальной крови, а с другой – не приводящих к развитию респираторного алкалоза (а значит, предупредить возможное при сильной гипервентиляции развитие головокружения, судорог, потери сознания и ослабить возникающую гипоксию).

В развитии гипербарии выделяют три периода (стадии): 1) *шлюзование*, или погружение (период перехода от нормального давления к повышенному); 2) *сатурация* (период неизменяющегося

повышенного насыщения жидкостей и тканей газами в результате увеличения их растворимости); 3) *десатурация*, или вышлюзование (период подъема, или декомпрессии, характеризующийся образованием и увеличением газовых, особенно азотных, пузырьков во внеклеточных и внутриклеточных жидкостях).

В первом периоде (шлюзование) при погружении под воду уже на глубину 20-40 м сдавливаются поверхностные сосуды, грудная клетка, легкие, увеличивается кровенаполнение внутренних органов, в том числе легких, сердца, мозга, сопровождающееся перерастяжением и даже разрывом стенок их сосудов, вдавлением (вплоть до разрыва) барабанных перепонки. Возможны даже смещения и сдавления внутренних органов, а также разрывы легочной ткани, возникновение воздушной эмболии и даже смерть.

Второй период (сатурация) характеризуется усилением развития баротравмы легких и воздушной эмболии, но главное – токсическими эффектами, вызываемыми растворенными газами, особенно азотом и кислородом.

Азот, повышенно растворенный в плазме, тканях, особенно нервных и жировых (где он растворяется в 5 раз больше, чем в крови), вызывает сначала эйфорию, затем – наркоз, далее – токсическое действие. Сначала водолаз приятно эмоционально возбужден, напевает любимые мелодии и критически не оценивает своего состояния. Затем становится заторможенным, сонливым, ослабевшим. Токсическое действие азота и кислорода проявляются развитием головной боли, головокружений, нарушений сердечно-сосудистой системы (в виде брадикардии, уменьшения объемной скорости кровотока), повреждением эпителия дыхательных путей, альвеол, их сурфактантного слоя (вплоть до отека легких), слизистой оболочки пищеварительного тракта, угнетением эритропоэза, развитием и прогрессированием метаболического ацидоза, судорог, некробиоза, некроза и даже смерти.

В условиях физических работ время пребывания водолазов в атмосфере чистого кислорода при давлении в 1 АТМ составляет 3,5 час, в 2 АТМ – 1,5 час, в 3 АТМ – 15 мин, в 4 АТМ – 5 мин. Показано, что судороги возникают по достижении содержания O_2 в тканях мозга уже при 1,88 АТМ, независимо даже от времени пребывания человека в кислородосодержащей среде.

Третий период (декомпрессия) развивается при переходе организма из области повышенного давления к нормальному атмосфер-

ному. При подъеме с глубин водолаз должен соблюдать правила подъема (обязательно делать соответствующие остановки), которые строго регламентированы. В противном случае (при нарушении этих правил) развивается *кессонная болезнь*. Причем, чем быстрее положенного (допустимого) поднимается водолаз с глубин, тем быстрее, в больших количествах и большего размера образуются пузырьки газа (особенно азота и гелия), так как он переходит из растворенного состояния в газообразное. В результате газ скапливается в крови, других внеклеточных жидкостях, в жировой и нервной тканях в виде пузырьков. Возникают множественные и разнообразные нарушения деятельности органов и систем, особенно парезы и параличи, нередко завершающиеся смертью.

Кессонная болезнь развивается при нарушениях правил подъема с больших и даже малых (даже более 12,5 м) глубин. При ее обнаружении оказывают срочную помощь – производят быструю транспортировку больного (с опущенным головным и приподнятым ножным отделами тела), помещают его в барокамеру с определенным составом газовой смеси. Затем медленно, длительно, поэтапно снижают барометрическое давление и количество инертных газов в дыхательной смеси.

3. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ЭНЕРГИИ

Человек может подвергаться действию природного электричества (в виде грозových разрядов или разрядов молнии, в виде электрического воздействия от электроскатов) и искусственного электричества (при использовании на производстве и в быту многообразных электрических приборов и оборудования переменного или постоянного тока).

Патогенное влияние электротока на организм чаще проявляется на производстве и в быту при использовании разнообразных электроприборов. Смертность от электротравм колеблется от 5 до 10 %. Болезнетворное действие электротока определяется силой, напряжением, временем и локализацией действия электротока. При одних и тех же параметрах (например, силы тока) действие переменного тока более опасно, чем постоянного.

Ток силой 100 мА и более считают смертельным.

Переменный ток 50 Гц и 15 мА и выше вызывает судороги, вследствие чего пострадавший не может разжать пальцы, удерживающие электропровод. Ток напряжением до 40 В обычно не вызывает патологии. При увеличении силы и напряжения тока его повреждающее действие возрастает. Так, при 30 тыс вольт летальность человека составляет 100 %.

Повреждающее действие тока зависит от вида ткани, ее электрического сопротивления. По его убывающей способности ткани располагаются следующим образом: мозолистая ладонь (до 50 млн Ом), эпидермис упругих частей тела (в зависимости от его толщины: от 2 тыс до 2 млн Ом), сухожилия, кости, нервы, мышцы, внутренние органы, кровь (от 1000 до 500 Ом и менее).

Повреждающее действие электротока определяется путем его прохождения через органы организма (наиболее опасные последствия вызывает прохождение тока через мозг и сердце).

Характер и степень патогенного влияния электротока зависит от состояния организма. Так, утомление, ослабление внимания, гипоксия, перегревание усиливают повреждающее действие тока, в то время как опьянение, сон, наркоз ослабляют его. Важно подчеркнуть, что во сне сухая кожа обладает значительно (в 15-17 раз) большим электросопротивлением, чем в период бодрствования организма.

Электроток оказывает на организм как системное, так и местное патогенное действие.

Негативное системное влияние тока проявляется в расстройствах ЦНС, ВНД, развитии энцефалопатии, повышении внутричерепного давления, головной боли, бессонницы, снижении или потере памяти, расстройствах коронарного кровообращения, метаболических и сократительных свойств миокарда, развитии аритмии сердца (вплоть до фибрилляции желудочков), кровоизлияний в различные внутренние органы. Наибольшую опасность в патогенном действии электротока на организм представляет остановка дыхания и / или сердца, возникающие в результате либо повреждения соответствующих центров, либо спазма сосудов, питающих кровью эти центры, либо повышения тонуса блуждающего нерва, либо спазма дыхательных мышц и / или миокарда и т.д.

По длительности действия электротока на организм различают острые и хронические электротравмы.

По тяжести электротравмы могут быть четырех степеней: *I степень* характеризуется судорожным сокращением мышц без потери сознания; *II степень* – судорожным сокращением мышц с потерей сознания; *III степень* – судорожные сокращения мышц с потерей сознания и нарушением сердечной и дыхательной деятельности; *IV степень* – клиническая смерть.

Последствия системного действия электротравм на организм могут быть непосредственными и отдаленными.

Негативное местное действие электротока на организм проявляется в возникновении ожогов. Со временем площадь повреждения тканей (из-за развития нервно-трофических расстройств), как правило, увеличивается. Общее состояние пострадавших с электрическими ожогами значительно лучше, чем с термическими ожогами. Ожоговые повреждения при электротравмах сохраняются длительное время, некротические ткани отторгаются медленно. В течение длительного времени из-за снижения процесса тромбообразования сохраняется кровотоочивость поврежденных электротоком тканей.

В патогенезе местного повреждающего влияния электротока на организм важное значение имеют следующие факторы: 1) электро-термическое действие (гипертермическое влияние); 2) электролитическое действие (у постоянного тока выражено сильнее, чем у переменного тока); 3) механическое действие (сильное сокращение различных мышц приводит как к ишемизации, так и разрывам тканей и переломам костей); 4) биологическое действие (существенные изменения состояния биокolloидов тканей, а также величины мембранного потенциала, формирования и распространения потенциала действия).

Кроме острой, человек нередко подвергается действию хронической электротравмы. К ней относится действие электромагнитных полей ультра- и сверхвысокой частоты (УВЧ, СВЧ) и др. Это приводит к астенизации организма, развитию вегето-сосудистой дистонии, изменениям кровяного давления, нарушению зрения (из-за прямого повреждения структур глаза) и т.д.

4. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Для всех видов ионизирующего излучения (ИИ) характерна спо-

способность разных лучей проникать в различные биоструктуры и производить в них ионизацию.

4.1. Этиология ионизирующего излучения

Определяется проникающей способностью лучей и плотностью ионизации клеточно-тканевых структур организма. Такой способностью, в частности, обладают рентгеновские и γ -лучи (1-я группа), а также α -лучи, β -лучи, нейтроны и протоны (2-я группа). Повреждающее действие факторов второй группы во много (10 и более) раз больше, чем факторов 1-й группы.

Различают естественные и искусственные источники радиации. К *естественным* относятся космическое излучение и радиоизотопы земли и океанов, которые могут попасть в организм с пищей, водой, воздухом. Особенно опасен газ радон, который в 7,5 раз тяжелее воздуха. К *искусственным* источникам радиации относятся медицинские диагностические установки и атомная энергетика, составляющие соответственно около 20 % и 0,04 % естественного радиационного фона.

Кроме того, различают внешнее, внутреннее (инкорпоративное) и комбинированное облучение.

При *внешнем* облучении его источник находится вне организма; при *внутреннем* – внутри организма (в виде внедренных в его ткани извне радиоактивных веществ и определенное время их облучающих). При *комбинированном* облучении источники излучения находятся как вне, так и внутри организма.

Характер и интенсивность повреждающего действия ИИ зависит не только от вида, но и дозы облучения (главным образом, в пределах средних и больших доз).

В частности, та или иная по характеру, интенсивности и длительности реакция организма зависит от величины следующих видов доз облучения:

Экспозиционная доза (доза облучения с учетом длительности воздействия радиационного излучения); единица измерения – грей (ранее таковой был рентген).

Поглощенная доза (энергия радиационного излучения, поглощенная единицей массы тела). Единица измерения – грей и рад, рад равен 0,01 грей.

Эквивалентная доза (поглощенная доза, умноженная на коэффициент, отражающий повреждающую способность данного излучения). Так, при равной поглощенной дозе α -излучение в 10-20 раз опаснее β - и γ -излучений. Единица измерения эквивалентной дозы – зиверт (ранее таковой был БЭР).

Эффективная эквивалентная доза (поглощенная доза с учетом коэффициента радиочувствительности ткани. Последний для костной ткани равен 0,03, костного мозга – 0,12, семенников – 0,25. Величина коэффициента радиочувствительности зависит также от реактивности и резистентности как отдельных структур, так и целостного организма).

4.2. Патогенез нарушений в организме при действии ионизирующего излучения

Важно отметить, что энергия ИИ значительно превышает энергию внутримолекулярных связей. Поглощаясь разнообразными молекулами и, особенно, макромолекулами, энергия излучения обычно мигрирует по их структурам и оказывает свое повреждающее действие в наиболее уязвимых (радиочувствительных) их образованиях.

Энергия ИИ оказывает на различные живые структуры организма (генетические и другие регуляторные, а также исполнительные системы, органы и ткани) как прямое, так и косвенное (опосредованное) влияние.

В результате *прямого действия квантов той или иной энергии излучения* в организме (в разнообразных его клеточных и межклеточных структурных образованиях, главным образом, в мембранах, ядре, органеллах и водных секторах) возникают многообразные по характеру и интенсивности изменения физико-химических и биохимических процессов. Последние приводят к развитию расстройства строения, метаболизма и функций генного и хромосомного аппарата, ДНК, РНК, белков, ферментов, липидов, липопротеидов, гликопротеидов, гликолипидов и др.

Под влиянием прямого воздействия ионизирующих лучей в различных атомах, молекулах (особенно воды), а также в макромолекулах тканей возникает «возбуждение», ионизация, а также разрывы химических связей, образование и отрывы (отсоединение) свободных радикалов (OH^\cdot , HO_2^\cdot , O^\cdot , H^\cdot) и т.д.

Вследствие ионизации водных молекул (так называемого радиолиза воды) образовавшиеся свободные радикалы взаимодействуют с возбужденными молекулами воды и кислородом клеточно-тканевых структур. *Итогом этого непрямого влияния ИИ* является преимущественное образование перекисей, особенно перекиси водорода (H_2O_2), а также радикала оксида водорода (HO_2^\cdot) и атомарного кислорода (O^\cdot). Таким образом, *непрямое (косвенное) действие ИИ (радиации)* на клетки и ткани организма *опосредовано главным образом через радиолиз воды – образование различных химических веществ (продуктов радиолиза воды)*. Следует отметить, что сама концепция радиолиза воды была предложена Вейссом.

Оказалось, что продукты радиолиза воды обладают крайне высокой биохимической активностью, вызывают реакции окисления, как по неустойчивым, так и по устойчивым химическим связям. В результате этого возникают, нарастают и приобретают характер цепных разнообразные, как физико-химические, так и биохимические реакции.

Вследствие окисления воды, сульфгидрильных (SH) групп, входящих, главным образом, в состав тиоловых ферментов, а также окисления ненасыщенных жирных кислот, фенолов, хинолов, гистамина, холина и других веществ *образуются различные радиотоксины*. Особое значение среди них занимают *липидные* (липидные перекиси – продукты ПОЛ, кетоны, альдегиды, эпоксиды и др.) и *хиноновые* (образующиеся из тирозина, триптофана, серотонина, катехоламинов и др.) *радиотоксины*.

В патогенезе повреждающего влияния ИИ на клетки важное место занимают взаимодействия свободных радикалов, перекисей и радиотоксинов с молекулами нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов, их комплексных соединений. Это сопровождается разрывами их химических связей, увеличением протеолиза, липолиза, гликолиза (распадом молекул белков, липидов, углеводов, особенно мукополисахаридов).

Косвенное облучение тканей сопровождается не только действием продуктов радиолиза воды и радиотоксинов, но и *активизацией ДНК-аз*.

В результате различных радиохимических реакций как прямого, так и опосредованного влияния ИИ (через продукты радиолиза, радиотоксины, активизацию ДНК-аз и др.) происходит развитие и на-

растание повреждения, ферментативного распада и снижения синтеза нуклеиновых кислот, белков, ферментов, гормонов, витаминов и других ФАВ.

Центральное место в развитии пострадиационных нарушений в организме занимает повреждение структуры и нарушение активности ДНК.

Под влиянием ИИ в организме часто развиваются *хромосомные абберации* (изменения числа и структуры как половых, так и соматических хромосом), а также *геномные, хромосомные и генные мутации*.

Расстройства основных наследственных структур клеток сопровождаются разнообразными нарушениями, обычно угнетением синтеза ДНК, РНК, специфических белков, торможением и качественным расстройством деления клеток и даже гибелью клеток (возникающей не только при делении клеток, но даже в их интерфазе).

ИИ, наряду с повреждениями нуклеиновых кислот и ядер клеток, часто приводит к нарушениям структуры, метаболизма и функций многообразных клеточных и внутриклеточных мембран, а также различных органелл (особенно лизосом, митохондрий, рибосом, эндоплазматического ретикулума и др.).

В результате *деструкции лизосом* возникает *высвобождение* из них различных *активных гидролаз* (протеаз, липаз, гликозидаз и др.). Последние еще больше повреждают разные внутриклеточные и межклеточные структуры, усиливая расстройства структуры, метаболизма и функций клеток, тканей, органов, систем и организма в целом.

Важное место в активизации процессов катаболизма и снижения анаболических, восстановительных процессов при ионизирующем облучении организма занимают различные нарушения *образования, транспорта и использования макроэргов* (приводящие к снижению как синтеза нуклеиновых кислот, белков и других важнейших для жизни веществ и соединений, так и энергетического обеспечения многих метаболических и физиологических процессов) и т.д.

Следует отметить, что разные клеточно-тканевые структуры обладают различной радиочувствительностью и радиорезистентностью.

Наибольшей радиочувствительностью (и наименьшей радиорезистентностью) *обладают* ткани, отличающиеся более интенсивным делением клеток (половые железы, лимфоидная ткань тимуса, селезенки, лимфатических узлов, кроветворная ткань костного мозга), а

также лимфоциты крови, лимфы и различных тканей.

Менее радиочувствительными структурами являются железистый, покровный эпителий, эндотелий сосудов, печень, почки, легкие, надпочечники.

Наименьшей радиочувствительностью (и наибольшей радиорезистентностью) обладают хрящи, кости, мышечная и нервная ткань, т.е. структуры, отличающиеся низкой способностью к делению клеток.

На механизмы повреждающего ДНК прямого и косвенного действия ИИ немаловажное влияние оказывают факторы: 1) участвующие в восстановительных процессах (ферменты, выщепляющие поврежденные участки клеток; ДНК-полимеразы; макроэрги: АТФ, АДФ, КРФ, ГТФ, ГДФ; природные радиопротекторы – перехватчики как свободных радикалов, так и радиотоксинов); 2) модифицирующие эффект действия как факторов облучения (прямого и / или косвенного действия ИИ), так и факторов восстановления поврежденных структур. В частности, к этим модифицирующим факторам относятся химические радиопротекторы, кислород, предшественники радиотоксинов, различные по характеру и интенсивности метаболические процессы и т.д.

Можно заключить, что в патогенезе многообразных радиационных и пострадиационных нарушений жизнедеятельности различных клеточно-тканевых структур организма важное место занимают повреждения ядра, генетических структур, избыток гидролаз, дефицит макроэргов, торможение деления и даже гибель клеток.

При лучевом воздействии, как и при других видах повреждающего действия, *наряду с нарушениями различных структур, метаболических процессов и функций, развиваются разнообразные компенсаторно-приспособительные реакции.*

В частности, образование и нарастание различных оксидантов в облученном организме частично компенсируется естественными радиопротекторами – антиоксидантными системами (перехватчиками свободных радикалов, инактиваторами перекисей и донаторами сульфгидрильных групп: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, восстановленный глутатион и др.).

В ответ на радиационное повреждение ДНК клетки проявляют определенную способность к их репарации с участием следующих ферментов: 1) эндонуклеазы, перерезающей дефектную ДНК; 2) эк-

зонуклеазы, обеспечивающей расщепление в нескольких местах дефектной ДНК; 3) полимеразы, способной синтезировать нормальную ДНК; 4) лигазы, способной присоединять новый фрагмент ДНК к сохранившемуся ее фрагменту.

4.3. Основные нарушения функций при общем облучении организма

При общем облучении *сверхвысокими и высокими дозами* обычно возникает интерфазная гибель клеток и смерть организма, которая наступает в первые минуты и часы с момента воздействия такой радиации.

При облучении *средними дозами* человек остается живым, но в организме всегда развиваются выраженные деструктивные изменения и нарушения метаболических процессов и функций в различных тканях, органах и системах, особенно относящихся к радиочувствительным.

Наиболее быстро и значительно страдает система крови, что сопровождается развитием сначала лимфоцитопении, затем гранулоцито- и тромбоцитопении и еще позже – эритроцитопении.

Угнетение образования и функционирования клеток, особенно Т- и В-лимфоцитов, а также макрофагов и нейтрофилов сопровождается торможением не только специфического, но и неспецифического как гуморального, так и клеточного иммунитета. Последнее приводит к развитию различных видов не только локализованных, но и системных инфекций, интоксикаций, некротических процессов, нередко сопровождающихся гибелью пострадавшего.

Общее облучение приводит к нарушению созревания, количественной и качественной неполноценности тромбоцитов и ускорению их разрушения. Это сопровождается: 1) снижением их способности к адгезии и агрегации; 2) нарушениями целостности, упругости и резистентности сосудистых стенок; 3) дефицитом и снижением активности факторов свертывания крови; 4) активизацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови.

Все это приводит во многих тканях и органах облученного организма к формированию и усилению: 1) геморрагического синдрома, 2) функциональной неполноценности сосудов, особенно микроциркуляторного русла, 3) расстройства кровообращения и лимфообраще-

ния, 4) дегенеративно-дистрофических изменений.

Нарушения возникают как в нервной (соматической и автономной), так и эндокринной (особенно, половых, щитовидной, поджелудочной и надпочечниковых железах) системах.

В зависимости от характера и интенсивности ионизирующего облучения организма развивается либо *острая*, либо *хроническая лучевая болезнь*. Как та, так и другая бывают различной степени тяжести и с преобладанием либо общих, либо местных нарушений.

Острая лучевая болезнь обычно развивается при однократном, но интенсивном радиационном воздействии. В зависимости от величины поглощенной дозы облучения различают четыре степени тяжести острой лучевой болезни:

I – легкая (от 100 до 200 рад, или 1-2 Гр);

II – средняя (от 200 до 400 рад, или 2-4 Гр);

III – тяжелая (от 400 до 600 рад, или 4-6 Гр);

IV – крайне тяжелая (более 600 рад, или более 6 Гр).

В клинической картине острой лучевой болезни выделяют преимущественно либо костномозговую форму (доза облучения – 0,8-1 Гр), либо кишечную (доза облучения – 10-20 Гр), либо токсемическую (доза облучения – 20-80 Гр), либо церебральную (доза облучения – больше 80 Гр), либо смешанную (при различных дозах облучения).

Костно-мозговая форма острой лучевой болезни встречается наиболее часто. При данной форме заболевания выделяют четыре клинических периода: I – первичных реакций, II – скрытый (мнимого благополучия), III – разгара (развернутых клинических проявлений), IV – исхода болезни.

Первый период продолжается от нескольких часов до 1-2 дней. Для этого периода характерны: общее возбуждение, активизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, головная боль или разбитость, лабильность АД и пульса, перераспределительный нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, эозинопения, расстройства моторики и секреции пищеварительного тракта (в виде разных диспептических нарушений: рвоты, диареи и др.) и т.д.

Второй период продолжается в зависимости от дозы облучения от 10-15 дней до 4-5 нед. Он сопровождается исчезновением возбуждения ЦНС и диспептических расстройств, ослаблением лабильности

АД и пульса, развитием лейкопении, главным образом, за счет прогрессирующей лимфоцитопении.

Третий период продолжается в течение 2-3 нед и характеризуется: 1) стойкими лейкопенией (лимфоцитопенией, гранулоцитопенией), тромбоцитопенией и анемией (за счет гипоплазии костного мозга и лимфоидной ткани); 2) эндокринопатиями; 3) иммунодефицитами; 4) различными воспалительными и инфекционными заболеваниями (глоссит, гингивит, ангина, пневмонии и др.); 5) эрозивными и язвенными поражениями слизистой оболочки пищеварительного тракта; б) множественными кровоизлияниями и аллергическими реакциями в коже и слизистых оболочках; 7) появлением крови в мокроте, моче, кале. При утяжелении заболевания больной в этот период может погибнуть.

Четвертый период продолжается от 1 до 2-4 лет. Он сопровождается появлением и медленным нарастанием признаков выздоровления организма, особенно, в виде улучшения общего самочувствия, активизации вплоть до нормализации гемопоэза, а также нормализации картины крови, функций потовых и сальных желез, заживления эрозий на коже и слизистых оболочках. Несмотря на это, в течение длительного времени выявляются общая слабость, повышенная утомляемость, особенно при нагрузках, нарушения половых функций (гипо-, аспермия и др.), иммунитета, зрения, трофических процессов, ускорение старения, а иногда даже развитие и прогрессирование опухолей (особенно, лейкозов и разных локализаций рака и др.).

Кишечная и токсемическая формы острой лучевой болезни характеризуются резким угнетением и даже прекращением митотического деления клеток кишечного эпителия, интенсивной их гибелью в интерфазе, развитием и прогрессированием дефицита в крови и тканях белков, липидов, углеводов, витаминов, электролитов, воды, наличием диспептических расстройств, инфицирования пищеварительного тракта и внутренних органов, возникновением перитонита, паралитической кишечной непроходимости, нарастающей общей слабости и, как правило, 100 % летальным исходом, возникающем в течение первой недели с момента облучения.

Церебральная форма острой лучевой болезни развивается вследствие повреждающего действия ИИ на различные центральные нервные структуры, главным образом, кору больших полушарий головного мозга и гипоталамус. Это сопровождается развитием судорожно-

паралитического синдрома, расстройств терморегуляционного, пищеварительного, мотивационного, сердечно-сосудистого и дыхательного центров. Одновременно обнаруживают значительные повреждения эндотелия сосудов и расстройства сосудистого тонуса в различных регионах организма. Данная клиническая форма заболевания часто приводит к развитию лучевого шока и, как правило, заканчивается гибелью пострадавших либо в период облучения, либо через несколько минут и часов после него.

Хроническая лучевая болезнь обычно развивается после неоднократных, повторных и длительных облучений в малых или средних дозах.

Выделяют *три степени* тяжести хронической лучевой болезни.

I степень характеризуется функциональными нарушениями со стороны различных, особенно радиочувствительных тканей, органов и систем. Общее самочувствие может быть удовлетворительным или ухудшаться, но обязательно развиваются умеренные и нестойкие лейкопения (главным образом, за счет лимфо- и эозинопении) и тромбоцитопения.

II степень сопровождается более выраженными расстройствами системы крови (стойкие значительные лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения и даже нейтропения), развитием геморрагического синдрома (проявляющегося повышенной кровоточивостью и геморрагиями), различными по характеру и степени выраженности нарушениями деятельности пищеварительной, иммунной, эндокринной и нервной систем.

III степень характеризуется развитием тяжелых необратимых дегенеративно-дистрофических изменений в различных органах и системах (особенно, кроветворения, пищеварения, сосудистой, иммунной, эндокринной и нервной), приводящих к ускорению старения организма и снижению продолжительности жизни.

5. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Повреждающее действие на организм химических веществ и соединений (ядов) встречается как в промышленности (промышленные отравления), так и в быту (бытовые отравления). Химические поражения людей возникают при производстве и использовании боевых

отравляющих веществ. Бытовые отравления наиболее часто возникают в случаях приема недоброкачественной пищи (пищевые отравления).

При многих отравлениях основные деструктивные изменения возникают в месте воздействия химического яда (например, боевых отравляющих веществ, кислот, щелочей и др.): в коже и видимых слизистых оболочках, а также в слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта. На месте их действия обычно возникают сходные местные изменения (в виде альтерации и других проявлений воспалительной реакции, вплоть до развития дистрофий, некробиоза и некроза), подобные тем, которые возникают и при действии других повреждающих факторов – механических, термических и др.

При этом часто отмечают и общие проявления отравлений. Последние связаны с нарушением специфических функций органов и физиологических систем (например, нарушения дыхания при поражении слизистой оболочки воздухоносных путей и ткани легких; расстройства пищеварения при повреждении слизистой оболочки пищеварительного тракта и т.д.), а также проявляются неспецифическими изменениями (увеличением СОЭ, развитием лейкоцитоза, лихорадки, возбуждения или торможения ЦНС и т.д.).

Следует отметить, что при действии на организм химических ядов изменения на месте их соприкосновения с кожей и слизистыми оболочками часто отступают на второй план, а иногда и вообще не возникают. Основные же нарушения в организме связаны с проникновением яда в биосреды (кровь, межклеточную жидкость, лимфу), распространением с ними по всему организму и воздействием (через рецепторы, синапсы и ферментные системы) на различные мышцы, внутренние органы и, особенно, ЦНС.

Одной из особенностей общего действия химических ядов на организм является их способность вызывать в ЦНС сначала генерализованное возбуждение, а затем – прогрессирующее разлитое запредельное торможение, возникающее в следующей последовательности: в коре, подкорковых структурах, стволе головного мозга, спинном мозге. Если вначале оно может играть выраженную охранительную роль, то позже – явную дезинтегрирующую, угнетающую и разрушающую роль.

Некоторые химические вещества вызывают запредельное торможение только в больших (токсических) дозах, которые опасны для жизни. Ряд же химических веществ (наркотиков, седативных и др.) обладает способностью уже в малых дозах вызывать выраженное генерализованное торможение в ЦНС без предшествующего ее возбуждения.

Общеизвестно, что жизнедеятельность организма в целом и различных уровней его организации (функциональных и физиологических систем, органов, тканей, клеток, органелл, молекул) определяется генетическими особенностями их строения, метаболизма и функций. Все нормально функционирующие живые структуры организма содержат многочисленный и оптимальный набор ферментов, поддерживающих строгую последовательность и адекватную активность биохимических реакций.

Под действием различных токсических субстанций (ядов) происходят разнообразные количественные и качественные нарушения (замедление, блокирование, активация и др.) тех или иных ферментных систем. Последние, в свою очередь, приводят к соответствующим расстройствам метаболизма, структуры и функций различных уровней организации организма. Это проявляется в развитии соответствующих биологических эффектов.

5.1. Основные биологические эффекты химических веществ

Под действием многообразных химических веществ возникают следующие биологические эффекты: 1) *местное раздражающее* (альтеративное, повреждающее, флогогенное) действие (например, в слизистых оболочках пищеварительного тракта в ответ на действие кислот, щелочей, солей, ртути, хлора и др.); 2) *общее специфическое* (токсическое) действие (например, действие ботулинического токсина на нервные терминалы в мышцах); 3) *общее неспецифическое* действие (например, возникновение гипоксии многих тканей, органов и систем при повреждении дыхательных путей, легких, сердца, сосудов, костного мозга и т.д.; развитие лейкоцитоза, лихорадки, общего возбуждения или торможения ЦНС и т.д.); 4) *мутагенное действие* (вызываемое, например, ионизирующим излучением, особенно, радиацией, а также промышленными и бытовыми химическими и различными биологическими мутагенами); 5) *канцерогенное действие*

(вызываемое, например, различными канцерогенами: (3-нафтиламином; 1,2-бензантраценом, метил-холантреном, крезолом, диоксидом тория, мышьяком и др.); б) *тератогенное действие* (вызываемое приемом беременными: седативного средства талидомида, приводящего к развитию фетомелии – аномалиям развития конечностей, или алкоголя, приводящего к развитию алкогольного синдрома плода и т.д.).

Показано, что в ответ на действие различных патогенных химических веществ сначала обычно возникают местные альтеративные изменения клеточно-тканевых структур, а затем общие расстройства. В других случаях (особенно при быстром попадании ядов в кровоток и лимфоток и быстром распространении их по организму) местные изменения в месте попадания патогенного химического агента могут быть незначительными или даже отсутствовать, а ведущими изменениями являются расстройства различных органов и систем, особенно ЦНС.

5.2. Повреждающее действие патогенных химических факторов (агентов) в зависимости от пути их попадания в организм

Конкретные реакции (ответы, эффекты) организма на то или иное химическое вещество определяются уникальными структурно-метаболическими свойствами как самого вещества, так и тканей организма, а также путем попадания яда в организм и распространения его по организму. Химический патогенный фактор (агент) может проникать в ту или иную внутреннюю среду организма следующими основными путями: через кожно-слизистые барьеры, дыхательные пути, перорально, парентерально.

Большинство химических агентов должны либо подействовать на клеточные мембраны и изменить их защитные свойства, либо проникнуть в клетку и повредить те или иные ее внутриклеточные структуры (ядро, митохондрии, лизосомы, рибосомы и др.)

Взаимодействие химического агента с мембранами и органеллами клеток зависит не только от его физических и химических свойств, но и особенностей клеточных структур организма, особенно их мембран.

5.3. Особенности токсического действия химических веществ

Определяются многими моментами: 1) видом (строением); 2) способностью к образованию комплексов; 3) дозой; 4) длительностью действия; 5) особенностями метаболизма; 6) местами всасывания, аккумуляции и экскреции неметаболизированного и подвергнутого различной биотрансформации того или иного химического вещества или соединения; 7) способностью оказывать местное и / или системное, специфическое и / или неспецифическое повреждающее действие по отношению либо локальных клеточно-тканевых структур, либо реализуемых через изменение активности исполнительных (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и др.), или регуляторных (нервной, эндокринной и особенно иммунной и генетической) систем, а также от исходного функционального и метаболического состояния организма.

В частности, токсическое действие различных химических веществ (пищевых, лекарственных, бытовых, производственных) в большой степени зависит от состояния кожно-слизистых барьеров, дыхательных, пищеварительных, мочевыделительных путей, детоксицирующей активности органов (печени, почек и др.), состояния наследственных структур организма, а также окружающей среды.

6. ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

При космических полетах нарушается прочно закрепленное в эволюции влияние силы земного тяготения на строение, метаболизм, функции, двигательную активность, поведение и пространственную ориентировку живых организмов, особенно человека. Всегда возникают феномены «неупотребления» и «атрофии от бездействия» и развивается невесомость.

Космические полеты делят на длительные (более 1 месяца, квартала, года) и кратковременные (менее 1 недели, месяца).

Патогенные факторы космического полета можно разделить на несколько групп.

На динамическом участке полета (при старте и приземлении космического корабля) человек подвергается действию перегрузок, вибрации, шума, высокой температуры. В условиях космического по-

лета изменения физиологических функций проявляются рядом закономерно развивающихся симптомокомплексов, обусловленных невесомостью, гиподинамией, а также изоляцией, ограничением жизненного пространства и движений, особенностями микроклимата, теплового режима, питания, большого эмоционального напряжения и в целом жизнедеятельности космонавта. В аварийных же ситуациях, особенно в случаях разгерметизации космического корабля или скафандра, возможно развитие взрывной декомпрессии, резко выраженных гипоксии, охлаждения, облучения и метеорного воздействия.

Начальная фаза полета (первая неделя) характеризуется, во-первых, преимущественно субъективными проявлениями, связанными с перераспределением жидкостей в различных биосекторах организма; во-вторых, космической формой болезни движения, проявляющейся изменением общего характера двигательной активности и координационной структуры двигательных актов (развивается примерно у половины лиц, впервые совершающих космические полеты).

Длительные космические полеты характеризуются изменениями: 1) двигательного аппарата, мышечной системы и механизмов их регуляции; 2) гемодинамики и механизмов ее регуляции с развитием детренированности сердечно-сосудистой системы, количества эритроцитов в крови и механизмов их регуляции (с развитием функциональной эритроцитопении); 3) кальциевого метаболизма, минеральной насыщенности костей и механизмов их регуляции; 4) водно-солевого обмена и механизмов его регуляции; 5) гормонального статуса организма и механизмов его регуляции; 6) иммунологической реактивности организма (в сторону ее снижения) и т.д.

6.1. Ведущие патогенные и патогенетические факторы космического полета

На динамическом участке космического полета ведущим патогенным фактором является перегрузка.

Перегрузка – это сила, действующая на организм во время движения с ускорением. В зависимости от характера движения различают прямолинейные и радиальные перегрузки, а от отношения к продольной оси тела – поперечные и продольные.

Ведущим в механизме действия перегрузок является смещение органов и жидких сред в направлении, обратном движению. Если

действие перегрузок совпадает с продольной осью тела, то резкое и опасное для жизни перераспределение крови происходит в системе мозгового кровообращения. В одних случаях это переполнение кровью сосудов головного мозга и кровоизлияния, в других – ишемия различных участков мозговой ткани.

В космических полетах тело космонавта ориентировано по отношению к движению таким образом, чтобы действие перегрузок не совпадало с продольной осью тела, а было направлено поперечно. Показано, что поперечные перегрузки переносятся легче, чем продольные. Однако, и в этом случае возможны патологические изменения в органах, особенно в легких.

К важным патогенетическим факторам перегрузок относятся также различные виды гипоксии, изменения нейроэндокринной и иммунной регуляции, стрессорные реакции, затруднения лимфооттока, расстройства микроциркуляции, разрывы сосудов и клеточных мембран, в том числе лизосом, отеки, дистрофические и структурные нарушения клеточно-тканевых структур.

Степень описанных изменений зависит от величины перегрузки, времени ее действия, тренированности космонавта и др.

При кратковременных и длительных космических полетах ведущим патогенным фактором является невесомость.

Невесомость – специфическое состояние организма, при котором на тело не воздействуют значительные гравитационные силы или они уравновешены инерционными силами. В патогенезе возникающих разнообразных изменений в организме при его невесомости основное значение имеют отсутствие весовой нагрузки на костно-мышечную систему, снижение и изменение функции афферентных систем, а также нарушения распределения жидкости и электролитов в организме. Благодаря невесомости в полете возникают различные адаптивные изменения, направленные на установление адекватных взаимоотношений организма космонавта с комплексом «пониженных требований» окружающей среды.

В настоящее время накоплен достаточный опыт длительных космических полетов, выяснены как основные возникающие в организме космонавтов патологические нарушения в условиях невесомости, так и доказана возможность надежного приспособления человека к этому состоянию.

В динамике невесомости выделяют три основных периода: острой реакции, адаптации, устойчивых патологических изменений.

Период острой реакции при невесомости состоит из трех компонентов – чувствительного, двигательного и вегетативного. Нарушения чувствительности выражаются в дезориентации, иллюзорных ощущениях, головокружениях. Двигательные расстройства проявляются нарушениями точности, силы и координации движений (это состояние получило название космической формы болезни движения). Среди вегетативных нарушений выявляются тошнота, рвота, слюноотечение, неустойчивость пульса и АД (это состояние получило название космической формы укачивания).

В основе развития данных расстройств лежит нарушение функций различных анализаторов, возникающих из-за извращенной афферентации с рецепторных зон, предверно-улиткового органа, кожи, органа зрения, а также с рецепторов проприоцептивной чувствительности. Одновременно возникают расстройства деятельности нервных центров, особенно регулирующих вегетативные функции (в частности, повышается лабильность центров кровообращения и дыхания). Эти явления непродолжительны, они вскоре проходят, далее наступает период относительного приспособления к невесомости.

Адаптация к невесомости заключается в активной перестройке ряда систем на новый уровень функционирования. Значительные изменения возникают в системе кровообращения. В результате выпадения гидростатического компонента артериального давления происходит перераспределение крови с увеличением кровенаполнения сосудов верхней половины туловища.

Основные, не только адаптивные, но и патологические изменения касаются костной и мышечной (как поперечно-полосатой, так и гладкой) ткани.

В невесомости происходит усиленное выделение из организма не только ионов натрия, но и воды, а также ионов калия, хлора и железа. Развивается отрицательный азотистый баланс, который вместе с потерей воды приводит у космонавтов к снижению массы тела.

Из костей усиленно выводятся кальций и фосфор, что изменяет структуру костей, возникает остеопороз. Происходит уменьшение массы скелетной и мышечной тканей, снижается сила сокращений мышц, появляются признаки их атрофии. Изменения в мышцах и костях большинство исследователей рассматривают как результат не

только снижения гравитационной нагрузки на опорно-двигательный аппарат и снижения механической компрессии костей и мышц, но также и развития гипокинезии. Для их профилактики рекомендуют различные комплексы физических упражнений, вибромассажа, электростимуляции мышц и др.

В патогенезе изменений, наблюдаемых в мышечной и костной тканях, важное значение имеет нарушение нервной трофики.

Оценивая в целом влияние невесомости на организм космонавта, следует отметить, что новый уровень функционирования системы кровообращения и опорно-двигательного аппарата, а также энергетического и водно-электролитного обменов, по-видимому, более адекватен для условий невесомости.

Для условий же земной жизни, к которой космонавту предстоит вернуться, невесомость оказывает на организм явное неблагоприятное действие. Так, при возвращении на Землю отмечается снижение функциональных возможностей систем организма, противодействующих силе тяжести. В частности, у них всегда снижена мышечная сила, нарушена ортостатическая устойчивость системы кровообращения, земные нагрузки могут быть опасными для скелета (возможны возникновения переломов).

После длительного пребывания в космическом полете в большей или меньшей мере снижается адаптационный потенциал человека, что обуславливает определенные трудности при реадаптации к земной силе тяжести.

Как в период длительных полетов, так и после них развивается синдром функциональной эритроцитопении, проявляющийся уменьшением не только числа эритроцитов, содержания гемоглобина, но и уровня эритропоэтинов и объема плазмы крови в периферической крови.

После длительных полетов у космонавтов происходит снижение общей иммунологической реактивности организма, что способствует повышению вероятности развития аутоиммунных заболеваний, а также заболеваний бактериальной, вирусной и аллергической природы.

Космическая радиация вместе с комплексом патогенных факторов оказывает на организм космонавтов самое различное патогенное влияние. Это зависит от мощности радиоактивного воздействия, определяемого излучением, идущим как из глубин космоса, так и от

Солнца в период возникающих на нем вспышек, а также радиационными поясами Земли.

В условиях космического полета разнообразные патогенные факторы, в том числе и радиационные, обычно действуют не изолированно, а в различной комбинации и последовательности. При этом надо учитывать, что результирующий эффект может быть отличным от ожидаемого. В частности, показано, что при перегрузках и невесомости изменяется реактивность организма. Это приводит к изменению течения различных патологических процессов (гипоксии, перегревания, интоксикации, охлаждения). Известно также, что организм, перенесший перегрузки и невесомость, иначе реагирует на лекарственные препараты, вводимые с лечебной целью. Длительное пребывание космонавта в состоянии невесомости, резко изменяя реактивность и резистентность организма, может создавать неблагоприятный фон для действия других патогенных факторов космического полета.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие факторы внешней среды именуется болезнетворными (патогенными)?
2. Дайте классификацию патогенных факторов внешней среды.
3. Чем определяются особенности патогенного влияния факторов внешней среды на организм?
4. Приведите примеры избыточности и недостаточности факторов внешней среды, оказывающих патогенное влияние на организм человека.
5. Назовите и кратко охарактеризуйте основные местные и общие формы патологии при механических повреждениях.
6. Назовите и кратко охарактеризуйте основные местные и общие формы патологии при действии на организм низких температур.
7. Назовите и кратко охарактеризуйте основные местные и общие формы патологии при действии на организм высоких температур.
8. Назовите и кратко охарактеризуйте основные нарушения при действии на организм пониженного барометрического давления?
9. Назовите и кратко охарактеризуйте основные нарушения при действии на организм повышенного барометрического давления?
10. От каких свойств электрического тока и состояний организма зависят характер и степень патогенного действия электрического тока?

11. Какова этиология ионизирующих излучений и патогенез нарушений в организме при действии на него этих излучений?
12. Охарактеризуйте степени тяжести и основные клинические формы острой лучевой болезни.
13. Назовите особенности развития и охарактеризуйте степени тяжести хронической лучевой болезни.
14. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные болезнетворные воздействия химических веществ.
15. Чем определяются особенности токсического действия химических веществ?
16. Назовите основные патогенные и патогенетические факторы космического полета (перегрузка, невесомость, космическая радиация).

ЛЕКЦИЯ 8

ПОВРЕЖДЕНИЕ И ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

1. ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

Клетка – элементарная и в то же время чрезвычайно сложная саморегулирующаяся структурно-функциональная единица тканей, органов, систем и организма в целом, испытывающая влияние со стороны регуляторных (нервной, гуморальной, эндокринной, иммунной, наследственной) и исполнительных (крово- и лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения) систем, обеспечивающих ее гомеостаз, адаптацию и резистентность с участием многообразных защитно-приспособительных механизмов.

В учении о повреждении клетки можно условно выделить четыре раздела: 1) патология клетки в целом; 2) патология субклеточных структур; 3) патология межклеточного взаимодействия; 4) патология взаимодействия клеток с межклеточными структурами.

Повреждения клетки – разнообразные по этиологии, патогенезу и проявлениям нарушения ее структуры, метаболизма и функции, приводящие к многоликим расстройствам гомеостаза, а также снижению приспособляемости к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды организма, резистентности к действию разных повреждающих факторов и продолжительности жизни.

1.1. Этиология повреждения клетки

В зависимости от свойств (природы) выделяют следующие основные виды патогенных факторов: 1) физические – механические, температурные, космические воздействия, ионизирующая радиация, изменения осмотического давления, содержания воды и электролитов внутри и вне клеток; 2) химические – соли тяжелых металлов, различные токсические вещества, недостаток или избыток необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток веществ (кислорода, субстратов, медиаторов, комедиаторов, витаминов, гормонов, пептидов, трофогенов), а также патотрофогенов, антигенов, аутоантигенов, аутоантител и др.; 3) биологические – вирусы, микоплазмы, риккетсии, бактерии, грибы, простейшие, растения, животные, паразиты (насеко-

мые, гельминты) и продукты их жизнедеятельности (токсины и др.); 4) *психогенные*; 5) *социальные*.

В зависимости от интенсивности действия патогенные факторы могут быть абсолютными и относительными. Первые независимо от условий (даже благоприятных) всегда способны вызвать то или иное повреждение клеток. Вторые могут проявлять патогенные свойства только при неблагоприятных внешних и / или внутренних условиях.

В зависимости от происхождения выделяют следующие виды патогенных факторов: 1) экзогенные (первичные) и эндогенные (как первичные в результате прямого, так и вторичные в результате опосредованного повреждения клеток); 2) инфекционные и неинфекционные.

Важно отметить, что фактором повреждения может быть как недостаток, так и избыток веществ, необходимых для жизнедеятельности клеток и межклеточных структур, а также появление в организме веществ, не встречающихся в норме.

Пути действия повреждающих агентов на клетки и межклеточные структуры. Среди них различают: 1) прямое (непосредственное) действие патогенных факторов на клетки (клеточную мембрану, различные субклеточные структуры, ядро и другие цитоплазматические образования) и межклеточные структуры; 2) опосредованное действие повреждающих факторов на клетки и / или межклеточные образования через нарушение межсистемной, системной, вне- и внутриклеточной регуляторных систем (нервной, гуморальной, эндокринной, иммунной, генетической).

Степень и характер повреждения клеток зависят не только от вида, длительности и интенсивности действия патогенных факторов и неблагоприятных внешних условий, но и от исходного функционального, метаболического и структурного состояния клеток, их митотического цикла (периода деления), возраста, старения.

Повреждение клеток наиболее часто возникает при: 1) голодании (полном, неполном, частичном); 2) расстройствах крово- и лимфообращения (системного, регионарного, микроциркуляции), дыхания (внешнего и внутреннего); 3) гипоксии различных видов и степени выраженности (приводящей к уменьшению содержания в тканях и / или использования ими кислорода); 4) интоксикациях (действие токсинов микроорганизмов и поврежденных клеток макроорганизма); 5) нарушениях механизмов регуляции (метаболической, пептидной,

эндокринной, нервной) трофики, структуры и функций различных уровней организации (внутриклеточного, клеточного, межклеточного, тканевого, органного, системного, организменного).

1.2. Классификация и характеристика основных видов повреждения клеток

Различают следующие *основные виды повреждений клеток*: 1) острое и хроническое; 2) парциальное, субтотальное и тотальное; 3) обратимое и необратимое; 4) специфическое и неспецифическое; 5) дисплазия; 6) дистрофия; 7) дегенерация; 8) паранекроз; 9) некробиоз; 10) некроз.

Острое повреждение клеток под влиянием патогенных факторов и неблагоприятных внешних и внутренних условий развивается в течение секунд, минут, часов, дней, *хроническое* длится недели, месяцы, годы.

При парциальном повреждении выходит из строя та или иная незначительная часть клетки, повреждения при этом обратимы, а клетка в целом остается жизнеспособной. *При субтотальном* повреждении страдает большая часть клетки с резким снижением ее жизнеспособности. *При тотальном* повреждении наступает необратимая гибель всей клетки.

Обратимые повреждения после прекращения действия патогенного агента не приводят к гибели клеток. Возникающие при этом нарушения внутриклеточного гомеостаза обычно незначительны и временны. Их можно устранить благодаря активизации внутри- и внеклеточных защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов, что способствует восстановлению жизнедеятельности клетки. Например, при воздействии эритемной дозы ультрафиолетовых лучей (вызывающей покраснение кожи) или кратковременном уменьшении кровотока (ишемии) в коже или во внутренних органах возникают незначительные, частичные изменения метаболизма, структуры и функций клеток, восстанавливающихся через определенное время до нормального уровня.

Необратимые повреждения клеток приводят к выраженным и стойким нарушениям внутриклеточного гомеостаза. Они не могут быть устранены даже максимальной активизацией защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов в еще оставшихся

жизнеспособными внутри- и внеклеточных структурах. Например, при длительных или резко выраженных влияниях на организм ультрафиолетовых и инфракрасных лучей, радиоактивных и токсических веществ, ишемии миокарда, головного и спинного мозга в различных клетках, тканях и органах организма возникают грубые расстройства структуры, метаболизма и функций, приводящие к снижению продолжительности их жизни и гибели (некрозу). Гибель клеток обычно приводит к аутолизу за счет выхода из лизосом и активизации гидролитических ферментов. Однако в ряде случаев гибель клеток и тканей может возникать без развития аутолиза. Это происходит, когда смерть организма наступает быстро (внезапно), например, при действии очень высоких или очень низких температур окружающей среды.

Специфические повреждения клеток характерны для того или иного конкретного патогенного фактора. К специфическим проявлениям повреждения клеток можно отнести: 1) развитие иммунного гемолиза эритроцитов при наличии в организме антиэритроцитарных антител; 2) угнетение активности холинэстеразы фосфорорганическими соединениями; 3) подавление моноаминоксидазы ингибиторами и др.

Неспецифические (стереотипные) повреждения клеток возникают под влиянием различных патогенных факторов. К ним относят: 1) увеличение объема (набухание) клеток; 2) угнетение энергетического и пластического обменов; 3) нарушение количества воды, электролитов, витаминов, липидов, углеводов, белков в результате развития соответствующих ферментопатий; 4) развитие ацидоза (первичного, вторичного); 5) угнетение Na^+ , K^+ , Ca^{2+} АТФазных насосов; 6) увеличение внеклеточной концентрации калия и внутриклеточной концентрации натрия и кальция; 7) нарушение структуры, метаболизма и функций клеточной и внутриклеточных мембран (прежде всего повышение проницаемости, сорбционных свойств, изменение электропотенциала клеточных мембран, развитие ацидоза и др.).

1.3. Морфологические и функциональные проявления повреждения клеток

К морфологическим признакам повреждения клеток относят: 1) набухание (увеличение) и вакуолизацию клетки (ее ядра, цитоплазмы органелл (особенно митохондрий); 2) изменение мембраны

клетки, ядра и органелл (лизосом, пероксисом, митохондрий, шероховатого и / или гладкого эндоплазматического ретикулума, рибосом, полисом, комплекса Гольджи и др.); 3) деструктивные изменения ядра (его размеров, формы, структуры); 4) уменьшение числа функционирующих органелл (рибосом, митохондрий, эндо-плазматического ретикулума и др.); 5) снижение количества рецепторов клеточных и внутриклеточных мембран; 6) нарушение межклеточных контактов; 7) расстройства контактов клеток с межклеточными структурами; 8) повреждение генетических структур клетки (генов, хромосом, генома).

К функциональным признакам повреждения клеток относят:

- 1) изменение физико-химических и биоэлектрических свойств мембран (например, увеличение электропроводности ткани, снижение электрического сопротивления клеточных мембран);
- 2) повышение проницаемости мембран клеток и органелл для микро- и макромолекул (ионов, моно-, ди- и полимеров белков, липидов, углеводов);
- 3) появление и увеличение в крови цитоплазматических ферментов (нуклеаз, липаз, кислой фосфатазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, креатин-киназы и др.) в результате повреждения клеток, особенно их мембран;
- 4) изменение тинкториальных свойств клеток (усиление способности клеток к окрашиванию витальными красителями в результате повышения, как сорбционных свойств поврежденной клетки, так и проницаемости их мембран);
- 5) уменьшение подвижности клеток;
- 6) снижение активности клеточных и внутриклеточных рецепторов;
- 7) нарушение процесса деления (извращение функции ядра, митохондрий и других внутриклеточных и внеклеточных структур);
- 8) нарушение биохимических процессов в клетках и межклеточных структурах (главным образом, снижение потребления кислорода, содержания кальция в митохондриях и процесса окислительного фосфорилирования, что приводит к расстройствам как энергетического, так и пластического обменов);
- 9) появление новых функций клеток и др.

1.4. Основные типы клеточных реакций в патологии

Выделяют следующие основные типы клеточных реакций:

- 1) ультраструктурная патология клеток (мембран клеток и органелл);
- 2) реакции пролиферации (воспалительные, иммуногенные) с завер-

шенной и незавершенной дифференцировкой клеток; 3) реакции клеточного метаморфоза (образование одного вида клеток вместо другого); 4) реакции гипертрофии, гипотрофии и атрофии клеток; 5) реакции цитокинеза (кинетика группы или отдельных клеток, миграция макрофагов, диапедез клеток крови, лейкотаксис, лимфотаксис и т.д.); 6) реакции межклеточных взаимодействий (иммунного и неиммунного типа, информативные, деструктивные, метаболические, смешанные); 7) реакции завершеного и незавершеного эндоцитоза (пиноцитоз – поглощение мельчайших капелек жидкости с растворенными в них веществами; фагоцитоз – поглощение твердых частиц); 8) клеточные дисплазии; 9) клеточные дистрофии.

1.5. Ишемическое повреждение клеток

Недостаток кислорода, макроэргических соединений и избыток содержания в клетках ионов кальция и натрия играют большую роль в механизмах повреждения клеток, наиболее часто возникающих при ишемии, реперфузии, гипоксии и интоксикации различных структур организма. В частности, при развитии ишемии в клеточно-тканевых структурах обязательно в большей или меньшей степени возникают разнообразные метаболические, структурные и физиологические нарушения (рис. 9).

Тяжесть ишемического повреждения клеток зависит от степени нарушения кровообращения, продолжительности и интенсивности ишемии, выведения метаболитов из клеточно-тканевых структур, а также от вида органа и изменений температуры среды. При ишемическом повреждении клеток, как правило, нарушается их энергообеспечение – синтез АТФ, транспорт энергии от места продукции к эффекторным структурам клеток, утилизации энергии АТФ.

Нарушение синтеза АТФ в клетке сопровождается обычно компенсаторной мобилизацией энергии из внеклеточных запасов (использование богатых энергией креатинфосфата, гликогена, глюкозы, триглицеридов), активацией гликолиза, уменьшением потребления энергии за счет ограничения функциональной активности клетки, ослабления транспорта ионов, а также снижения химических процессов синтеза.

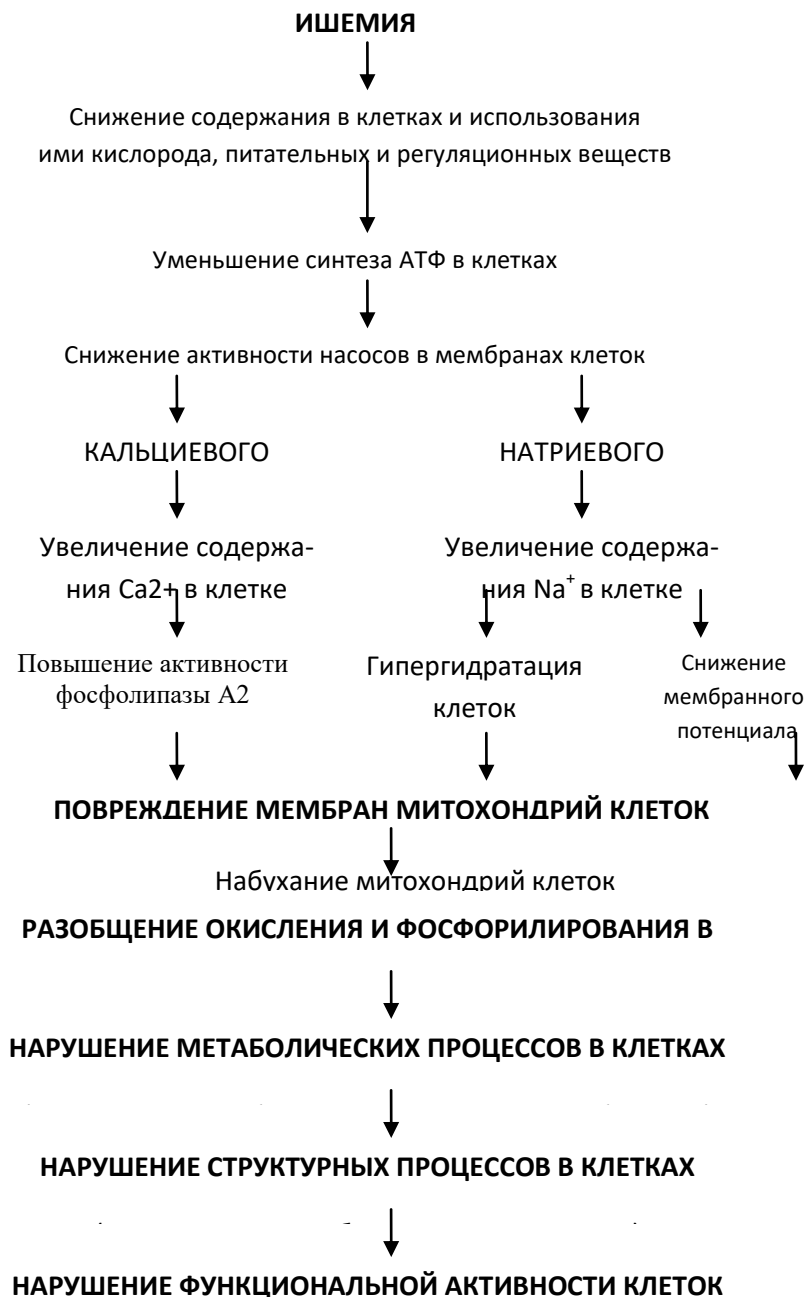


Рис. 9. Влияние ишемии на метаболические, структурные и функциональные нарушения в клетках

Активацию гликолиза можно рассматривать как один из механизмов компенсации, однако, при повышении интенсивности гликолиза происходит активация фермента глицеральгид-3-фосфат дегидрогеназы, что приводит к гиперпродукции восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотида (НАДН^+) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН^+). Накопление в клетке продуктов гидролиза АТФ, свободных жирных кислот, НАДН^+ и НАДФН^+ ведет к

развитию внутриклеточного ацидоза.

Нарушение транспорта АТФ возникает в результате повреждения ферментных механизмов транспорта молекул макроэргов. Основу последних обычно составляет угнетение либо адениннуклеотидтранслоказы (АТФ / АДФ-транслоказы), осуществляющей перенос молекулы АТФ, либо изомеров креатинфосфокиназы (КФК) из магрикса в цитозоль, обеспечивающих доставку макроэргических фосфатов от митохондрий к месту их утилизации.

Нарушение утилизации АТФ происходит за счет снижения активности АТФазы эффекторных структур поврежденной клетки и митохондрий, Na^+ , K^+ -АТФазы сарколеммы и Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулула.

1.6. Реперфузионное повреждение клетки

Восстановление кровообращения в ткани после кратковременной ишемии приводит к полному восстановлению структуры, метаболизма и функций поврежденных клеток. Однако после длительной ишемии может произойти развитие так называемого реперфузионного повреждения. В механизме развития последнего основное значение имеют: 1) фазные изменения локальной гемодинамики, заключающиеся в развитии реактивной гиперемии с последующим падением кровотока ниже исходного на фоне длительной ишемии; 2) интенсификация процессов перекисного окисления липидов мембран клеток и внутриклеточных структур, возникающая не только в результате активации оксидантной системы (увеличение свободных радикалов), но и вследствие развивающейся в процессе ишемии недостаточности ферментов антиоксидантной защиты; 3) избыточное накопление в клетках ионизированного кальция, вызывающее дальнейшее повреждение клеточных мембран; 4) дальнейшее нарушение энергетического обеспечения клеток в результате угнетения ферментов аэробного синтеза АТФ и утилизации энергии АТФ эффекторными системами клетки.

Реперфузионное повреждение клеток в сравнении с ишемией той же длительности сопровождается более выраженными: 1) интенсификацией ПОЛ клеточных и субклеточных мембран; 2) накоплением в клетках ионов кальция и натрия; 3) повреждениями мембран и ферментных систем.

После реперфузии длительно ишемизированного органа или группы органов может даже возникнуть ишемический шок (синдром сдавления мягких тканей конечностей, краш-синдром).

1.7. Общие механизмы повреждения клеток

К общим механизмам повреждения клеток относят:

Нарушение энергетического обмена в клетках и межклеточных структурах в виде: 1) снижения интенсивности и / или эффективности процессов синтеза и ресинтеза макроэргических соединений (АТФ, АДФ, КРФ, ГТФ, ГДФ); 2) расстройства транспорта макроэргических соединений; 3) использования энергии макроэргов.

Нарушение пластического обмена (белкового, липидного, липопротеидного, углеводного, витаминного обменов) в виде: 1) снижения; 2) повышения; 3) извращения.

Повреждения клеточных и субклеточных мембран в виде: 1) разрыва мембран; 2) повреждения гликокаликса; 3) нарушения конформации молекул белков, липидов, липопротеидов, гликолипидов, гликопротеидов, фосфолипидов и др.; 4) снижения ресинтеза поврежденных компонентов мембран и др.; 5) нарушения барьерных свойств липидного бислоя мембран (в результате активизации процесса перекисного окисления липидов).

Нарушения ферментных систем в виде: 1) активации гидролаз (мембраносвязанных, лизосомальных, свободных); 2) избыточная активизации свободнорадикальных реакций, главным образом, перекисного окисления липидов обычно всех трех его этапов (I – кислородная инициация; II – образование свободных первичных и вторичных радикалов, таких, как супероксид гидроксила, монооксид азота, различные оксиданты, ксенобиотики и др.; III – образование перекисей липидов и других соединений); 3) нарушение (угнетение) антиоксидантной системы (ретинол, токоферол, рибофлавин, витамин С, глутатион, пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза), обладающей антикислородным, антирадикальным и антиперекисным действием.

Расстройства электролитного и водного баланса в клетке в виде: 1) повышения или снижения содержания различных катионов, анионов и воды внутри и вне клетки; 2) изменения соотношения ионов и воды внутри и вне клетки; 3) гипер- и дегидратации клеток и внеклеточных структур.

Нарушение генетической программы деятельности клетки в виде: 1) расстройства структуры генов с появлением новых свойств; 2) дерепрессии патогенных генов; 3) репрессии жизненно важных генов.

Нарушение реализации генетической программы жизни клетки в виде: 1) митоза; 2) мейоза и др.

Расстройства рецепторного аппарата клетки и внутриклеточных механизмов регуляции метаболизма, структуры и функций клеточек в виде нарушения: 1) рецепции регуляторных (медиаторных, гормональных, пептидных и др.) влияний; 2) фосфорилирования протеинкиназ в клетке; 3) образования и действия вторичных внутриклеточных передатчиков-трансммиттеров (Ca^{2+} , ц-АМФ, ц-ГМФ, простагландинов).

Расстройства межклеточного взаимодействия (клеточной кооперации).

В патогенезе повреждения клеток особое место занимают механизмы повреждения клеточных и субклеточных мембран. Среди них ведущее значение имеют деструкции углеводных (полисахаридных), белковых и, особенно, липидных компонентов мембраны.

К наиболее важным патогенетическим факторам повреждения липидных компонентов мембран относятся: 1) активизация процессов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов (возникающая в результате угнетения супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, восстановленного глутатиона); 2) активация мембранных фосфолипаз; 3) осмотическое растяжение мембран набухших клеток; 4) увеличение абсорбции полиэлектролитов на липидном бислое; 5) повреждающее действие макромолекул (иммуноглобулинов и иммунных комплексов) через активацию системы комплемента (процессов протеолиза) и др.

1.8. Общие реакции организма на повреждение клеток

Повреждения клеток в зависимости от их характера, локализации, интенсивности и продолжительности, наряду с местными изменениями, сопровождаются (развитием с участием разных механизмов) общими реакциями в виде тех или иных клинических проявлений. К последним относят активацию протеолитических (кининовой, калликреин-кининовой, фибринолитической) систем плазмы крови, реакции

«острой фазы», лихорадку, обморок, коллапс, шок и кому. Общие реакции организма, как и местные, в ответ на действие тех или иных повреждающих факторов сопровождаются при различной патологии явлениями не только полома, но и защиты, компенсации и приспособления. Выраженность и соотношение процессов полома и защитно-компенсаторно-приспособительных реакций определяют не только клиническую картину, но и прогноз, и исход конкретного вида патологии, возникшего в целостном организме под действием разнообразных патогенных факторов.

1.9. Механизмы защиты, компенсации и адаптации поврежденных клеток

К активным механизмам защиты, компенсации и адаптации относят активизацию: 1) деятельности клетки и ее генетического аппарата (увеличение синтеза и эффективности действия белков (особенно защитных белков), липидов, углеводов и их комплексов, медиаторов, гормонов, количества и активности фагоцитов крови и других фаго- и пиноцитирующих клеточных образований тканей, ферментов, вторичных посредников, антиоксидантов за счет гипертрофии и гиперплазии субклеточных, клеточных и межклеточных структур, ускорение восстановительных процессов в поврежденных клетках); 2) анаэробных процессов; 3) антимутиационных систем; 4) буферных систем крови и тканей (гидрокарбонатной, фосфатной, белковой, гемоглобиновой); 5) экскреции метаболитов, в том числе возникших в результате повреждения клеток; 6) метаплазии (перехода одного вида клеток в другие).

К пассивным механизмам относят: 1) снижение метаболической и функциональной активности клетки и ее субклеточных структур; 2) развитие гипотрофии, гипоплазии, атрофии клеточно-тканевых структур; 3) замещение поврежденных паренхиматозных структур соединительной тканью (т.е. их организация).

1.10. Основные виды повреждения клеток

Повреждение клеток очень часто проявляется в виде дисплазий, дистрофий, дегенерации, паранекроза, некробиоза и некроза.

1.10.1. Дисплазии, понятие, виды, патогенез, проявления

Дисплазии (от греч. dys – нарушение, расстройство, plaseo – образую) – нарушения дифференцировки и процесса развития клеток, тканей, органов или частей тела, проявляющиеся выраженным и длительным изменением их структуры, функций и жизнедеятельности в целом, в том числе продолжительности жизни.

Обычно это стойкие наследуемые изменения клетки, возникающие в результате повреждения тех или иных структур наследственного аппарата (генов, хромосом, генома) клетки, но могут быть и приобретенными в процессе онтогенеза, главным образом, внутриутробно (в эмбриональный и фетальный периоды), а также постнатально (в родовой, послеродовой и др. периоды онтогенеза).

Выделяют следующие основные виды дисплазий: 1) фиброзно-мышечная (характеризуется избыточным ростом клеток в стенках артерий, чаще почечных и сонных); 2) цервикальная или шейки матки (чаще возникает под влиянием папилломавируса человека); 3) эктодермальные (проявляются врожденным поражением волос, ногтей, зубов, потовых желез, изменением формы пальцев руки ног); 4) скелетные (характеризуются врожденными нарушениями строения костей и хрящевой ткани, приводящими к маленькому росту, развитию метафизарной хондродисплазии, ахондроплазии и др.).

В патогенезе дисплазии важное место занимают расстройства процессов дифференцировки клеток, определяющих их структурную, метаболическую и функциональную специализацию. Дисплазии возникают также в результате дисгормональных нарушений, гипоксии, интоксикации, инфекции, ионизирующего облучения, механических и химических травм.

К структурным проявлениям дисплазий относят изменение строения (числа, формы, величины и пигментации клеток) и внутриклеточных органелл, а также их мембран, в частности появление клеток большого размера, имеющих неправильную форму и диспропорциональное соотношение органелл (например, мегалобластов при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при патологии гемоглобина (появление HbS), огромных нейронов при туберозном склерозе коры головного мозга и т.д.).

Наличие клеточной дисплазии – одно из обязательных проявлений атипизма опухолевых клеток, а также различных признаков дистрофий.

1.10.2. Дистрофии, понятие, виды, патогенез, проявления

Дистрофии (от греч. *dys* – нарушение, расстройство, *trophe* – питаю) – изменения состава клеточно-тканевых структур, обусловленные нарушениями в них процессов метаболизма (обмена веществ) и ведущие к накоплению или уменьшению тех или иных веществ, либо к появлению соединений, которые в норме не встречаются.

В возникновении разных видов дистрофий важное значение имеют следующие механизмы: 1) *клеточная энзимопатия* (наследственная или приобретенная в пре- и постнатальный периоды онтогенеза), возникающая в результате избыточного, недостаточного либо извращенного синтеза того или иного метаболита и вызывающая состояние дисметаболизма; 2) *трансформация клеточного метаболизма* – химическое превращение одних веществ в другие; 3) *декомпозиция* – нарушения ультраструктуры (физико-химических свойств) мембран клеток, ядра и субклеточных структур, среди которых особое место занимает разрушение отдельных составных частей (например, белково-липидных комплексов) клеток; 4) *инфильтрация* – избыточное пассивное поступление веществ из межтканевой жидкости в клетку; 5) *эндоцитоз* – избыточная активная резорбция веществ в клетку; 6) *снижение поступления веществ из межтканевой жидкости или крови в клетку*; 7) *смешанный вариант*.

1.10.2.1. Классификация дистрофий

Выделяют следующие основные виды дистрофий.

По времени развития различают следующие дистрофии: 1) наследственные; 2) приобретенные в пренатальный период (врожденные); 3) приобретенные в различные сроки постнатального периода.

По распространенности дистрофические процессы бывают местными и общими, последние могут быть в объеме: 1) отдельных клеток; 2) клеточных групп (в рамках структурно-функциональных единиц органа); 3) ткани; 4) органа; 5) многих тканей, органов, одной или нескольких физиологических и функциональных систем орга-

низма.

По структурному уровню дистрофии выделяют: 1) молекулярный (биохимический уровень); 2) субклеточный (электронно-микроскопический уровень); 3) клеточный (светооптический уровень); 4) сочетанный.

По преобладанию морфологических изменений в паренхиме или мезенхиме дистрофии бывают: 1) паренхиматозные; 2) мезенхиматозные; 3) смешанные.

По преобладанию нарушений того или иного обмена веществ в паренхиме или мезенхиме различают следующие виды дистрофий:

- 1) паренхиматозные: протеинозы (белковые) – зернистая, вакуолярная (гидропическая), гиалиново-капельная, роговая и др.; липидозы (жировые); глицидозы (углеводные); минералозы (минеральные); калькулезы (литиазы) – образование камней.
- 2) мезенхимальные: протеинозы (гиалиноз – гомогенные белковые массы, содержащие гликопротеидгиалин; амилоидоз – белковые массы, содержащие специфический гликопротеидамилоид или параамилоид); липидозы; глицидозы.
- 3) смешанные: хромопротеидозы; нуклеопротеидозы; минералозы и др.

В качестве иллюстрации рассмотрим наиболее часто встречающиеся виды белковой паренхиматозной дистрофии.

Характеристика зернистой дистрофии

При *зернистой дистрофии* происходит увеличение размеров внутренних органов (сердца, печени, почек), они более бледные, малокровные, функция их незначительно снижена. Микроскопически выявляют увеличение клеточных элементов в размерах и появление в цитоплазме мелких белковых зерен (рис. 10).

Белковые зерна включают: 1) набухшие митохондрии; 2) мельчайшие вакуоли с белковой оболочкой, заполненные водой, электролитами и ферментами; 3) денатурированные цитоплазматические белки; 4) распавшиеся липопротеидные комплексы

Наиболее частые этиологические факторы: 1) инфекционные (возбудители дифтерии, скарлатины, тифа, пневмоний); 2) токсические (отравление грибами, змеиным ядом, мышьяком, фосфором); 3) биологические (паразиты, микробы, риккетсии, микоплазмы, вирусы)

сы); 4) местные расстройства кровообращения; 5) авитаминозы; 6) пищевое (полное, неполное, частичное) голодание.

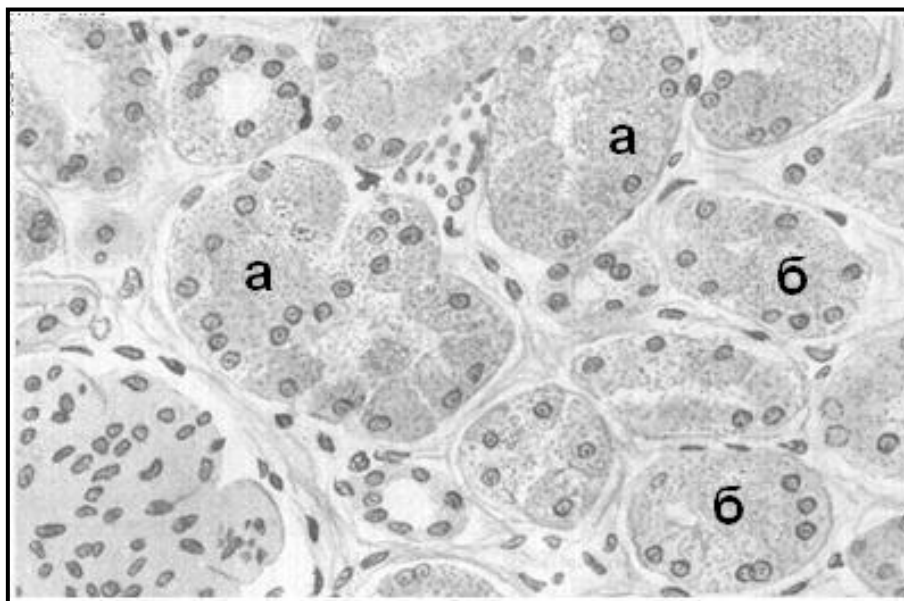


Рис. 10. Зернистая дистрофия эпителия почечных канальцев:
а – цитоплазма нефроцитов зерниста в результате скопления белковых гранул; б – просветы канальцев сужены

Основные *патогенетические* факторы: 1) нарушение белкового, водного и электролитного обменов; 2) повышение проницаемости клеточных и субклеточных мембран; 3) распад липопротеидных комплексов; 4) активация гидролитических ферментов и др.

При ранней ликвидации причинных факторов данный процесс обратим. Однако при длительном действии патогенных факторов на клетки и ткани дистрофия и расстройство их функций прогрессируют. Сначала развивается паранекроз, далее – некробиоз и некроз.

При ранней ликвидации причинных факторов данный процесс обратим. Однако при длительном действии патогенных факторов на клетки и ткани дистрофия и расстройство их функции прогрессируют. Сначала развивается паранекроз, далее – некробиоз и некроз.

Характеристика вакуольной дистрофии

При *вакуольной (гидропической) дистрофии* внешний вид органа (также, как и при зернистой дистрофии) изменен мало. Микроскопически характеризуется набуханием клеток и появлением в их цито-

плазме (реже в ядре) сначала мелких, потом более крупных вакуолей, наполненных цитоплазматической жидкостью (вода, белки, ферменты). По мере увеличения вакуоли сливаются друг с другом, образуя пузырьки с оттесненным на периферию ядром либо его лизисом или рексисом. Чаще этот процесс можно наблюдать в эпителии кожи, почечных канальцах, клетках печени, мышц, коры надпочечников, нервных структур (рис. 11).



Рис. 11. Вакуольная дистрофия клеток канальцев почек

Наиболее частыми *этиологическими факторами вакуольной дистрофии* являются: 1) термические факторы; 2) возбудители натуральной оспы (эпидермис кожи); 3) возбудители бешенства (нервные клетки); 4) возбудители других инфекций (клетки различных тканей); 5) голодание, особенно белковое, приводящее к кахексии; 6) интоксикации; 7) авитаминозы и др.

Основные патогенетические факторы: 1) нарушение белкового, водного, и электролитного обменов; 2) повышение проницаемости клеточных и субклеточных мембран; 3) распад липопротеидных комплексов; 4) активация гидролитических ферментов и др.

При ликвидации причинных факторов процесс может быть обратимым. Однако в далеко зашедших случаях функция органа резко снижается.

Характеристика гиалиново-капельной дистрофии

При *гиалиново-капельной дистрофии* внешний вид органов (почек, печени, миокарда) изменен мало. Микроскопически характеризу-

ется наличием в цитоплазме крупных гиалиново-подобных белковых капель, сливающихся между собой, и развитием деструкции ультраструктуры клеток (рис. 12).

Наиболее частыми этиологическими факторами являются: 1) инфекционные (бактерии, вирусы); 2) токсические; 3) другие разнообразные и длительно действующие патогенные факторы.

Основными патогенетическими факторами считаются: 1) глубокая денатурация белков цитоплазмы; 2) инфильтрация тела клетки грубодисперсными белками; 3) разрушение ультраструктур клеток и др.

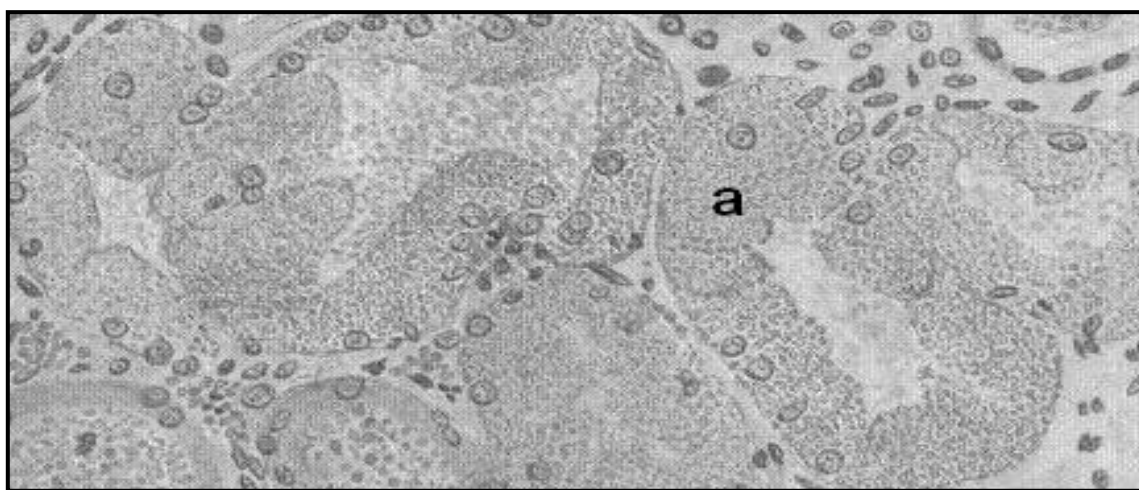


Рис. 12. Гиалиново-капельная дистрофия эпителия проксимальных канальцев почек: а – скопление белковых тел)

Функция органа резко нарушена, процесс необратим.

Длительно протекающие процессы дисплазии и дистрофии могут привести к развитию дегенерации клеточно – тканевых структур.

Исходы дистрофий

Дистрофический процесс может быть обратимым (переход в паранекроз) и необратимым (переход в некробиоз или некроз).

Паранекроз – состояние клеток и тканей, приближающееся к некробиозу, развивающееся вследствие дистрофических изменений и являющееся обратимым. Характеризуется помутнением цитоплазмы, возникновением грубодисперсных осадков, повышением вязкости коллоидов, уменьшением дисперсности, усилением сорбционных

свойств и изменением электролитного состава цитоплазмы и ядра, а также вакуолизацией клетки, повышением проницаемости цитоплазматической мембраны для различных веществ, в том числе, для красителей.

Некробиоз – состояние тканей (клеток), предшествующее некрозу и развивающееся вследствие необратимых дистрофических процессов. Длительность некробиоза зависит от характера повреждающих факторов, вида и состояния повреждаемых тканей.

1.10.3. Дегенерация

Дегенерация (от лат. *degeneratio* – перерождение, вырождение) – термин, имеющий двойное значение в патологии: 1) *в широком смысле* им обозначают наследственно обусловленное патологическое отклонение от нормы клеточно – тканевых структур, которое нарастает из поколения в поколение и приводит к гибели индивида; 2) *в узком (специальном) смысле* им обозначают приобретенное в течение индивидуальной жизни организма изменение структуры и обмена веществ клеток (и их основных частей, например, ядер) и / или межклеточного вещества, возникающее под влиянием патогенных факторов (инфекционных, токсических, химических, физических, механических) и приводящее к ослаблению или извращению функций и развитию некробиотических и даже некротических изменений в этих структурах.

Дегенерация клеток и межклеточного вещества проявляется: 1) избыточным накоплением каких – либо нормальных составных частей; 2) появлением веществ, хотя и встречающихся в организме, но не свойственных данной клеточно – тканевой структуре; 3) появлением в ткани совершенно чуждых нормальному организму веществ, которые могут образоваться в результате либо нарушенного обмена, либо быть привнесены извне; 4) изменением в клеточно – тканевых структурах дисперсности различных коллоидов (переход золя в гель); 5) нарушением условий растворимости в клеточно – тканевых структурах той или иной субстанции, ведущим к ее выпадению (исчезновению).

1.10.4. Особенности действия лекарственных средств в поврежденных клеточно-тканевых структурах

Среди основных особенностей действия лекарственных средств выделяют:

1) расстройства поглощения лекарственных средств; 2) изменение поступления, распределения, превращения (метаболизма), утилизации и выведения (фармакокинетики) лекарств; 3) изменение эффекта действия (фармакодинамики) лекарств; 4) формирование различных форм лекарственной непереносимости; 5) развитие толерантности (невосприимчивости) к лекарственным средствам.

1.10.5. Принципы повышения устойчивости клеток к действию повреждающих факторов и стимуляции восстановительных процессов в поврежденных клетках

Среди них с целью частичной или полной нормализации метаболических, структурных и функциональных расстройств поврежденных клеток выделяют следующие лечебно-профилактические воздействия:

- 1) устранение или ослабление действия патогенного фактора и неблагоприятных условий, сопутствующих его повреждающему действию;
- 2) активизация адаптивных возможностей и резистентности клеток и межклеточных структур к действию повреждающих факторов (экзо- и эндогенного происхождения);
- 3) использование адаптогенов (растительного, животного и синтетического происхождения);
- 4) использование средств, снижающих функциональную активность клеток и интенсивность метаболических процессов, а также повышающих их резистентность;
- 5) нормализация нарушенных микроциркуляций, состояния микросреды и микроокружения клеток;
- 6) восстановление клеточных выделительных процессов;
- 7) нормализация нейрогуморальной регуляции деятельности клеток и межклеточных структур;
- 8) мембраностабилизирующие воздействия (стабилизация структуры, метаболизма и функций мембран клеток);

- 9) восстановление поврежденных ферментных систем клеток и межклеточных структур;
- 10) устранение нарушений и активизация образования, транспорта и утилизации энергии в клетках;
- 11) устранение нарушений и активизация пластического обмена;
- 12) коррекция внутри- и внеклеточного водного и ионного дисбаланса;
- 13) стимуляция репаративных процессов в поврежденных клеточных структурах.

2. ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

Гибель клетки может быть в виде некроза и апоптоза.

2.1. Некроз, его виды и характеристика

Некроз – омертвление клеточно-тканевых структур части тела, наступающее при жизни целостного организма и обусловленное действием различных повреждающих факторов. Некроз необходимо отличать от физиологического отмирания (умирания) клеток, наступающего вследствие их естественного, наследственно обусловленного, запрограммированного старения и изнашивания (апоптоз). В условиях действия на организм повреждающих факторов происходит ускорение апоптоза и замедление восстановительных процессов в погибающих клетках.

Различают два основных вида некроза: сухой и влажный.

Сухой (коагуляционный) некроз характеризуется отсутствием или резким уменьшением кровоснабжения тканей и количества содержащейся в них влаги (рис. 13).

Влажный (колликвационный) некроз сопровождается увеличением кровоснабжения тканей и количества содержащейся в них влаги.

Разновидность некроза – гангрена (омертвление частей живого тела, имеющих непосредственное соприкосновение с внешней средой, что во многом определяет исход некроза). Развитие гангрены чаще происходит в дистальных частях конечностей, выступающих частях головы, матке.

Различают сухую и влажную гангрену.

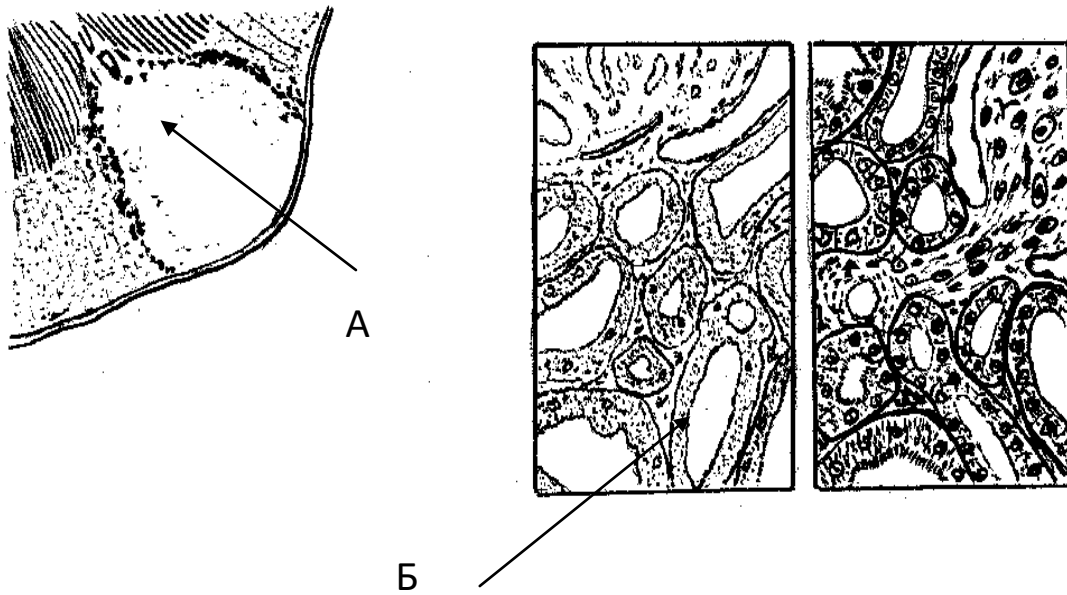


Рис. 13. Коагуляционный некроз: А – повреждённый участок набухает, твердеет и бледнеет, признаки нормальной ткани утрачены; Б – мёртвые клетки сохраняют нечёткие очертания

При сухой гангрене мертвые ткани высыхают (мумифицированы), они отграничены от здоровых тканей. *При влажной гангрене* в результате гнилостного (микробного) распада омертвевшие ткани увлажняются, гниют, что приводит к общей интоксикации и малой склонности к отграничению от здоровых тканей (рис. 14).

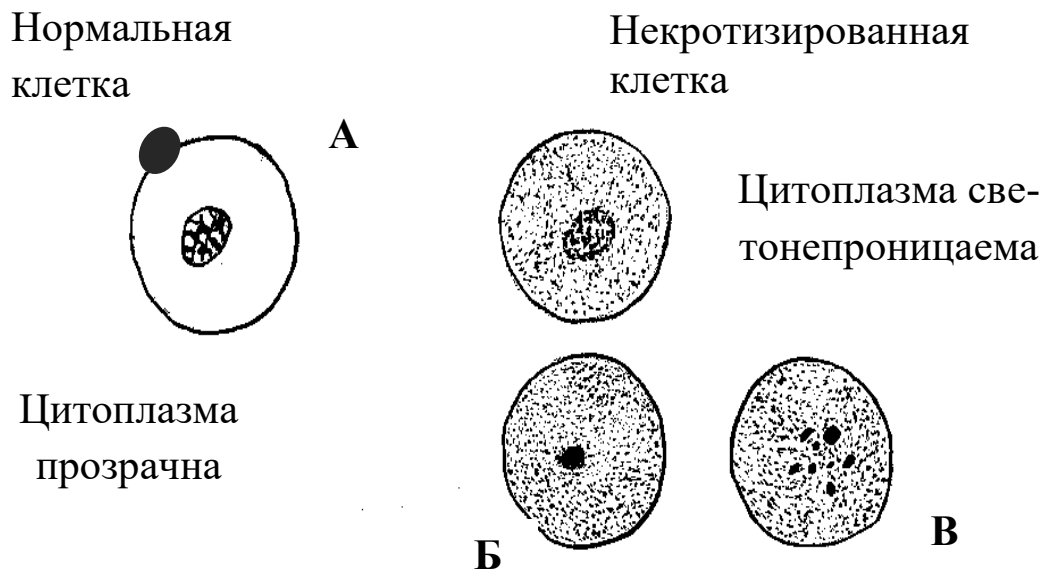


Рис. 14. Морфологические признаки некроза ядер клеток:
А – кариолизис, Б – кариопикноз, В – кариорексис

Морфологические признаки некроза появляются не сразу, а спустя некоторое время, в связи с развитием в омертвевших тканях аутолитических процессов. Скорость их развития зависит от характера повреждающего фактора и вида поврежденных тканей. Признаки некроза быстрее обнаруживают в тканях центральной нервной системы, семенниках, покровном эпителии, эпителии паренхиматозных органов, позже – в мышцах, волокнистой соединительной ткани, жировой клетчатке, а еще позже – в костях. В очагах некроза циркуляторного происхождения эти признаки выявляют позже, чем в очагах травматического некроза.

Ранним, главным или основным признаком некроза тканей считают изменение (уменьшение, исчезновение) ядер, в первую очередь их нуклеотидов.

Изменения ядра (рис. 14) могут быть в виде: 1) кариолизиса (обесцвечивание и растворение ядра); 2) кариопикноза (уменьшение, уплотнение, сморщивание ядра); 3) кариорексиса (фрагментация ядра, разрыв на мелкие глыбки, вплоть до пылевидной зернистости).

Изменения со стороны цитоплазмы наступают позже, они могут быть в виде: 1) плазмолиза (вакуолизация и разжижение); 2) плазмокоагуляции (уплотнение); 3) плазморексиса (распад цитоплазмы на глыбки и др.).

Значение некроза тканей для организма огромно. С одной стороны, происходит полное нарушение функции омертвевших тканей. С другой стороны, омертвевшие ткани могут быть причиной повреждения других тканей, происходящего за счет увеличения продуктов их распада, образования ФАВ, тканевых гормонов, метаболитов.

Исходы некроза бывают различными, что зависит от вида и объема повреждения, а также от вида ткани. В частности возможно: 1) замещение здоровыми клетками (тканями) в результате их эффективной пролиферации (репаративной регенерации); 2) демаркационное воспаление (на границе со здоровыми тканями); 3) организация (разрастание соединительной ткани и замещение некротизированных структур в виде рубца); 4) гнойное расплавление (с образованием гнойничка – пустулы, гнойника – абсцесса, гнойного воспаления клетчатки – флегмоны); 5) секвестрация (отделение) очага некроза от окружающих неповрежденных тканей; 6) инкапсуляция (образование плотной капсулы вокруг омертвевших тканей); 7) обызвествление или петрификация (пропитывание некротизированных структур фос-

форно-кальциевыми солями); 8) реканализация (прорастание омертвевших тканей вновь образованными микрососудами).

Современным методом диагностики и прогноза различных, в том числе, деструктивных, заболеваний, а также контроля за эффективностью их лечения является *биопсия органов*, т.е. прижизненное взятие поврежденных и живых кусочков ткани на гистологический анализ.

2.2. Апоптоз и его роль в патологии

Понятие «апоптоз» было обстоятельно сформулировано *Вилли* только в 1980 г. Данное понятие было связано с деградацией хроматина, катализируемой эндонуклеазами. Биохимически активный характер апоптоза подтвержден в лаборатории этого автора в 1984 г., где была показана значимость макромолекулярного синтеза для реализации процесса апоптоза. В 1987 г. Вилли сформулировал четыре основных элемента апоптоза: 1) уменьшение объема апоптотирующей клетки; 2) конденсация и фрагментация хроматина на ранних стадиях апоптоза с формированием, так называемых, апоптотических телец; 3) изменение мембраны апоптотирующей клетки, приводящее к распознаванию ее фагоцитами; 4) сопряженность апоптоза с активным белковым синтезом.

Возникшее с конца 1980-х годов большое внимание к апоптозу стало в последние годы XX века и первые годы XXI века всеобщим, особенно в связи с тем, что появились методические возможности регистрации различных проявлений апоптоза и анализа его молекулярных механизмов. Изучение апоптоза оказалось очень продуктивным для понимания ряда жизненно важных явлений и процессов, включая индивидуальное развитие организма, иммунный гомеостаз и онкогенез. В связи с развитием учения об апоптозе возникла необходимость пересмотра концептуальных основ не только физиологии, но и патологии. Вместо прежних представлений о гибели клеток многоклеточного организма как отрицательном биологическом явлении, идентифицируемом с некрозом, сформировался новый взгляд, согласно которому гибель части клеток в пределах организма является закономерным и необходимым гомеостатическим процессом, обусловленным апоптозом. Само существование многоклеточного организма подразумевает баланс жизни и смерти на уровне составляющих его клеточных популяций. В нормальных условиях в процессе жизни

многоклеточного организма отмечаются два взаимо-уравновешенных процесса: гибель и пролиферация клеток, что обеспечивает сохранение постоянства клеточного состава данного организма.

2.2.1. Определение понятия «апоптоз»

Апоптоз, или запрограммированная (контролируемая) клеточная гибель, представляет собой активную форму гибели клетки многоклеточного организма, являющуюся результатом реализации ее генетической программы в ответ на внешние и / или внутренние сигналы и требующую затрат энергии и синтеза макромолекул de novo. Морфологически апоптоз проявляется в уменьшении размера клетки, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении плазматической и других мембран клетки без выхода содержимого последней в окружающую (внеклеточную) среду.

2.2.2. Роль апоптоза в жизни здорового организма

В многоклеточном организме апоптоз является повсеместно и постоянно происходящим процессом.

Апоптоз играет ключевую роль в эмбриональном развитии, процессе метаморфоза, нормальном обновлении тканей. Благодаря апоптозу обеспечивается возрастная инволюция тимуса, половых желез, гепатоцитов, нейронов, костей, некоторых иммунных процессов и т.д. В частности, с помощью апоптоза из организма удаляются нежелательные или потенциально опасные клетки, например, аутореактивные Т-лимфоциты, инфицированные вирусами клетки, опухолевые клетки и т.д. Цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры (НК) осуществляют элиминацию аллогенных и злокачественно трансформированных клеток путем индукции в них апоптоза. Апоптоз может нести ответственность и за ослабление или прекращение иммунных реакций.

Доказана роль апоптоза в развитии старения. Нарушение процесса физиологической клеточной гибели может привести к развитию патологических состояний и заболеваний, проявлениями которых могут быть как дегенеративные, так и пролиферативные изменения. В частности, активация апоптоза является одним из патогенетических звеньев СПИДа, нейродегенеративных и миелодиспластических про-

цессов, ишемических поражений тканей и органов. Ингибирование апоптоза лежит в основе развития опухолей, ряда аутоиммунных и вирусных заболеваний. В последние годы выявлена роль апоптоза как патогенетического фактора в развитии атеросклероза, инфаркта миокарда, травм, ишемии / реперфузии и др. Изучение роли апоптоза в развитии различных видов патологии может дать возможность его направленной коррекции и повысить тем самым эффективность лечения многих заболеваний.

Тонкий, строго контролируемый баланс процессов апоптоза, пролиферации, дифференцировки и стабильного функционирования клеток (адгезии, передвижения и т.д.) рассматривается не только как ведущий механизм клеточного гомеостаза на уровне целостного многоклеточного организма, но и как главное условие его нормальной жизни. Показано, что роль апоптоза в популяциях неделящихся или слабо делящихся клеток минимальна или незначительна. В то же время в популяциях интенсивно делящихся клеток роль апоптоза огромна в силу того, что процесс апоптоза уравнивает процессы пролиферации и дифференцировки клеток и поддерживает необходимую численность клеточной популяции.

Принято считать, что интенсивность апоптоза наиболее высока в период эмбриогенеза. В последующие периоды онтогенеза она снижается и достигает минимума в старости, сохраняясь лишь в тканях с интенсивно делящимися клетками (гемопоэтическая ткань костного мозга, ворсинки слизистой тонкого кишечника и др.). Чем плотнее контакты между клетками и с межклеточным матриксом, тем слабее выражен их апоптоз, и наоборот. Установлено, что в обеспечении межклеточных контактов важная роль принадлежит мембранным ФАВ – интегринам. Среди ФАВ, защищающих клетки от апоптоза, следует назвать такие цитокины, как фактор роста фибробластов, коллаген II, фактор роста нервов, эритропоэтин, ИЛ-10, ИЛ-7 и многие другие, обеспечивающие жизненную активность соответственно фибробластов, хондроцитов, нейронов, эритроидных клеток, клеток миелоидного ряда, клеток лимфоидного ряда и пр. К цитокинам, способствующим развитию апоптоза, относятся фактор некроза опухолей α -ФНО (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF β), хемокин MIP-1, ИФН-7 и др.

Роль апоптоза в жизни здорового организма заключается в следующем: 1) поддержание численности клеточной популяции на необ-

ходимом для организма уровне; 2) определение формы и размеров организма и его составных частей; 3) обеспечение правильного, адекватного потребностям организма соотношения численности, размеров и формы клеток различных типов; 4) адекватное изменение числа клеток под влиянием различных как экзогенных, так и эндогенных сигналов; 5) обеспечение селекции разновидностей клеток внутри популяции, в том числе в удалении из нее генетически дефектных клеток.

2.2.3. Основные типы гибели клеток и их отличия

Гибель клеток реализуется в виде либо некроза, либо апоптоза.

Некроз – патологический процесс, возникающий в результате воздействия на организм патогенного агента. Некроз клетки – результат прямого цитотоксического воздействия на нее внешних повреждающих факторов и, как правило, сопровождается развитием воспаления.

Апоптоз в нормальных условиях является физиологическим процессом, в основе которого лежит генетически запрограммированная в геноме гибель клетки.

Таким образом, *некроз* следует рассматривать как патологическую форму клеточной гибели, развивающуюся в результате острого клеточного повреждения, быстро приводящего к лизису клетки.

Апоптоз – естественная, «физиологическая» форма гибели клетки, представляющая собой активный и строго контролируемый процесс ее самоуничтожения. Между апоптозом и некрозом имеется ряд существенных различий. Апоптоз подвергается фармакологической коррекции, т.е. его можно корригировать. При некрозе фармакологическая коррекция неэффективна.

Последовательность морфологических изменений клетки при апоптозе и некрозе, согласно данным Хармон и др. (1990), М.А. Пальцева и др. (2003), представлена на рис. 15.

Апоптоз – довольно быстро протекающий процесс, занимающий обычно в культуре тканей несколько минут, а в организме – несколько часов.

Самый ранний признак апоптоза, выявляемый на электронномикроскопическом уровне, – резко очерченные уплотнения ядерного хроматина в виде гомогенной массы, а также некоторая конденсация

(уплотнение) цитоплазмы. Затем ядро, молекулы ДНК и цитоплазма распадаются на фрагменты, причем цитоплазматические фрагменты разделяются цитоплазматической мембраной. Один из главных отличительных признаков апоптоза – сохранность мембраны, а также фрагментов цитоплазмы, ядра и ДНК.

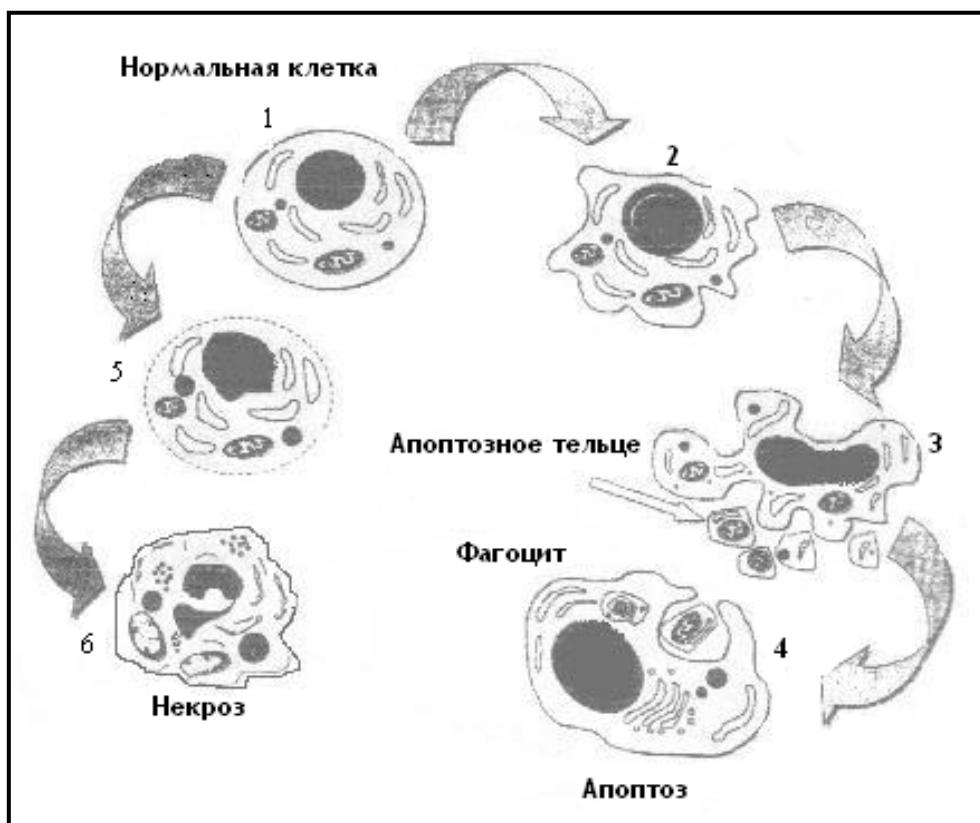


Рис. 15. Последовательность ультраструктурных изменений при некрозе (слева) и апоптозе (справа): 1 – исходно интактная клетка; 2 – уплотнение и сегрегация хроматина в ядре; 3 – распад ядра на фрагменты и образование апоптотических телец; 4 – фагоцитоз апоптотических телец соседней клеткой; 5 – ранняя стадия некроза, включающая конденсацию хроматина в нерезко очерченные массы и деградацию цитоплазматических структур; 6 – разрушение мембран и дезинтеграция клетки

Сохранение целостности цитоплазматической мембраны апоптотических телец позволяет, в отличие от некроза, избежать попадания содержимого клетки (лизосомальных гидролаз и других белков, цитокинов, ионов калия, кальция) в межклеточное пространство и дает возможность макроорганизму сохранить толерантность к данному

процессу. Это обстоятельство особенно важно, если учесть, что в течение жизни в макроорганизме отмирает путем апоптоза астрономическое количество клеток (только масса кроветворных клеток составляет около 5 т).

В результате апоптоза клетка превращается в совокупность окруженных плазматической мембраной апоптотических тельц, в которых плотно упакованные органеллы могут выглядеть интактными. В одних апоптотических тельцах ядерные компоненты отсутствуют, а в других – присутствуют (хроматин в них всегда очень плотный, резко очерчен и сконденсирован у ядерной мембраны). Апоптотические тельца быстро фагоцитируются окружающими соседними клетками (где они утилизируются с помощью лизосом). Эти клетки довольно быстро сближаются, при этом изменений цитоархитектоники тканей не происходит. Некоторые апоптотические тельца (например, в поверхностном эпителии) слущиваются. При апоптозе полностью отсутствуют признаки воспаления.

Ультраструктурные проявления некроза значительно отличаются от характерной для апоптоза картины и проявляются сморщиванием органелл и дезинтеграцией цитоплазмы. Хотя хроматин в некротизирующихся клетках, как и при апоптозе, конденсируется у ядерной мембраны, его компактные массы менее однородны и менее четко очерчены по краям ядра. При некрозе всегда, в отличие от апоптоза, *происходит разрушение клеточных и внутриклеточных мембран.* Повреждение мембран лизосом всегда приводит к высвобождению лизосомальных гидролаз и последующему распаду клетки. *На более поздней стадии некроза хроматин из ядра исчезает в результате кардиолиза.* Некроз обычно сопровождается развитием воспаления (чаще экссудативного).

При некрозе, в отличие от апоптоза, восстановления цитоархитектоники поврежденной ткани не происходит (оно невозможно).

Основные отличия апоптоза и некроза представлены в табл. 5.

Важно подчеркнуть, что на ранней стадии некроза, возникающие изменения в виде нарушения ионно-обменной функции мембранных каналов и уменьшения содержания в клетке макроэргов потенциально обратимы. При нарастании этих изменений в клетке развиваются необратимые процессы.

Таблица 5

**Основные морфологические и биохимические отличия
апоптоза и некроза**

ПОКАЗАТЕЛИ	АПОПТОЗ	НЕКРОЗ
<i>МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ</i>		
Цитоплазма	Конденсация, фрагментация	Лизис
Мембрана	Долго сохраняется	Рано разрушается
Ядро	Хроматин конденсирован, чётко очерчен	Пикноз
Образование апоптозных телец	Всегда имеет место	Отсутствует
Аутофагия	Отсутствует	Отсутствует
Фагоцитоз апоптозных телец	Длится от нескольких минут до одного часа	Отсутствует
Возможность блокады клеточной смерти	Иногда актиномицином D1, блокаторами кальциевых каналов, специфическими ингибиторами	Не блокируется
<i>БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ</i>		
Первичные проявления изменения ферментов	Активация эндонуклеаз	Активация лизосомальных гидролаз
Биохимические изменения в ядре	Разрывы ДНК между нуклеосомами	Диффузная деградация
Биохимические изменения в цитоплазме	Количество лизосомальных ферментов не увеличивается	Разрушение лизосом, прекращение процессов белкового синтеза

Этиологические факторы	Генетические, трофические гормоны или трофические стимулы	Биологические, химические и физические повреждающие факторы
Наиболее типичная локализация проявлений у высших позвоночных	Тимоциты, лимфоциты после воздействия глюко-кортикоидов, предстательная железа после кастрации	Печень и другие органы под воздействием органо-тропных (в частности, гепатотроп-
Воспалительный процесс	Отсутствует	Присутствует

2.2.4. Основные типы проявлений апоптоза

Смерть клетки в процессе эмбриогенеза позвоночных

Несмотря на то, что апоптоз отвечает за реализацию многих морфогенетических процессов в динамике эмбриогенеза, гибель клетки в раннем онтогенезе не является жестко детерминированной. Чтобы погибнуть, клетки должны заблаговременно получить сигнал к включению генетической программы апоптоза.

Смерть клеток в интактных тканях взрослых особей

Апоптоз характерен как для медленно пролиферирующих клеточных популяций (гепатоцитов, клеток эпителия коры надпочечников), так и для быстро пролиферирующих (клеток кишечного эпителия, сперматогониев в период дифференцировки). В первом случае апоптоз уравнивает процессы митоза, а во втором – большая часть митозов компенсируется не только апоптозом, но и в результате потери клеток за счет миграции. Гомеостатическая регуляция нормального количества и объема клеток осуществляется циклической продукцией факторов роста, стимулирующих митоз, и эндогенных «факторов смерти», индуцирующих апоптоз.

Доказано, что вследствие апоптоза разрушаются лимфоциты тимуса и других тканей, выполняющие определенные функции иммунной системы; мегакариоциты, распадающиеся на кровяные пластин-

ки; стареющие гранулоциты, особенно нейтрофильные лейкоциты; желтое тело яичника, семенники и другие клетки, структуры которых подвергаются инволютивным процессам в динамике их старения, также разрушаются путем апоптоза.

Смерть клеток в процессе патологической атрофии и гиперплазии

Апоптоз лежит в основе развития патологической атрофии, особенно в эндокринно зависимых тканях. Например, благодаря апоптозу, после кастрации атрофируется предстательная железа. Кора надпочечников атрофируется после супрессии секреции АКТГ с помощью глюкокортикоидов. Патологическое разрастание тканей (за счет их гиперплазии) вызывается путем стимуляции митозов и торможения апоптоза. Возвращение же этих тканей к нормальному объему происходит путем стимуляции апоптоза.

Альтруистический суицид клеток

Смерть клеток-мутантов и клеток, пораженных вирусом, может играть биологически полезную роль в их элиминации из организма. Выживание же этих клеток – вредно для организма в целом. Проникающая радиация вызывает апоптоз в популяции пролиферирующих клеток эпителия крипт кишечника, а не в пролиферирующих клетках лимфоидных органов, где лимфоциты, мутировавшие после облучения, могут стать причиной различных аутоиммунных заболеваний. Апоптоз стимулируется препаратами, применяемыми для химиотерапии опухолевых заболеваний. Уничтожение пораженных вирусами клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей, в то время как благодаря некрозу гибнет огромное число клеточно-тканевых структур.

Клеточная смерть, вызванная минимальным повреждением

При слабом повреждающем воздействии на клетки активируется апоптоз, благодаря которому частично измененные клетки выбраковываются из популяции. При сильном повреждающем воздействии развивается некроз. Так, нагревание клеток в культуре тканей до температуры +43–44 С в течение 30 мин вызывает апоптоз отдельных

клеток, а гипертермия клеток, достигающая +46–47 °С, приводит к массивному их некрозу.

Апоптоз, как видно из табл. 1, идентифицируется не только морфологически, но и биохимически (причем биохимическая идентификация апоптоза хорошо изучена *in vitro* и плохо *in vivo*). Доказано, что в основе апоптоза лежат как изменения ионного состава цитоплазмы клетки, приводящие к уменьшению содержания в ней внутриклеточных ионов кальция, так и снижение содержания макроэргических фосфорных соединений.

2.2.5. Генетический контроль физиологической гибели клеток

Роль генов в регуляции апоптоза, как и других физиологических процессов в клетке – пролиферации и дифференцировки, считают общепризнанной. В реализации (как запуске, так и модуляции) естественной клеточной гибели доказана роль генотипа, определяющего с участием различных генов последовательность биохимических и морфологических событий апоптоза (поглощения фагоцитами апоптотических телец, пикноз ядра, разделение ядра на фрагменты, повреждение ДНК и др.).

Индукция и осуществление различных этапов апоптоза клеток различных тканей и органов контролируется набором генов, которые обуславливают выбор апоптотического пути, реализацию или ингибирование апоптоза, а также расщепление погибших клеток и их фагоцитоз.

Доказано, что в модуляции апоптоза клеток принимают участие изменения активности следующих генов: p53, ras, Fas / APO-1, c-mys, c-jun, c-fos, nur-77, bax, bcl-2.

В развитии апоптоза, наряду с внутренней (генетической информацией), немаловажное значение придают влиянию на организм (его клеточные и субклеточные структуры) внешней информации в виде наличия или отсутствия, во-первых, растворимых сигнальных молекул, во-вторых, взаимодействия с другими клетками, в-третьих, взаимодействия с определенными субстратами.

2.2.6. Пусковые и внутриклеточные механизмы апоптоза

В развитии апоптоза выделяют три стадии: индукторную, эф-

фекторную и стадию деградации. Две последние стадии едины для всех разновидностей апоптоза. Первая стадия отличается большим разнообразием и существенно зависит от типа клеток и сигналов (индукторных факторов).

Показано, что в одних случаях генетическая программа гибели клетки включается внешними факторами, а в других случаях эта программа реализуется при отсутствии соответствующих внешних факторов (табл. 6).

Таблица 6

Разновидности сигналов, приводящих к индукции апоптоза

Происхождение сигнала	Природа сигнала	Примеры
Внеклеточные сигналы	Антиген Гормон Цитокин (FasL)	Негативная селекция тимоцитов Действие глюкокортикоидов Fas-зависимый апоптоз Цитолиз, вызванный ФНО α
Внутриклеточные сигналы	Повреждение хромосом. Другие изменения хроматина	Радиационная гибель лимфоцитов в интерфазе Действие топоизомераз
Дефицит факторов	Дефицит ростовых факторов Дефицит антигенов Дефицит корцептора	Гибель кроветворных клеток Гибель активированных Т-клеток в отсутствии ИЛ-2 Гибель В-клеток в зародышевых центрах Апоптоз при активации Т-клеток в отсутствии сигнала с рецептора CD28

Наиболее полно изучены условия экзогенной индукции (внешними воздействиями) апоптоза Т-лимфоцитов, особенно кортикальных тимоцитов. Классические индукторы апоптоза тимоцитов – глю-

кортикоиды. Последние после проникновения в клетку проявляют свое действие через рецепторы, локализующиеся в ядре. Одни тимоциты гибнут под действием глюкокортикоидов, а другие – нет (являются гормонорезистентными). Сигнал, поступающий в Т-лимфоциты через рецептор для антигена, в норме может либо приводить к активации пролиферации клеток, либо вызывать их апоптоз (обозначаемый как активационный).

В качестве сигналов апоптоза могут служить: 1) отсутствие костимуляции через мембранные молекулы CD28, CD40 и др.; 2) отсутствие ростовых факторов, прежде всего ИЛ-2; 3) предварительное перекрестное сшивание молекул CD4; 4) мембранные молекулы лимфоцитов CD2; 5) молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I; 6) β_1 - и β_2 -интегрины; 7) ФНО α и т.д.

Сигнал к развитию апоптоза подается через рецептор цитокина ФНО α , который имеет цитоплазматический домен гибели, передающий летальный сигнал внутрь клетки. Некоторые цитокины, например, ИЛ-2 и ИФ- γ , в зависимости от ситуации могут либо индуцировать, либо предотвращать развитие апоптоза. Такая амбивалентность эффектов свойственна и ряду других факторов: ингибиторам синтеза белка, активаторам и ингибиторам активности протеинкиназ и т.д.

Существуют также рецепторы, для которых передача сигнала к развитию апоптоза является основной их функцией. Это Fas-рецептор (APO-1, CD95) и белки группы DR (Death receptors – «рецепторы смерти»): DR3 (APO-3), DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2).

В процессе передачи внутриклеточного сигнала, приводящего к развитию апоптоза, существуют две фазы (рис. 16).

Первая, более ранняя, фаза может быть различной (она весьма вариабельна), ее характер зависит от вида сигнала – пусковых механизмов (FasL, Fas, TNF, TNFR1 и т.д.).

Следующая, вторая, фаза универсальна для всех разновидностей апоптоза.

В случае Fas-зависимого апоптоза связывание Fas-лиганда (FasL) с тримерным Fas-рецептором приводит к конформационным изменениям в цитоплазматическом домене смерти рецептора Fas. Это создает возможность его связывания с аналогичным доменом адапторной молекулы FADD (Fas-associated death domain), а затем – с таким же доменом белка RIP (receptor interacting protein).

Аналогичные события происходят при действии TNF (ФНО α) через рецептор TNFR1.

Только в этом случае с рецептором взаимодействует адапторный белок TRADD (TNFR-associated death domain), который передает сигнал апоптоза через другие белки (FADD и RIP).

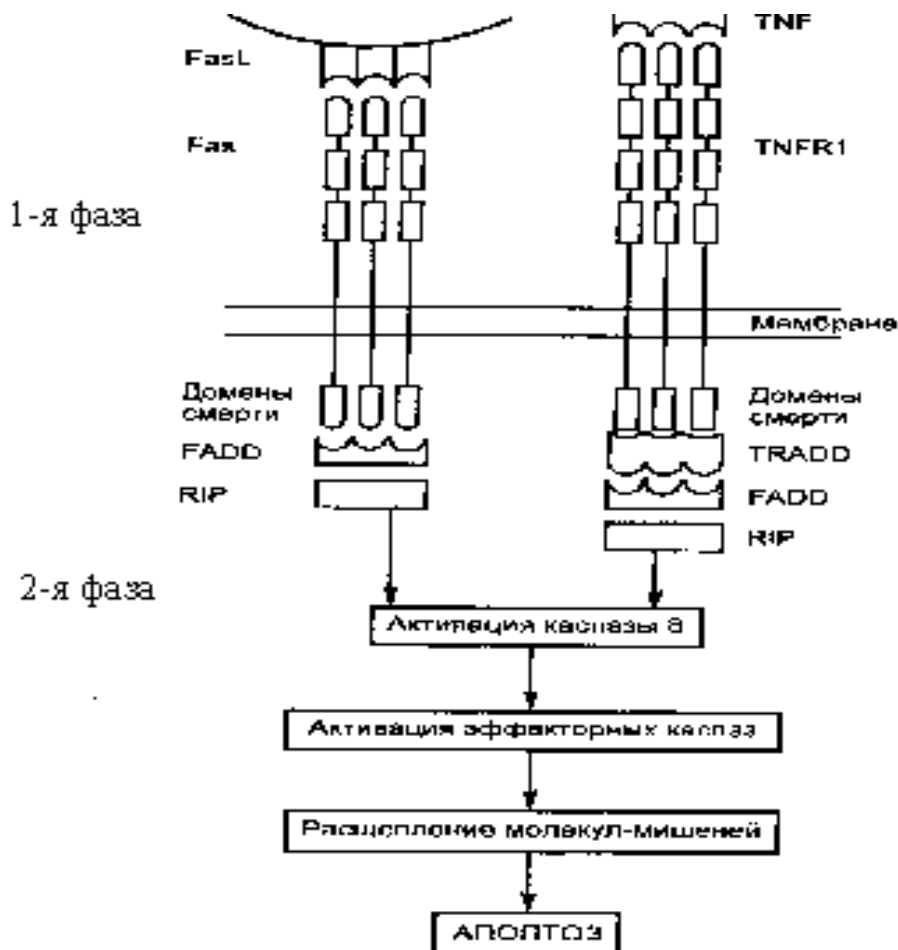


Рис. 16. Молекулярные взаимодействия при индукции апоптоза через Fas и TNF-рецепторы: FasL и TNF – индукторы апоптоза; TNFR1 и Fas – рецепторы сигналов апоптоза; TRADD, FADD, RIP – белки, передающие сигнал апоптоза

Образующийся DISC-комплекс (death-inducing signaling complex) активирует фермент – каспазу 8, которая относится к эффекторным каспазам, вызывающим расщепление молекул-мишеней и развитие апоптоза.

Выделяют и многие другие сигналы, ответственные за развитие апоптоза (протеинкиназы, протеинфосфатазы, онкосупрессоры p53 и p21, транскрипционные факторы c-mys, c-jun, c-fos, nur-77 и т.д.).

Выявлена множественность пусковых воздействий и механизмов и единство конечных механизмов реализации апоптоза. В частности, доказано, что апоптоз может быть индуцирован многими внутриклеточными регуляторными факторами (LCK, ZAP-70, Ca^{2+} , кальциневрин, NFAT, TRADD, FADD, RIP и др.), изменяющими активность каспаз цитоплазмы. Последние через влияние на свои ядерные мишени активируют эндонуклеазы, приводящие к деградации ДНК, и, таким образом, ответственны за универсальный этап индукции апоптоза.

2.2.7. Роль макрофагов в распознавании и удалении апоптотирующих клеток

Различные апоптотирующие клетки, в том числе апоптотирующие гранулоциты и лимфоциты, быстро распознаются и поглощаются макрофагами. Выделяют три основных механизма распознавания и удаления клеток, подвергающихся апоптозу.

Во-первых, макрофаги с помощью лектинов адгезируют различные клетки, вступающие на путь апоптоза. Это происходит в результате специфической перестройки углеводных компонентов мембран апоптотирующих клеток с потерей терминальных сиаловых кислот мембранными гликопротеидами, что приводит к экспрессии сахаров и снижению общего отрицательного потенциала наружной поверхности мембраны.

Во-вторых, распознавание апоптотирующих клеток осуществляется с помощью макрофагального $\alpha_4\beta_3$ -интегринового рецептора, а также синтезируемого и секретируемого в микроокружение макрофагами тромбоспондина, выполняющего роль молекулярной «скрепки» между апоптотирующей клеткой и макрофагом.

В-третьих, в распознавании апоптотирующих клеток участвует макрофагальный фосфатидилсериновый рецептор. Уже на ранних этапах программированной гибели в апоптотирующей клетке происходит инверсия мембранных фосфолипидов. Нейтральные фосфолипиды с наружного слоя перемещаются на внутренний, а отрицательно заряженные фосфолипиды с внутреннего слоя мембраны перемещаются на наружный слой. В результате перемещения фосфатидилсерина наружу он распознается специфическим макрофагальным фосфатидилсериновым рецептором.

2.3. Роль апоптоза в развитии патологии

За последнее десятилетие число опубликованных работ по проблеме апоптоза увеличилось более чем в 10 раз. Особенно возросло число исследований, посвященных роли апоптоза в развитии многообразной патологии, встречающейся в процессе жизни современного человека.

В зависимости от вида и степени выраженности патологии клетка погибает, как отмечено выше, либо в результате апоптоза, либо некроза. В конечном итоге выбор организмом вида гибели клеток (апоптоз или некроз) зависит от содержания в этих клетках ряда ФАВ: 1) активных форм кислорода (H_2O_2 , O_2^- , O^- , OH^-), определяемого соотношением активности оксидантной и антиоксидантной (супероксиддисмутаза – СОД, каталаза, селензависимая глутатионпероксидаза, селен, L-карнозин, токоферол, мелатонин) систем; 2) оксида азота (NO), определяемого в основном активностью индуцибельной, самой мощной нитрооксидсинтетазы (iNOS), а также конститутивных эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) синтетаз; 3) НАД⁺ и макроэргов (КРФ, АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ) и их соотношения; 4) провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФ- γ , ГМ-КСФ и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-22, ИЛ-18 и т.д.) цитокинов и их соотношения; 5) белков острой фазы (СРБ, α -антитрипсина, кислого α_1 -гликопротеина, α_2 -макроглобулина и др.) и их соотношения.

Доказано, что значительное снижение в клетках концентрации НАД⁺ и АТФ, повышение уровня активных форм кислорода (особенно H_2O_2 , O^{2-}), NO и уменьшение количества ферментных и неферментных антиоксидантов, а также существенное повышение содержания провоспалительных цитокинов и белков острой фазы приводит к развитию и усилению некроза и одновременно к угнетению апоптоза.

В последнее время особую роль в развитии как физиологических (в том числе апоптоза), так и патологических (в том числе некроза) процессов отводят важнейшему внутриклеточному медиатору – NO. Он может выполнять роль как молекулы-адаптогена, так и молекулы-разрушителя.

Общеизвестно, что в малых (физиологических) количествах NO, определяемых активностью, главным образом, конститутивной нит-

рооксидсинтетазы, вызывает физиологические (апоптотические) изменения: активирует гуанилатциклазу, повышает содержание и действие цГМФ, снижает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию, обеспечивает внутриклеточный кальциевый гомеостаз, а также микробицидный и тумороцидный эффект фагоцитов.

В больших количествах (на два порядка превышающих нормальные значения и достигающих сотен микромолей на 1 кг массы тканей) NO вызывает развитие дизадаптивных и деструктивных изменений, в частности повышение проницаемости стенок сосудов, формирование и увеличение отека в тканях, развитие вазодилатации, кардиотоксическое действие, развитие острой сердечной недостаточности, в итоге приводящие к прогрессирующей, вплоть до необратимой, артериальной гипотензии.

Известно, что резко сниженный уровень NO сопровождается снижением адаптации организма, а резко повышенный его уровень запускает суицидальную программу (самоуничтожение) клеточно-тканевых структур. И то, и другое необходимо корректировать, используя для этого различные пути, способы и средства лечения.

Показано, что в условиях различной (и экзогенного, и эндогенного происхождения) патологии неизбежно возникают нарушения тех или иных звеньев, как индукции, так и регуляции процесса апоптоза.

Нарушение апоптоза – обязательный компонент формирования многих патологических процессов. При этом характер и выраженность развития патологического процесса определяется направленностью изменения апоптоза (ослаблением или усилением).

2.3.1. Апоптоз как обязательный компонент развития типовых патологических процессов

Ведущая роль апоптоза в реализации многообразных физиологических процессов, в поддержании оптимального клеточного и тканевого гомеостаза, в обеспечении нормального развития клеточно-тканевых структур организма общеизвестна и не вызывает сомнений. Значение же апоптоза в формировании типовых патологических процессов может быть разным: решающим, незначительным и отсутствующим.

В обобщающем варианте роль апоптоза в развитии различной патологии представлена на рис. 17, из которой видно, что апоптоз имеет

решающее значение в механизмах стресса, особенно в специфических стрессорных реакциях организма на действие различных интенсивных раздражителей.

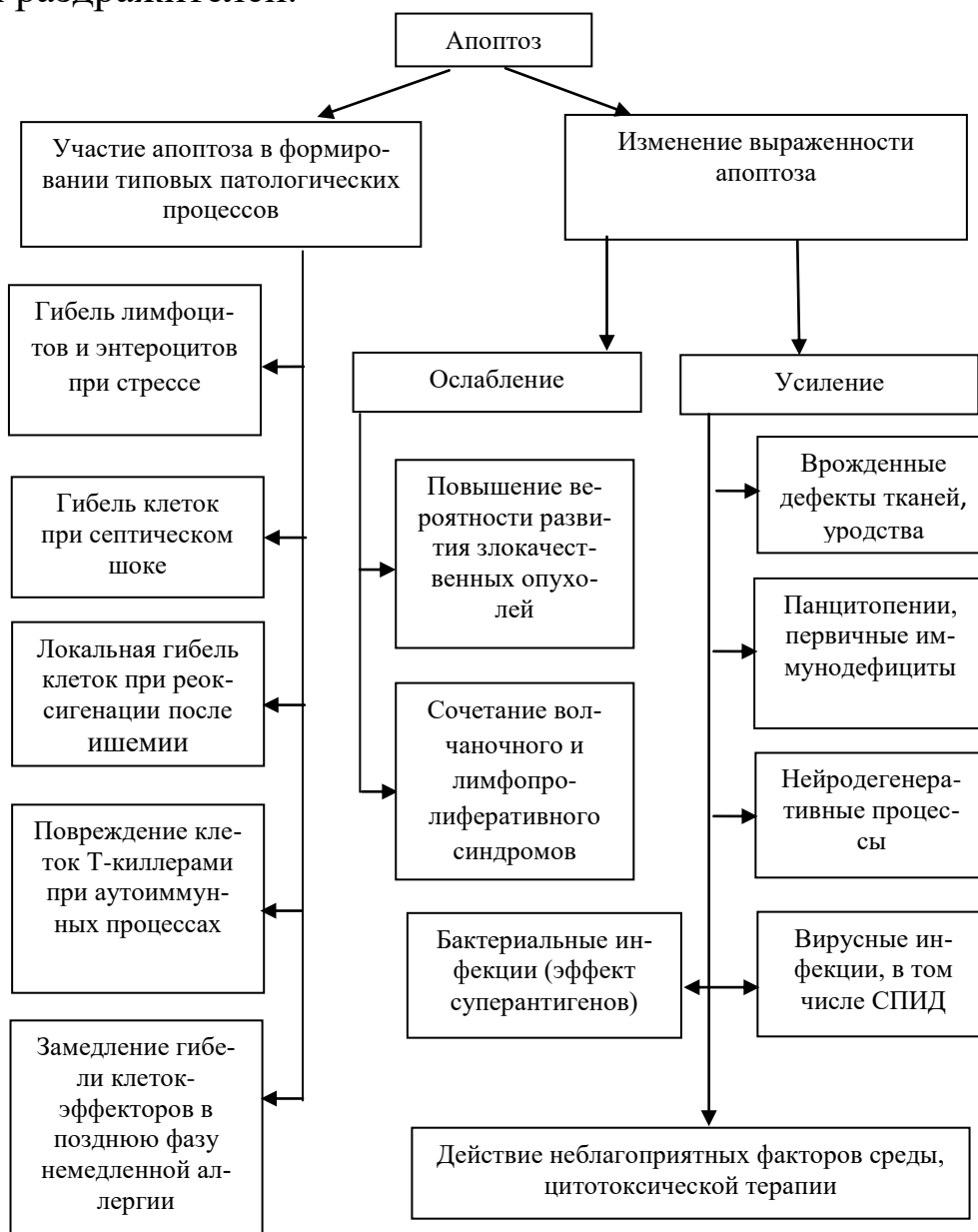


Рис. 17. Роль апоптоза в патологии

Типичное проявление системного стресса – лимфоцитопения и опустошение лимфоидных тканей и органов (тимуса, миндалин, лимфатических узлов, пейеровых бляшек кишечника и др.), обусловленных действием избыточно образующихся при стрессорных реакциях глюкокортикоидов (особенно кортизола). Происходит гибель не только лимфоцитов, но и энтероцитов.

Системная апоптотическая гибель клеток наблюдается также при септическом шоке. Важное значение в механизмах данного системного апоптоза имеют гиперпродукция макрофагами и другими клетками ФНО α (TNF α) и активация рецепторов TNFR1. При различных инфекционных процессах апоптотическая гибель клеток зависит в основном от выделяемых микроорганизмами экзотоксинов. Последние в виде суперантигенов выступают в качестве индукторов активационного апоптоза. Сам же инфекционный типовой патологический процесс не является обязательным в развитии апоптоза.

Апоптотическое повреждение клеток, возникающее под действием Т-киллеров, происходит при различных аутоиммунных процессах. Локальную апоптотическую гибель клеток обнаруживают также при постишемической реоксигенации. На начальных этапах развития лихорадки и воспаления апоптоз не является обязательным компонентом в механизмах их развития. Ибо в начале воспалительного процесса гибель клеточно-тканевых структур в очаге воспаления развивается благодаря не апоптозу, а некрозу, сопровождающемуся выходом внутриклеточных структур (в том числе активных гидролаз) наружу, что приводит к последующей некротической гибели соседних клеточных и внеклеточных образований, вплоть до их гнойного расплавления. По мере протекания воспаления, особенно на поздних этапах его развития, процесс апоптоза начинает занимать все большее и большее место в гибели выполнивших свои защитные функции иммунных клеток (в том числе фагоцитов) с целью более быстрого их обновления.

При аллергическом воспалении, особенно в позднюю фазу ГНТ, происходит замедление элиминации, а значит, затруднение гибели эффекторных клеток. Это обусловлено способностью данных клеток к самоподдержанию благодаря выработке аутокринных цитокинов (например, ГМ-КСФ), защищающих эти клетки от апоптоза.

В развитии опухолей и реализации их отрицательного действия на целостный организм участие апоптоза не является обязательным. В то же время доказано, что при угнетении апоптоза значительно замедляется элиминация как генетически измененных собственных клеток, так и поступивших в организм чужеродных клеток. Таким образом, апоптоз может, как быть (что реже), так и не быть (что чаще) обязательным компонентом различных видов патологий (патологических процессов и заболеваний).

2.3.2. Патология, связанная с изменением выраженности апоптоза

В настоящее время доказано, что в развитии различных видов патологии могут иметь значение как ослабление процесса апоптоза, так и его усиление.

Патология, обусловленная ослаблением апоптоза

Исходя из важной роли апоптоза в реализации многообразных физиологических процессов, можно считать доказанным, что ослабление апоптоза обязательно, хотя и в различной степени, отражается на процессах роста и дифференцировки клеток, удаления из организма генетически поврежденных клеточных и внеклеточных структур, а также на формировании аутоотолерантности. Показано, что с ослаблением апоптоза связано развитие следующих основных групп процессов и заболеваний: 1) различных дефектов развития тканей, органов, систем и частей тела; 2) аутоиммунных процессов и заболеваний; 3) злокачественных опухолей.

Известно большое количество ингибиторов апоптоза как экзогенного, так и эндогенного происхождения. К ним, в частности, относятся липополисахариды грамотрицательных бактерий, вирусные белки (аденовирусы, бакуловирусы, вирус Эпштейна–Барр, герпес-вирус и др.), эстрогены, андрогены, нейтральные аминокислоты, ингибиторы протеаз, производные амантадина, рилузол, флупертин, цинк, стимуляторы миелопоэза (Г-КСФ, ГМ-КСФ), интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10), интерфероны (главным образом, ИФН- γ), лейкотриены (главным образом, ЛТ-В₄).

Важно отметить, что один и тот же цитокин, гормон и регуляторное вещество может быть и ингибитором, и индуктором апоптоза. Это определяется типом клеток-мишеней, степенью их дифференцированности, а также особенностями функционирования внутриклеточных механизмов. Так, например, ИЛ-4 и ИЛ-10 ингибируют апоптоз Т- и В-лимфоцитов и индуцируют апоптоз циркулирующих моноцитов. Тестостерон для клеток предстательной железы является ингибитором апоптоза, для фолликулярных клеток яичника – индуктором. Эстрадиол в начале менструального цикла ингибирует апоптоз клеток эндометрия матки, в конце цикла – индуцирует апоптоз этих клеток.

Ослабление апоптоза при аутоиммунных заболеваниях. Экспериментальные исследования показали, что ослабление апоптоза путем трансфекции мышей геном bcl-2, приводящей к гиперпродукции в различных клетках организма фактора Bcl-2, сопровождается развитием системных аутоиммунных процессов, вплоть до системного красноволчаночного синдрома. Одновременная гиперэкспрессия гена c-myc у трансфектированных мышей, кроме аутоиммунных процессов, приводила также к лимфопролиферативным процессам.

Мутации гена рецептора Fas и гена Fas-лиганда у мышей линии MRL также сопровождаются развитием системных аутоиммунных процессов, в частности системной красной волчанки, а также гломерулонефрита, незлокачественного лимфо-пролиферативного синдрома (проявляющегося гипертрофией периферических лимфоидных образований с накоплением в них Т-лимфоцитов). Эти же нарушения возникают при повышенной продукции фактора Bcl-2, ограничивающего апоптоз. От экспрессии генов fas и bcl-2 в большей степени зависит селекция клонов Т-лимфоцитов в периферической крови, чем в тимусе.

При ревматоидном артрите Т-лимфоциты в суставной полости не подвергаются апоптозу (несмотря на высокую продукцию рецептора Fas и низкую – фактора Bcl-2), тогда как нейтрофилы в тех же пораженных воспалительным процессом суставных полостях подвергаются массивированному апоптозу. При ревматоидном артрите усиливается активационный апоптоз Т-лимфоцитов в периферической крови.

Обнаружено, что образующиеся при системной красной волчанке аутоантитела одновременно являются мишенями действия каспаз, обуславливающих включение эффекторного механизма апоптоза, и угнетают активированные клеточным стрессом серин-треониновые киназы.

Выявлена важная роль ослабления апоптоза в патогенезе следующих основных аутоиммунных заболеваний щитовидной железы:

- *гипотиреоз*, характеризующийся лимфоидной инфильтрацией железы и образованием комплементопосредованных аутоантител к таким тиреоидным антигенам как рецептор ТТГ, тиреоглобулин, тиреоидная пероксидаза;

- *гипертиреоз в виде болезни Грейвса* – диффузного токсического зоба, который проявляется активацией рецептора ТТГ (являющегося специфическим аутоантигеном) под действием образующихся ауто-

антител (в данном случае ослабление апоптоза обуславливает увеличение количества тиреоцитов в железе);

- *гипотиреоз в виде тиреоидита Хашимото* – хронического лимфоцитарного тиреоидита, который характеризуется деструктивными изменениями и уменьшением функционально активного фолликулярного эпителия щитовидной железы (вследствие высокой активности интратиреоидных лимфоцитов-киллеров. Один из надежных диагностических критериев аутоиммунного тиреоидита (даже до развития клинических проявлений гипотиреоза) – оценка степени снижения экспрессии рецептора Fas на тиреоцитах (взятых из пунктата щитовидной железы) и увеличения в крови количества тиреоидных аутоантител.

Ослабление апоптоза при злокачественных опухолях. Доказано, что различное по степени и длительности угнетение процесса апоптоза сопровождается развитием различных солидных и особенно гематогенных злокачественных опухолей. Особо важная роль в их развитии принадлежит соматическим мутациям или дефициту гена p53. В клетках с нерепарированными разрывами цепей ДНК при участии нормального гена p53 формируется сигнал к развитию апоптоза. В большинстве злокачественно трансформированных клеток образуется мутантная (аномальная) форма гена p53, неспособная индуцировать апоптоз. Такие клетки утрачивают нормальные связи с межклеточным матриксом и другими клетками микроокружения, не подвергаются апоптозу, а продолжают интенсивно делиться и метастазировать.

В основе развития некоторых типов лимфом лежат транслокации гена bcl-2, когда он перемещается из хромосомы 18 к гену IgH хромосомы 14. Следствие этих хромосомных транслокаций – гиперэкспрессия гена bcl-2 и повышение резистентности генетически измененных клеток к индукции апоптоза.

Показано, что под влиянием различных онкогенов (особенно bcl-2) опухолевые клетки становятся резистентными к действию различных физических и химических (в том числе химиотерапевтических) веществ, которые в нормальных клетках всегда индуцируют апоптоз, т.е. в опухолевых клетках процессы апоптоза обычно подавляются благодаря антиапоптозному действию некоторых генов (bcl-2, c-fes и др.).

В то же время известно, что гиперэкспрессия онкогенов (например, *c-myc*) в зависимости от условий приводит к активизации либо пролиферации, либо апоптозной гибели клеток. Последняя обусловлена действием различных физиологически активных компонентов цитотоксических гранул, особенно перфоринов и гранзимов, которые при совместном действии способны активировать продукцию серинэстеразы, ответственной за индукцию фрагментации ДНК клетками-мишеней и в целом за индукцию процесса их апоптоза. В гиперплазированной (опухолевой) ткани возможен и прямой, независимый от действия цитотоксических гранул, механизм развития апоптоза клеток и регрессии опухоли через молекулы рецептора Fas, расположенные на поверхности клеток.

Апоптоз в опухолевых клетках может активироваться под действием γ -излучения, УФО, гипертермии, гипотермии, под влиянием цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α и др., а также под действием ряда химиотерапевтических препаратов (цисплатин, этопозид, тенипозид и др.). Однако способность опухолевых клеток к апоптозу под влиянием указанных выше средств неустойчива и ограничена.

В настоящее время считают доказанным, что и трансформация, и прогрессирующий рост клеточного клона зависят не только от онкогенных сигналов, но и от дополнительных антиапоптозных сигналов, обусловленных активностью внутриклеточных ингибиторов апоптоза, т.е. апоптоз играет определенную контролирующую роль в противоопухолевой защите.

Важную роль в угнетении апоптоза в опухолевых клетках играют (кроме отмеченных выше) следующие патогенетические факторы: 1) снижение содержания НАД⁺ и АТФ; 2) повышение образования активных форм кислорода (H_2O_2 , O_2^- и др.); 3) увеличение продукции NO (в результате резкой активации iNOS); 4) уменьшение активности антиоксидантных ферментов и количества антиоксидантных витаминов и микроэлементов.

Чем выраженнее эти внутриклеточные сдвиги, тем более прогрессивно развивается опухоль. Одновременно отмечено, что усиленно образующиеся в опухоли H_2O_2 , O_2^- , OH^- и NO существенно ослабляют противоопухолевый эффект цитостатиков и способствуют развитию некроза опухолевых клеток.

H_2O_2 угнетает апоптоз, препятствуя захвату макрофагами апоптотически измененных клеток. Избыток свободных радикалов, угнетая

продукцию АТФ в клетке, также сопровождается блокадой различных звеньев апоптоза (выхода на поверхность клетки молекул фосфатидилсерина, активации каспаз).

Антиоксиданты не только уменьшают количество свободных радикалов, но и способны даже в присутствии H_2O_2 поддерживать необходимый для жизнедеятельности клеток уровень АТФ. Более того, на фоне введенных в организм антиоксидантов усиливается противоопухолевый эффект цитостатиков в основном за счет активизации процесса апоптоза. Показано, что в отсутствие H_2O_2 цитостатики проявляют максимальный противоопухолевый эффект, усиливая гибель опухолевых клеток путем активации апоптоза.

Избыточно образующийся при опухолевом (оксидативном) стрессе NO, приводит у онкологических больных к выраженным как цитотоксическим, так и гипотензивным эффектам. Эти нежелательные клинические эффекты NO можно существенно ослабить путем применения следующих препаратов: 1) цианкобаламина в больших дозах (10 мг/кг); 2) глюкокортикоидов, способных ингибировать iNOS; 3) аргиназы, способной разрушать предшественник NO – L-аргинин.

В заключение следует отметить, что нарушение или блокада механизмов апоптоза способствуют развитию и ускорению роста злокачественных опухолей.

Патология, обусловленная усилением апоптоза

Важное место в патологии занимают заболевания, основу которых составляет усиление процесса апоптоза самых разных клеток организма (табл. 7).

Обнаружено большое количество индукторов апоптоза как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В частности, к ним относятся стрессогенные факторы, ионизирующие излучения (УФ-лучи, γ -лучи), химиотерапевтические средства (цисплатин, доксорубицин, метотрексат, винкристин и др.), ингибиторы белкового синтеза (например, циклогексимид), этанол, оксиданты (H_2O_2 , свободные радикалы и др.), сульфиды, гипертермия, белки теплового шока, протеазы, β -амилоидный пептид (предшественник амилоидного белка), глюкокортикоидные гормоны, ионы кальция, глутамат, аспарат, дофамин.

Таблица 7

Заболелания, связанные с усилением апоптоза

Группа заболеваний	Конкретные заболевания	Комментарии
Врождённые аномалии	Синдром Дауна и др.	Преобладание апоптоза при формировании локальных структур
Болезни крови (цитопении)	Миелодисплазии, апластическая, железо, фолат-, В ₁₂ - дефицитные анемии, тромбоцитопения, нейтропения	Усиление апоптоза клеток отдельных или всех ростков кроветворения в процессе их развития
Инфекционные (бактериальные) заболевания	Различные инфекционные процессы, сепсис	Апоптоз клеток иммунной системы вызывают суперантигены, токсины; при сепсисе – накапливающийся в крови ФНО α
Вирусные инфекции	Различные вирусные заболевания (СПИД и др.)	Индукторами апоптоза при СПИДе служат вирусные факторы, в частности gp120, взаимодействующий с CD4
Дегенеративные и атрофические заболевания нервной системы	Боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия	Усиление апоптоза нейронов и других клеток в определённых участках центральной нервной системы
Другие заболевания	Инфаркт миокарда	Преобладание апоптоза кардиомиоцитов в период «реперфузии» миокарда
	Токсические гепатиты	Апоптоз гепатоцитов под действием различных ядов, в том числе этанола

Некоторые интерлейкины также способны индуцировать апоптоз соответствующих клеток. Так, ИЛ-1 индуцирует апоптоз клеток поджелудочной железы, ИЛ-10 – периферических моноцитов, ИЛ-12 – натуральных киллеров и т.д. В конце менструального цикла и эстрогены, и прогестерон индуцируют апоптоз клеток эндометрия матки.

Гибель клеток путем апоптоза чаще обнаруживается:

- в гормонально-зависимых тканях (например, гибель клеток-мишеней после удаления соответствующих эндокринных желез, в частности гибель клеток предстательной железы после кастрации или гибель клеток коры надпочечников после угнетения продукции АКТГ гипофизом и т.д.);
- при снижении кровоснабжения (развитии ишемии) органа;
- при появлении дефектных как пролиферирующих (эпителий кишечника), так и непролиферирующих (иммунная система) клеток, возникающих в результате мутаций, вызванных действием вирусов, радиации и т.д.

К заболеваниям, характеризующимся усилением апоптоза, относятся: 1) врожденные соматические аномалии (уродства, дефекты структур, основу которых составляют изъязвления, т.е. «минус ткани»); 2) атрофические или апластические, дегенеративные или дистрофические заболевания нервной, кроветворной, пищеварительной и других систем; 3) ишемические и токсические заболевания жизненно важных органов (сердца, печени, почек и др.); 4) инфекционные (вирусные, бактериальные, паразитарные) заболевания; 5) внутриутробная задержка развития или гибели эмбриона; 6) врожденные поражения сердца; 7) развитие различных дегенеративно-атрофических заболеваний ЦНС (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, спинальная мышечная атрофия, синдром Дауна, хорей Гентингтона, гормонально-зависимые опухоли (органов репродуктивной системы), преждевременное старение ЦНС и др.).

В патогенезе всех дегенеративных заболеваний ЦНС большое значение имеет снижение устойчивости нейронов определенных структур мозга к стимуляторам апоптоза: эксайтоаминокислотам, вирусным белкам, ионам кальция и др.

Характеристика дегенеративно-атрофических заболеваний ЦНС, обусловленных активацией апоптоза

Болезнь Альцгеймера характеризуется накоплением в ускоренно стареющих нейронах коры головного мозга (преимущественно теменно-височно-затылочных областей), пептида Аа, Р-амилоида – предшественника амилоидного белка (amyloid precursors protein, APP), глутамата и ионов кальция, способствующих развитию апоптоза этих нейронов. В настоящее время идентифицирован ген болезни Альцгеймера, продукт которого оказался транскрипционным фактором ALG-2. Установлено также, что в механизмах ускорения апоптоза принимает участие активация NMDA-рецепторов и каспаз. Прогрессирующая дегенерация клеток коры мозга обусловлена преимущественно повреждающим действием активных метаболитов кислорода и недостаточностью холинергических терминалей этих нейронов.

Болезнь Паркинсона развивается в результате дегенеративных изменений нейронов подкорковых образований головного мозга, особенно стриатума и компактной части черного вещества. Развитие апоптоза нейронов в этих образованиях мозга обусловлено: 1) блокированием I-митохондриального комплекса, 2) снижением содержания АТФ; 3) уменьшением образования важного антиоксиданта – глутатиона; 4) формированием окислительного стресса, 5) активизацией NMDA-рецепторов; 6) повышением входа кальция в клетки, 6) усиленной экспрессией гена p53.

Установлено, что назначение дофамина и препарата леводопы активизирует, а ингибиторов моноаминоксидазы (L-депрепил) – ингибирует апоптоз.

Боковой амиотрофический склероз, характеризующийся активацией апоптоза двигательных нейронов головного и спинного мозга, проявляется: 1) стимуляцией в них оксидантной системы, возникающей в результате мутации гена COD1; 2) возрастанием концентрации эксайтоаминокислот; 3) увеличением содержания в нервной ткани свободных радикалов; 4) увеличением числа постсинаптических рецепторов к ним и содержанием внутриклеточного кальция в мотонейронах.

Синдром Дауна, наряду с умственной отсталостью, проявляется нарушением (извращением) дифференцировки и уменьшением количества нейронов ЦНС. При данном синдроме, как и при болезни Альцгеймера, отмечается отложение амилоида внутри нейронов ЦНС. При синдроме Дауна, как и при болезни Паркинсона и боковом амиотрофическом склерозе происходит внутриклеточное увеличение

концентрации свободных радикалов и продуктов ПОЛ.

Хорея Гентингтона, проявляющаяся активизацией апоптоза, развивается в результате мутации гена, кодирующего белок хантингтин, играющий важную роль в обеспечении нормальной структуры и функции нейронов.

Распространенными вариантами патологии, развивающейся в сформированном организме в связи с усилением апоптоза, являются *аплазии и дегенеративные процессы*.

При патологии системы крови обнаружены наиболее разнообразные ее формы. Чаще всего они развиваются вследствие недостаточности факторов выживания костномозговых клеток-предшественников. Так, в эксперименте направленная инактивация гена ИЛ-7 приводит к тотальной лимфопении, в значительной степени связанной с гибелью предшественников В- и Т-лимфоцитов на стадиях, предшествующих формированию антигенраспознающих рецепторов.

Аналогичная патология, связанная с мутацией гена общей цепи рецепторов для ИЛ-7, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-15, описана у человека как *тяжелый комбинированный иммунодефицит*.

Сходные причины лежат в основе *апластической анемии, анемии при дефиците железа, фолатов, витамина В₁₂, талассемии, тромбоцитопении, нейтропении и панцитопении*. Показано, что в патогенезе миелодиспластических процессов, приводящих к панцитопении, важное значение имеет активация апоптоза стволовых клеток и ранних кроветворных предшественников. Повышенная готовность к развитию апоптоза Т-лимфоцитов обнаружена при мультицентрической болезни Кастанелана.

Инфекционные процессы образуют большую группу заболеваний, связанных с усилением апоптоза. Индукторами апоптоза служат бактериальные эндотоксины (например, липополисахарид кишечных микроорганизмов) и экзотоксины (в частности, стафилококков и т.д.). Последние, как правило, выступают в роли суперантигенов, вызывая массовую пролиферацию Т-лимфоцитов с их последующей гибелью по механизму апоптоза. Массовый апоптоз, опосредованный фактором некроза опухоли и его рецепторами 1-го типа, развивается при сепсисе.

При вирусных инфекциях сосуществуют факторы, индуцирующие и ингибирующие апоптоз (вирусам принципиально «невыгодна» то-

тальная гибель клеток-мишеней). Особая ситуация складывается при СПИДе. Установлено, что доля инфицированных клеток среди гибнущих Т-лимфоцитов невелика. Гибель лимфоцитов происходит по механизму апоптоза. Ее выраженность коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания. Апоптозу подвергаются предварительно активированные лимфоциты, в основном несущие маркер клеток памяти CD45RO. Полагают, что одним из механизмов, повышающих их чувствительность к активационному апоптозу, может быть перекрестное связывание молекул CD4 мембранным гликопротеином ВИЧ-1 gp120 (что моделируется действием на Т-клетки моноклональных антител к CD4), а также связывание gp120 с рецепторами хемокинов. Вирусный белок Tat способен вызывать апоптоз и сенсibilизировать клетки к его индукторам. Определенную роль в активационном апоптозе клеток CD4⁺ играет корецептор CD28, поскольку антитела к этой молекуле предотвращают гибель Т-клеток больных СПИДом. Более того, клетки CD4⁺, инфицированные вирусом ВИЧ-1, менее чувствительны к индукции апоптоза, поскольку один из вирусных белков, Nef, подавляет его развитие.

Существует ряд заболеваний, при которых в реализации основного повреждения клеточных структур органа апоптозу принадлежит решающая роль, в частности:

1) *инфаркт миокарда* (апоптоз является преобладающей формой гибели кардиомиоцитов в период «реперфузии» участка миокарда, ранее подвергшегося ишемии); 2) *токсический* (в частности, алкогольный) и *вирусные гепатиты* и т.д.

При хронических гепатитах В и С, наряду с прямым проапоптотическим действием вирусов на гепатоциты, гранулоциты и лимфоциты, выявлены иммуноопосредованные (как специфические, так и неспецифические) повреждения инфицированных вирусом клеток (рис. 18).

В зависимости от характера и степени выраженности апоптоза, как видно из рис.18, может либо наступить выздоровление (в результате разрушения инфицированных клеток с помощью перфорин-гранзимового комплекса и системы Fas / FasL и элиминации их с помощью макрофагов), либо развиться хронический гепатит (в результате обширной гибели гепатоцитов) с переходом в цирроз печени и снижение иммунных (как неспецифических, так и специфических) функций организма, приводящее в последующем к активизации пато-

генного действия вирусов и развитию вторичной инфекции.

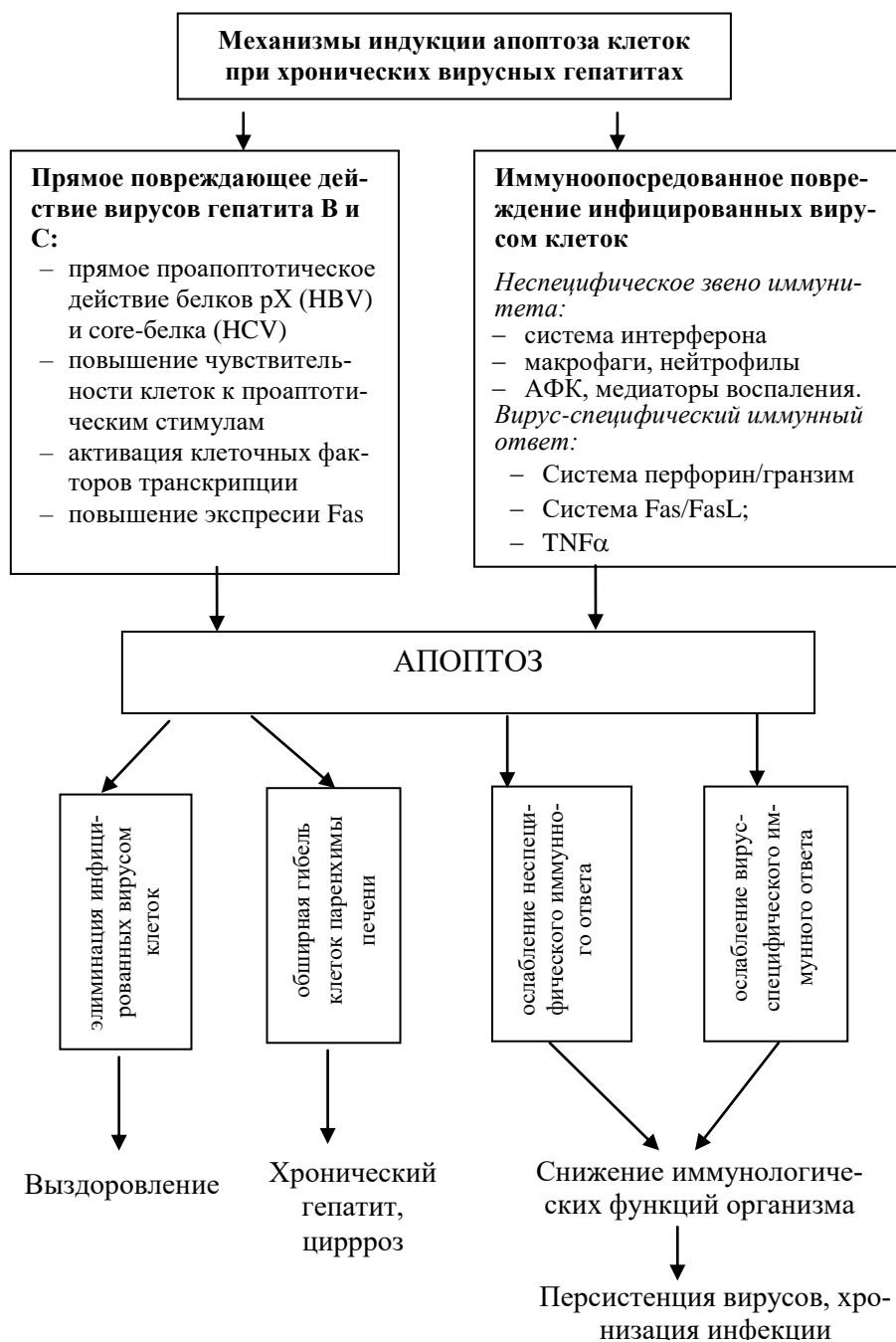


Рис. 18. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С

При воспалительных заболеваниях на фоне активной миграции лейкоцитов в ткани и повреждения клеточно-тканевых структур замедляется апоптоз гранулоцитов и мононуклеаров. А при активизации апоптоза иммунокомпетентных клеток и клеток органов-мишеней процесс воспаления замедляется и разрешается. В частности, активизации апоптоза Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов и ней-

трофилов при воспалении бронхов и одновременно повышения жизнеспособности бронхиальных эпителиоцитов можно добиться путем введения глюкокортикоидных гормонов. Противовоспалительный эффект теофиллина также реализуется через стимуляцию апоптоза эозинофилов в ткани легких не только через увеличение образования цАМФ в ткани, но и через супрессию белков семейства Bcl-2.

Роль апоптоза в изменении деятельности гормонально-зависимых тканей репродуктивной системы (яичников и эндометрия). Апоптоз в яичниках способствует редуцированию количества ооцитов в процессе жизни женского организма. Так, если яичник новорожденной содержит около 5 млн. ооцитов, то к началу репродуктивного периода их сохраняется только около 300 тыс. Для осуществления менструальной и репродуктивной функций необходимо не более 400 примордиальных фолликулов. Благодаря апоптозу основная масса фолликулов редуцируется путем атрезии фолликулов, происходящей на всех стадиях их развития. Только очень незначительная часть фолликулов проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного и участвует в процессе овуляции. Результатом усиленного апоптоза в фолликулах на одной или нескольких стадиях их развития может явиться развитие преждевременной недостаточности яичников (синдрома истощения яичников).

Образующееся после овуляции желтое тело при отсутствии беременности также подвергается регрессии благодаря апоптозу.

Влияние внешних апоптогенных факторов на развитие различных патологических процессов. Первое место среди факторов, усиливающих апоптоз, занимает *ионизирующая радиация*. В связи с тем, что она индуцирует апоптоз преимущественно лимфоидных клеток, эта сторона ее действия проявляется в иммунной недостаточности, хотя вызываемые облучением нарушения кроветворения, по крайней мере, частично, обусловлены индукцией апоптоза клеток-предшественников. Аналогичным эффектом обладают многие *химиотерапевтические препараты* (цисплатин, доксорубин, метотрексат, винкристин и др.), используемые при лечении опухолей, а также *гормоны*, прежде всего *глюкокортикоиды*, широко применяемые при лечении различных заболеваний, *ингибиторы белкового синтеза* (циклогексимид и др.), *белки теплового шока*, *протеазы*, *оксиданты* (H_2O_2 , свободные радикалы), *этанол*, *глутамат*, *аспарат*, *дофамин*, *гепарин*, *кальций*. Важным источником апоптогенных фак-

торов служит *неблагоприятная, загрязненная внешняя среда*. Нормальная экологическая среда практически не является источником воздействий, вызывающих апоптоз. Однако при экологическом неблагополучии, *гипертермии и накоплении агрессивных факторов*, например, *диоксина*, возникает гибель эпителиальных клеток вилочковой железы и других органов.

Таким образом, в основе достаточно большого числа патологических процессов и заболеваний лежат нарушения процесса апоптоза.

У взрослых могут регистрироваться лишь дефекты с ограниченными фенотипическими проявлениями, поскольку организмы с обширными дефектами такого рода гибнут на ранних этапах онтогенеза.

Наиболее характерными проявлениями недостаточности апоптоза служит развитие аутоиммунных процессов и злокачественных новообразований.

К ведущим проявлениям усиленного апоптоза относятся некоторые уродства с дефектами тканей, аплазии и дегенеративные процессы регуляторных (ЦНС, эндокринной, иммунной) систем, а также жизненно важных исполнительных органов и систем.

2.3.3. Возможности терапевтического регулирования апоптоза

Терапия нарушений апоптоза базируется на основе знаний, как причин, так и механизмов программированной гибели различных типов клеток, имеющих разные рецепторы и внутриклеточные передатчики апоптогенных сигналов. Например, сведения о рецепторопосредованной регуляции апоптоза клеток гормонозависимых новообразований позволяют использовать андрогены для лечения рака предстательной железы либо антагонисты эстрогеновых рецепторов для регрессии рака молочной железы.

Знания о внутриклеточных передатчиках сигналов апоптоза в разных типах клеток позволяют с успехом применять антиоксиданты, а также регуляторы содержания кальция и активности различных протеинкиназ в этих клетках.

Для лечения заболеваний, связанных с замедлением процесса апоптоза (например, опухолевой и аутоиммунной патологии), разрабатываются методы и средства, способные ускорить этот процесс.

Наиболее перспективным является метод генной инженерии с использованием вирусных векторов. Для их создания используется вирус, у которого сохранена белковая капсула (обуславливающая способность проникать в определенные клетки), но инактивированы его патогенные свойства. В геном вируса встраивают гены, являющиеся индукторами апоптоза. В результате активации механизмов смерти опухолевые клетки погибают. Кроме того, можно назначать средства, обладающие способностью индуцировать апоптоз (перечень которых см. выше).

Для торможения апоптоза с целью уменьшения зоны инфаркта в тканях используются различные ингибиторы каспаз и т.д.

Для лечения заболеваний, характеризующихся усилением апоптоза (например, дегенеративно-атрофических болезней нервной системы, ишемических и токсических поражений сердца, печени, почек и др.), также используется метод вирусного вектора. При этом, однако, в вирусную ДНК встраивают гены, обладающие способностью не стимулировать, а ингибировать (замедлять) апоптоз. В целях торможения усиленного апоптоза (особенно при дегенеративных заболеваниях ЦНС) как в эксперименте, так и в клинике с успехом применяются лекарственные средства, обладающие способностью ингибировать апоптоз (перечень которых см. выше), особенно рилузол, флупертин, селегитин, юмекс и др. Эти препараты, в частности, способны: 1) блокировать NMDA-рецепторы; 2) тормозить проникновение в клетку ионов кальция; 3) стимулировать синтез глутатиона (являющегося универсальным внутриклеточным антиоксидантом); 4) ингибировать моноаминоксидазу типа В; 5) активировать дофаминовые рецепторы и т.д.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятия «повреждение клетки».
2. Дайте классификацию основных видов повреждений клеток.
3. Назовите обратимые и необратимые повреждения клеток.
4. Назовите морфологические и функциональные признаки повреждения клеток.
5. Каков патогенез повреждения клеток?
6. Назовите активные и пассивные механизмы защиты, компенсации и приспособления поврежденных клеток.
7. Дайте определение понятиям «дисплазия», «дистрофия», «пара-

некроз», «некробиоз», «некроз».

8. Каковы патогенез и морфологические проявления дисплазий?

9. Дайте классификацию дистрофий.

10. Назовите основные механизмы развития дистрофий.

11. Охарактеризуйте основные виды и исходы дистрофий.

12. Назовите виды, морфологические признаки, биологическое значение и исходы некроза.

13. Каковы особенности действия лекарственных средств в поврежденных клеточно-тканевых структурах?

14. Назовите основные принципы повышения резистентности клеток к действию повреждающих факторов.

15. Какими путями, способами и средствами можно активизировать восстановительные процессы в поврежденных клетках?

16. Дайте определение понятия «апоптоз».

17. Какова роль апоптоза в жизни здорового организма?

18. Какова роль апоптоза в развитии патологии?

19. Какова последовательность морфологических проявлений апоптоза?

20. Каковы основные морфологические отличия апоптоза и некроза?

21. Назовите основные биохимические отличия апоптоза и некроза.

22. Как Вы представляете роль генов в реализации естественной клеточной гибели клеток?

23. Какова роль макрофагов в апоптозе?

24. Объясните, почему нарушения апоптоза являются обязательным компонентом развития патологии.

25. Каковы основные формы патологии (заболевания и др.), обусловленные ослаблением апоптоза.

26. Каковы основные формы патологии (заболевания и др.), обусловленные усилением апоптоза.

27. Каковы возможности терапевтического регулирования нарушенного апоптоза?

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
И.П.ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

ЧАСТЬ 2

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Рязань, 2018

УДК 616-092 (075.8)

ББК 52.52

К-39

Под ред. проф. Ю.Ю.Бяловского, проф. В.В. Давыдова

**Рецензенты: д.м.н., проф. М.М.Лапкин,
д.м.н., проф. О.М. Урясьев**

Авторы-составители: Ю.Ю. Бяловский, Т.Д. Власов,
В.В. Давыдов, А.В. Дергунов, А.И. Воложин, М.Н. Калинин,
С.П. Лобанов, В.Ф. Митрейкин, В.И. Николаев, Н.Н. Петрищев,
Г.В. Порядин, В.Н. Цыган В.А. Черешнев, М.В. Черешнева,
С.А. Шестакова, С.А. Шустова

К-39 Курс лекций по патофизиологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов: в 4-х ч. / Ю.Ю. Бяловский [и др.]; под ред. Ю.Ю. Бяловского, В.В. Давыдова. – Рязань, 2018. – Ч. 2. – 342 с.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов 2-3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов медицинских вузов. Составление пособия проводилось с учетом актуализированных ФГОС ВО для укрупненных групп специальностей «Клиническая медицина», «Наука о здоровье и профилактическая медицина», «Фармация». В пособие вошли тематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля.

Табл. 10. Рис. 14.

© Авторы, 2018
©ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОГИЯ	4
Раздел 2. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ	4
Лекция 9. Нарушения регионарного кровообращения (Петрищев Н.Н., Митрейкин В.Ф., Давыдов В.В.)	4
Лекция 10. Патопфизиология воспаления и ответа (реакции) острой фазы (Черешнев В.А., Давыдов В.В., Черешнева М.В., Шустова С.А.)	43
Лекция 11. Патопфизиология лихорадки (Давыдов В.В., Черешнев В.А., Шестакова С.А.)	104
Лекция 12. Инфекционный процесс (Черешнев В.А., Давыдов В.В.)	128
Лекция 13. Гипоксия (Черешнев В.А., Давыдов В.В., Дергунов А.В., Лобанов С.П.)	145
Лекция 14. Патопфизиология типовых нарушений обмена веществ и энергии (Черешнев В.А., Порядин Г.В., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю., Цыган В.Н., Воложин А.И., Николаев В.И., Калинин М.Н., Лобанов С.П.)	172
Лекция 15. Патопфизиология тканевого роста и опухоли (Давыдов В.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н.)	295

ЧАСТЬ 1

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Раздел 2. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

ЛЕКЦИЯ 9

НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Нарушения регионарного (периферического, местного) кровообращения относят к типовым патологическим процессам по следующим причинам: 1) их вызывают различные этиологические факторы (диалектическое подчеркивание их типичности); 2) они характеризуются сходством возникновения и развития (патогенетическое единство); 3) они отличаются сходством проявлений (симптоматическое единство); 4) они не зависят от локализации развития в организме; 5) они не зависят от вида организма.

Как и любой типовой патологический процесс, нарушения периферического кровообращения – составная часть болезни. Причем они обычно отражают (но могут и не отражать) специфику болезни.

К регионарным расстройствам кровообращения относят следующие типовые патологические процессы: артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия (местное малокровие), стаз, нарушения микроциркуляции.

Наиболее частыми причинами, как расстройств местного кровообращения, так и различных заболеваний и синдромов (например, тромбоэмболическая болезнь, ДВС-синдром, тромбофилический, геморрагический и тромбгеморрагический синдромы) становятся тромбозы, эмболии и геморрагии. Эти часто встречаемые в медицинской практике нарушения, лежащие в основе многих заболеваний, особенно, сердечно-сосудистой системы (инфаркт, инсульт, гангрена, кровотечение и др.), естественно, не следует рассматривать в качестве типических патологических процессов местного кровообращения.

1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Термин «гиперемия» происходит от греческих слов *hyper* – много, чрезмерно, *haima* – кровь. Дословно артериальная гиперемия оз-

начает «много артериальной крови».

Под артериальной гиперемией (АГ) следует понимать увеличение кровенаполнения органов и тканей и количества протекающей через них крови в результате расширения артериол.

АГ может быть физиологической и патологической.

1.1. Физиологическая артериальная гиперемия

Физиологическая АГ адекватна воздействию на организм и имеет для него адаптивное значение. Она бывает следующих видов: 1) *рабочая гиперемия* (повышение органного кровотока, сопровождающееся усилением функций органа: гиперемия скелетной мускулатуры во время ее работы, гиперемия головного мозга при психической нагрузке); 2) *реактивная гиперемия* (увеличение кровотока в органе после его временного прекращения); 3) *психогенная гиперемия* («краска» стыда, радости, гнева).

Физиологическая АГ обычно кратковременная, имеет защитно-приспособительное значение, биологически целесообразна, развивается в ответ на действие адекватных раздражителей и соответствует повышенным потребностям (функциональной активности) органов и тканей в субстратах, кислороде и регуляторных веществах. В этой связи ее необходимо поддерживать или усиливать.

1.2. Патологическая артериальная гиперемия

Развивается в организме под действием патогенных факторов: токсинов, микроорганизмов, химических веществ, термических и механических травм, общего перегревания, солнечного удара и т.д.

Она может иметь защитно-приспособительное значение и быть биологически целесообразной (например, при развитии умеренной, адекватной рефлекторной и гуморально-метаболической АГ), когда создаются лучшие условия для доставки кровью кислорода, питательных веществ, субстратов, витаминов, иммуноглобулинов, фагоцитов, лимфоцитов, необходимых для усиления функционирования ткани или органа, а также регуляторных веществ для удаления из очага поражения незначительного количества токсичных веществ и метаболитов. Все это в итоге приводит к усилению местных защитных, метаболических (трофических) процессов, репаративной регенерации и функциональной активности ткани или органа. В качестве

примера можно назвать развитие АГ в сокращающейся мышце или усиленно функционирующем органе или его части.

Однако она может иметь и патологическое, дизадаптивное значение и быть биологически нецелесообразной (например, при развитии нейропаралитической или неадекватной по силе и длительности рефлекторной, нейротонической и гуморально-метаболической АГ). В качестве примера можно привести развитие АГ при повреждении тканей, суживающих нервных волокон, денервации.

1.3. Признаки АГ

К признакам артериальной гиперемии относятся: 1) покраснение ткани, органа или их участка; 2) увеличение количества функционирующих капилляров; 3) расширение микрососудов (особенно артериол, прекапилляров и капилляров) и увеличение перфузионного давления крови в них; 4) повышение линейной и объемной скорости кровотока в микрососудах; 5) уменьшение диаметра осевого цилиндра (потока клеток крови по центральной оси артериол) и увеличение ширины потока плазмы крови; 6) увеличение лимфообразования и лимфооттока в гиперемированном участке ткани; 7) повышение тургора и объема гиперемированного участка ткани, органа; 8) снижение артериовенозной разницы (АВР) по кислороду в одном сосуде в единицу времени (а в целом, по сумме сосудов, в гиперемированном участке артерио-венозная разница по O_2 возрастает); 9) активизация обменных процессов в ткани, органе; 10) увеличение температуры в ткани, органе; 11) повышение функционирования гиперемированного участка ткани, органа.

1.4. Причины АГ

Причинами АГ могут быть различные физиологические и патогенные (экзогенные и эндогенные, инфекционные и неинфекционные) раздражители.

К экзогенным и эндогенным инфекционным факторам относят разные микроорганизмы и их эндо- и экзоксины.

К экзогенным неинфекционным факторам относят физические (механические, в том числе трение и другие; тепловые воздействия, в том числе повышение температуры окружающей среды; локальное понижение атмосферного давления), химические (недоокисленные

метаболиты, органические и неорганические кислоты); психогенные (рефлекторно вызывающие «краску стыда» и др.).

К эндогенным неинфекционным факторам относят недоокисленные метаболиты, особенно органические кислоты (молочная, пировиноградная, α -кетоглутаровая и др.), ФАВ (аденозин, простагландины E, I, A, кинины, оксид азота и др.) и т.д.

1.5. Патогенез АГ

Основное звено патогенеза АГ – расширение артериол, а также мелких и средних артерий. Патогенез расширения артериол при АГ может быть различным. В зависимости от механизма развития различают следующие виды АГ.

Рефлекторная АГ развивается в результате рефлекторного повышения тонуса вазодилататоров (в основном холинергических парасимпатических и симпатических сосудорасширяющих нервных волокон).

Нейротоническая АГ возникает под действием различных агентов, действующих центрально (приводящих к возбуждению вазодилаторного отдела сосудодвигательного центра) либо на эфферентные вазодилаторные нервные волокна. Этот механизм развития АГ впервые описал Клод Бернар. Раздражая *chorda tympani* (ветвь *n. facialis*), состоящую из парасимпатических сосудорасширяющих нервных волокон, он наблюдал развитие АГ и увеличение секреции слюны подчелюстной железой.

Нейропаралитическая АГ развивается в результате повреждения вазоконстрикторов (сосудосуживающих нервных волокон) либо и вазоконстрикторов, и вазодилататоров (сосудорасширяющих нервных волокон). Развитие АГ в последнем случае можно объяснить исчезновением характерного для нормальных условий некоторого превалирования тонуса вазоконстрикторов над вазодилаторами. Впервые наблюдал развитие этого вида гиперемии на лапке лягушки А.П. Вальтер в 1842 г. при перерезке симпатических волокон седалищного нерва. Подобное явление наблюдал и Клод Бернар (1851) после перерезки симпатического нерва на шее кролика (при этом кожа головы, в том числе ухо, на соответствующей стороне краснела и становилась теплее). Блокировать передачу импульсов к сосудам можно также химическим (фармакологическим) путем, используя ганглиоблокаторы, симпатолитики или α -адреноблокаторы.

Нейромиопаралитическая АГ возникает также в результате истощения запасов вазоконстрикторных медиаторов в нервно-мышечных синапсах и снижения количества и чувствительности постсинаптических вазопрессорных рецепторов. Все это приводит к снижению тонуса суживающих мышечных волокон различных артериол. Основные причины развития этого вида АГ: 1) продолжительное действие на ткани различных физических (грелок, согревающих компрессов, диатермических токов) и химических (горчичников, лечебной грязи и др.) факторов; 2) прекращение длительного сдавливающего воздействия (тугого бинтования, сдавливающей одежды, асцитической жидкости) на ткани, в том числе на стенки артериальных сосудов.

Гуморально-метаболическая АГ обычно развивается при воспалении, возникает в результате увеличения синтеза вазодилаторных ФАВ (гистамина, простаглицина, простаглицандинов Е, I, А, немедиаторного ацетилхолина, брадикинина, увеличения рСО₂, лактата, пирувата и других недоокисленных метаболитов, органических кислот, АДФ, аденозина, NO, СО, натрийуретических пептидов (А, В, С), субстанции Р, нейрокинина А и др.). Этот механизм может лежать в основе развития как физиологической, так и патологической АГ.

1.6. Исход и значение АГ

Как физиологическая, так и патологическая АГ приводит к усилению кровоснабжения, лимфообразования и лимфооттока, метаболизма, специфической и неспецифической функциональной активности клеточно-тканевых структур, а также к ускорению пластических процессов и развитию гипертрофии и гиперплазии клеточно-тканевых структур. Однако биологическое значение этих видов АГ для организма принципиально отличается.

При физиологической АГ названные изменения адекватны потребностям клеточно-тканевых структур организма, т.е. их следует считать приспособительными.

При патологической АГ эти изменения неадекватны потребностям поврежденных структур и организма в целом, сопровождаются нарушениями микрогемодинамики, транскапиллярного обмена, вплоть до возможного разрыва микрососудов, кровоизлияний, кровотечений, т.е. они носят характер патологических, дезадаптивных реакций.

2. ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Термин «венотная гиперемиа» дословно означает «много венотной крови». Под венотной гиперемией (ВГ) понимают увеличение кровенаполнения органов или тканей и уменьшения количества протекающей через них крови, вызванное затруднением ее оттока по венам.

2.1. Признаки ВГ

К признакам венотной гиперемии относятся:

- 1) замедление кровотока (его линейной и объемной скорости) в сосудах микроциркуляторного русла;
- 2) цианоз или синюшность (вследствие уменьшения содержания HbO_2 , увеличения концентрации восстановленного Hb или метгемоглобина);
- 3) повышение давления крови в венулах, посткапиллярах, капиллярах и прекапиллярах;
- 4) увеличение количества и диаметра венул, посткапилляров и капилляров;
- 5) увеличение объема ткани, органа и их отечность;
- 6) сначала временное увеличение, а позже – прогрессирующее уменьшение количества функционирующих капилляров;
- 7) изменение характера кровотока (развитие толчкообразного, а позже – маятникообразного движения крови);
- 8) повышение проницаемости сосудистых стенок для белков, липидов, полимеров, эритроцитов и других клеток крови;
- 9) микрокровоизлияния в ткани и кровотечения (внутренние и наружные);
- 10) расширение диаметра осевого цилиндра и снижение, вплоть до исчезновения, плазматического тока в микрососудах;
- 11) нарушения (сначала увеличение, а затем – прогрессирующее уменьшение) лимфообразования и лимфооттока (вследствие сдавления лимфатических сосудов расширенными венами или отеком);
- 12) развитие и нарастание отека ткани или органа;
- 13) развитие и нарастание гипоксемии, гипоксии, ацидоза;
- 14) стимуляция развития соединительной ткани;
- 15) нарушение трофики и снижение интенсивности метаболизма

- ткани и / или органа;
- 16) угнетение аэробных и активация анаэробных процессов;
 - 17) снижение температуры ткани и / или органа в зоне венозного застоя;
 - 18) ослабление функций клеточно-тканевых структур.

2.2. Причины ВГ

Причинами ВГ являются: обтурация, компрессия, расстройства реологических свойств крови, пороки сердца, затрудняющие венозный возврат крови и др.

2.3. Патогенез ВГ

Основное звено патогенеза ВГ – затруднение оттока крови по венозным сосудам.

Патогенез затруднения оттока крови по венам обусловлен снижением градиента артерио-венозного давления, вызванного: 1) сильным спазмом вен (рефлекторного или гуморального генеза); 2) закупоркой вен (в результате их тромбоза и эмболии); 3) утолщением и снижением эластичности стенки вен (воспалительного и другого характера); 4) затруднением движения венозной крови в результате ее сгущения и повышения вязкости; 5) сдавлением вен (отеком, опухолью, рубцом, инородным телом); 6) сердечной слабостью (либо по право-, либо по левожелудочковому типу), сопровождающейся генерализованной венозной гиперемией; 7) уменьшением присасывающего действия грудной клетки (из-за наличия жидкости, крови или воздуха в плевральной полости), также сопровождающимся генерализованной венозной гиперемией.

Учитывая, что венозная система имеет очень большое количество коллатералей, выраженная венозная гиперемия на уровне органа обычно развивается не сразу, а лишь при затруднении оттока крови по большинству из них.

2.4. Исход и значение ВГ

Могут быть самыми разными. *В очаге ВГ в результате растяжения стенок вен (различного по длительности и степени), гипертрофии их мышечного слоя, разрастания в них соединительной тка-*

ни развиваются следующие нарушения разной интенсивности: 1) склеротические изменения стенок вен; 2) варикозное расширение вен; 3) лимфатический застой; 4) уменьшение поступления кислорода, питательных и регуляторных веществ к тканям; 5) нарушения обмена веществ; 6) гипоксия и гиперкапния; 7) ацидоз; 8) дисплазия и / или дистрофия тканей; 9) гипо- и атрофии, паранекроз, некробиоз и даже некроз; 10) прогрессирующие нарушения функций ткани и / или органа.

При генерализованной ВГ возможно резкое уменьшение венозного возврата крови к сердцу, уменьшение ОЦК, снижение АД, развитие сердечной слабости и даже гибель организма.

Развитие отека тканей достигает максимальных значений именно при ВГ (когда происходит повышение проницаемости стенок сосудов, снижение резорбции жидкости в веноулярной части капилляров в результате как резкого увеличения давления в них, так и повышения коллоидно-осмотического давления тканей).

Венозную гиперемия именуют также пассивной, или застойной, гиперемией.

3. ИШЕМИЯ (МЕСТНОЕ МАЛОКРОВИЕ)

Термин «ишемия» происходит от греческих слов *ischein* – задерживать, останавливать, *haima* – кровь; дословно он означает «местное малокровие». *Под ишемией понимают уменьшение кровенаполнения ткани или органа и количества протекающей через них крови, вызванные затруднением ее притока по артериальным сосудам (в основном по артериолам).*

3.1. Виды ишемии

Ишемия бывает двух видов: физиологическая и патологическая.

Физиологическая ишемия бывает временной, обратимой, имеет приспособительное значение, соответствует метаболическим и функциональным потребностям органа, ткани.

Патологическая ишемия является биологически нецелесообразной, не соответствует метаболическим и функциональным потребностям органа, ткани.

3.2. Признаки ишемии

Признаками ишемии являются:

- 1) побледнение ткани или органа;
- 2) падение линейной и объемной скорости кровотока в микрососудах;
- 3) снижение давления крови в артериальных сосудах и микрососудах;
- 4) снижение выраженности пульсации артериальных сосудов;
- 5) уменьшение количества и просвета артериальных сосудов и микрососудов;
- 6) понижение количества функционирующих кровеносных и лимфатических микрососудов;
- 7) повышение проницаемости стенок микрососудов;
- 8) уменьшение образования межтканевой жидкости;
- 9) снижение образования и оттока лимфы;
- 10) снижение объема и тургора тканей и органов;
- 11) уменьшение pO_2 в крови (развитие гипоксемии);
- 12) уменьшение pO_2 в ткани или органе (развитие тканевой гипоксии);
- 13) развитие и нарастание ацидоза в тканях;
- 14) активация анаэробных и угнетение аэробных процессов;
- 15) нарушение трофики и снижение температуры ткани или органа;
- 16) расстройство чувствительности тканей (парестезия, боль);
- 17) снижение или извращение функций клеток и тканей.

3.3. Причины ишемии

Причинами ишемии бывают различные физиологические и патогенные факторы и неблагоприятные условия, приводящие к уменьшению просвета (компрессии, обтурации) артериальных сосудов (особенно артериол) и затруднению движения крови по ним.

3.4. Патогенез ишемии

Основное звено патогенеза ишемии – затруднение притока крови к ткани, органу по артериальным сосудам, главным образом, по артериолам. Патогенез затруднения притока артериальной крови к тканям обусловлен уменьшением градиента артерио-венозного давления.

Важный вклад в изучение патогенеза ишемии внесли В.В. Воронин, Г.И. Мchedlishvili и другие патологи.

Ведущие патогенетические факторы ишемии представлены на рис. 1.

При ишемии образуются ФАВ (брадикинин, субстанция Р, биогенные амины), вызывающие раздражение нервных окончаний и имеющие большое значение в механизме возникновения парестезии и боли.

Чувствительность тканей к ишемии различна: наиболее чувствительна нервная ткань, она погибает через 5-6 мин полной ишемии. Мышечная ткань переносит длительную ишемию (более 6 ч). Наиболее резистентна к ишемии костная ткань.

Клинические проявления ишемии зависят от локализации нарушения органного кровотока. При ишемии ЦНС (ишемическом инсульте) возникают нарушения памяти, двигательные расстройства, нарушения речи и др. Ишемия коронарных артерий приводит к появлению болей в сердце, снижению его сократительной функции, развитию стенокардии, ИБС, инфаркта миокарда.

При длительной гипоперфузии сердца без выраженного его повреждения формируется состояние «гибернации» – спящий миокард, его ремоделирование и апоптоз. При ишемии почки возникают снижение в ней процесса фильтрации, увеличение концентрации ренина в крови, повышение артериального давления.

Ишемия конечности сопровождается появлением перемежающейся хромоты, спастическими формами ангиотрофоневроза (синдромом Рейно).

Патогенез развития ишемии обусловлен: 1) снижением притока артериальной крови; 2) значительным увеличением потребления тканями кислорода и / или субстратов обмена веществ.

В зависимости от механизма снижения притока крови по артериальным сосудам, в том числе артериолам, выделяют следующие виды ишемии.

Ангиоспастическая ишемия бывает нейрогенной и гуморальной. В основе нейрогенной ишемии лежит безусловно- и условно-рефлекторный механизм повышения тонуса вазоконстрикторов (нейротоническая ишемия) и / или падения тонуса вазодилататоров (нейропаралитическая ишемия), возникающего под действием холода, флогогенных факторов, травм, хирургических воздействий, опухолей и т.д. Гуморальная ишемия обусловлена избыточным образованием в

эндотелии сосудов или других клеточно-тканевых структурах вазоконстрикторных гуморальных веществ (катехоламинов, простагландина F_{2α}, эндотелина-1 и эндотелина-3, тромбксана A₂, ангиотензина-2, вазопрессина, серотонина) или повышением чувствительности к ним мышц артериальных сосудов, а также недостаточными как синтезом, так и активностью вазодилаторных гуморальных веществ (гистамина, простагландинов E, I, A и др.).

Перераспределительная ишемия развивается, когда кровь перераспределяется между различными регионами организма в результате ее шунтирования (из-за формирования функциональных шунтов) и развития феномена «обкрадывания». Так, например, ишемия кожи, подкожной клетчатки, органов брюшной полости развивается в результате централизации кровообращения при кровопотере, шоке; ишемия головного мозга – при интенсивной артериальной гиперемии органов брюшной полости).

Обтурационная ишемия характеризуется уменьшением просвета артериальных сосудов за счет полной или частичной их закупорки тромбом, эмболом, утолщения их стенок в результате отека, развития атеросклеротической бляшки или разрастания соединительной ткани (например, для появления стенокардии достаточно закрытия седьмой части просвета коронарных артерий).

Компрессионная ишемия (от лат. *compressum* – сдавливать, сжимать) развивается в результате сдавления стенки артериального сосуда извне как растущей опухолью, или соединительнотканым рубцом, так и инородным телом или жгутом.

Комбинированная (смешанная) ишемия возникает при комбинации указанных выше патогенетических факторов. При данном типе ишемии значительное увеличение потребления тканями кислорода и субстратов метаболизма обычно превышает их реальную (хотя и возросшую) доставку последним. Например, в силу резко возросшей интенсивности метаболизма и функциональной активности сердечной мышцы (при тяжелой физической активности, психоэмоциональном и других видах стресса, сопровождающихся значительной активизацией СНС, САС, а значит и избыточным выделением катехоламинов) повышается коронарный кровоток, однако в меньшей степени, чем потребность этих тканей в кислороде и субстратах обмена веществ. В итоге развивается стенокардия или даже инфаркт миокарда.

Наряду с *локальной ишемией* может развиваться *генерализованная ишемия*, возникающая одновременно в разных органах и тканях

большого и / или малого кругов кровообращения в результате развития либо левожелудочковой, либо правожелудочковой недостаточности.

3.5. Постишемическая артериальная гиперемия

Постишемическая артериальная гиперемия (посткомпрессионная, реактивная – *ex vaso*) развивается после устранения давления на ткани и сосуды, например, после удаления жидкости из брюшной (при асците) или плевральной полости (при гидротораксе) либо сдавливающего ткани предмета (при краш-синдроме). В этом случае ишемия тканей приводит к образованию большого количества недоокисленных метаболитов (активных сосудорасширяющих веществ) и последующему понижению тонуса артериальных сосудов. Благодаря усилению кровотока быстрее ликвидируются изменения, возникающие вследствие недостатка кислорода, питательных и регуляторных веществ, а также быстрее удаляются накопившиеся в тканях продукты метаболизма.

В механизме развития постишемической (реактивной) гиперемии большое значение имеют следующие вазодилататоры: аденозин, ионы H^+ , K^+ , недоокисленные метаболиты, ацетилхолин, образующийся в тканях, гистамин, синтезируемый тучными клетками, брадикинин, NO, CO и др.

Постишемическая реперфузия имеет как положительное, так и отрицательное значение. *Положительный ее момент заключается в следующем:* 1) развитие феномена ишемического ускользания при ангиоспазме; 2) накопление аденозина при ишемии способствует открытию шунтов, постепенному восстановлению адекватного кровотока. *Отрицательный момент заключается в том, что* при реперфузии формируется состояние относительной гипероксии со снижением возможности утилизации кислорода (медленный ресинтез из аденозина АМФ и АДФ). Происходит накопление свободных радикалов при инактивированных факторах системы антиоксидантной защиты. Нередко повреждение тканей при постишемической реперфузии превышает таковое во время ишемии.

3.6. Последствия ишемии

В результате снижения притока крови по различным артериальным сосудам уменьшается доставка к органу, его клеточно-тканевым структурам кислорода, питательных и регуляторных веществ. Это может привести к прогрессирующему расстройству в них метаболических, морфологических и физиологических процессов (рис. 1).

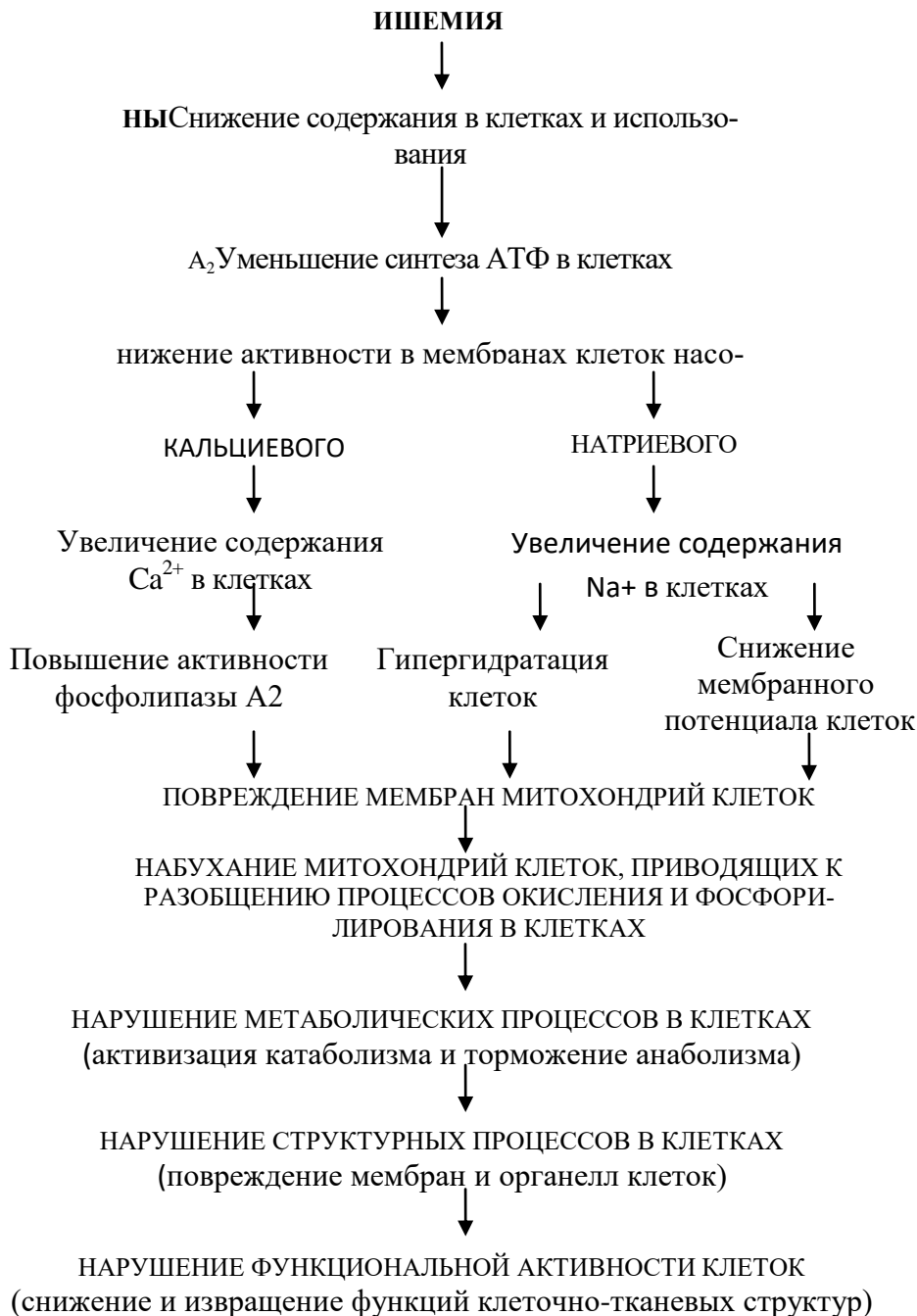


Рис. 1. Влияние ишемии на метаболические, структурные и функциональные нарушения в клетках

Последствия ишемии зависят от развития разной степени выраженности циркуляторной и тканевой гипоксии, количества и соотношения продуктов нарушенного метаболизма, ионов (Na^+ , K^+ , H^+ и др.), ФАВ (аденозина, гистамина, простагландинов I, E, A и др.) и т.д.

Последствия ишемии проявляются снижением как специфических (например, секреторной функции миокарда, выделительной функции почек и т.д.), так и неспецифических (защитных барьеров, лимфообразования, дифференцировки клеток, пластических реакций и т.д.) функций ишемизированных тканей и органов.

При неполной ишемии могут развиваться ишемический стаз, дистрофия, гипотрофия, атрофия тканей. При прогрессирующей и полной ишемии тканей сначала возникает некробиоз, некроз (инфаркт), а затем происходит формирование соединительнотканного рубца. При интенсивной ишемии тканей и органов, особенно при «концевом» типе артериол и суживании сети коллатеральных сосудов, нередко развивается «белый» инфаркт миокарда (мелко- или крупноочаговый), расплавление ткани головного мозга и т.д.

Последствия ишемии преимущественно зависят от: 1) локализации ишемии и разной чувствительности ткани или органа к гипоксии (доказана особенно высокая чувствительность к недостатку кислорода нервной ткани и миокарда); 2) степени развития коллатерального кровообращения (хорошо развит коллатеральный кровоток в легких, конечностях; относительную недостаточность коллатерального кровообращения отмечают в сердечной мышце; абсолютную недостаточность коллатеральных сосудов обнаруживают в головном мозге, селезенке); 3) длительности ишемии и гипоксии тканей (на бедро можно накладывать жгут до 1,5-2 ч, при более длительной ишемии развивается некроз); 4) тренировок тканей к условиям ишемии (показано, что у больных со стенокардиями обычно снижается доля летальных острых инфарктов миокарда); 5) диаметра пораженного артериального сосуда (при закрытии просвета более крупного сосуда возникают более обширные некротические поражения тканей).

Исход ишемии, как и венозной гиперемии, может быть различным, что зависит от степени развития и функционирования коллатеральных сосудов.

4. КОЛЛАТЕРАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Коллатерали (от лат. *cum* – вместе, *lateris* – добавочный, обход-

ный) – добавочные (обходные) кровеносные сосуды (сосудистые ветви), впадающие в тот же сосуд, в котором начинаются. В норме они либо не функционируют, либо функционируют слабо. В условиях нарушения кровообращения по основному кровеносному сосуду коллатерали раскрываются и расширяются.

4.1. Виды коллатерального кровообращения

По степени развития коллатеральное кровообращение делят на следующие три основных вида.

Абсолютно достаточное коллатеральное кровообращение – сумма медленно раскрывающихся коллатералей равна или незначительно меньше просвета магистрального сосуда. Эти коллатерали компенсируют нарушение кровоснабжения ткани при закрытии основного сосуда. Такое кровообращение развивается в скелетных мышцах, брыжейке кишечника, легких.

Относительно недостаточное коллатеральное кровообращение – сумма медленно раскрывающихся коллатералей отчетливо меньше просвета закрывшегося магистрального сосуда. Такое кровообращение развивается в коже, стенке желудка и кишок, надпочечниках, мочевом пузыре.

Абсолютно недостаточное коллатеральное кровообращение – коллатерали, даже при максимальном раскрытии и расширении, не способны компенсировать нарушенное (в силу закрытия магистрального сосуда) кровообращение. Оно развивается в головном мозге, миокарде, почках, селезенке.

Появление и расширение коллатералей происходит быстрее и интенсивнее при ишемии, нежели при венозной гиперемии.

Степень развития коллатерального кровообращения зависит также и от многих других факторов, в частности от: 1) индивидуальных особенностей строения коллатералей (вариации могут быть самые разнообразные); 2) фактора времени (от скорости развития закупорки крупных артериальных сосудов); 3) возраста больного (у молодых коллатерали развиваются лучше, чем у пожилых).

4.2. Патогенез коллатерального кровообращения

Основное звено патогенеза коллатерального кровообращения – расширение просвета коллатеральных сосудов.

Основные рабочие механизмы развития коллатералей следующие.

Гидродинамический. Его основу составляет увеличение перепада между неизменяющимся давлением крови выше места закупорки магистрального сосуда и сниженным давлением крови в микрососудах (прежде всего в капиллярах) ишемизированной области.

Рефлекторный. Он реализуется путем либо местного рефлекса, либо истинного рефлекса (с участием различных отделов сосудодвигательного центра). Рефлекторная дуга начинается с возбуждения рецепторов, как сосудов, так и тканей ишемизированной области. В частности, они могут формироваться в результате раздражения барорецепторов (из-за снижения давления крови), хеморецепторов (из-за накопления недоокисленных метаболитов, снижения pO_2), ноцицепторов (вследствие развития гипоксии, увеличения образования и активности гистамина, брадикинина, субстанции P, продуктов промежуточного обмена веществ, ацидоза и др.).

Гуморально-метаболический. В его основе лежит образование и накопление сосудорасширяющих ФАВ (ацетилхолина, гистамина, аденозина, АДФ, субстанции P, простаглицлина, простагландинов I, E, A, лактата, пирувата, кетоновых тел, H^+ , NO, CO, CO_2).

5. СТАЗ

Стаз (от греч. *stasis* – неизменное состояние, остановка) – *прижизненная остановка тока крови в кровеносных и лимфатических сосудах микроциркуляторного русла.*

5.1. Виды стаза

Различают ишемический, венозный и капиллярный (истинный) стаз. В основе ишемического стаза лежит резко уменьшенное или полное закрытие просвета артериального сосуда; венозного (застойного) стаза – значительное нарушение (затруднение или прекращение) оттока крови по венам; капиллярного (истинного) стаза – первичное нарушение кровотока в капиллярах.

Стаз может быть обратимым и необратимым: 1) *обратимый стаз* при устранении причины исчезает, кровоток восстанавливается; 2) *необратимый стаз* развивается в том случае, когда клетки крови, особенно эритроциты, соединяются в нераспадающиеся конгломера-

ты – сладжи (от англ. sludge – ил, тина, грязь).

5.2. Патогенез различных видов стаза

Механизмы ишемического и венозного стаза принципиально такие же, как и вызывающие саму ишемию и венозную гиперемию.

Механизмы истинного стаза отличаются большей сложностью и разнообразием. Выделяют три основные группы механизмов развития истинного стаза: гемоконцентрационные, агрегационные и агглютинационные. Развитие истинного стаза обусловлено следующими патогенетическими факторами:

- *резкими нарушениями* (вследствие увеличения количества и активности различных проагрегантов и прокоагулянтов) *реологических свойств крови* (развития адгезии, агрегации и даже агглютинации тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, особенно скопления эритроцитов в виде монетных столбиков – сладжа), *приводящих к сгущению крови, повышению ее вязкости и снижению ее текучести, а в итоге – к замедлению тока крови;*
- *значительным повышением проницаемости стенок капилляров* (сопровождающимся увеличением выхода из сосудов воды, электролитов, гемоглобина, белков, полимеров, приводящего к увеличению осмотического и онкотического давления тканей в области стаза и развитию сгущения крови и замедления кровотока в микрососудах);
- *уменьшением резорбции тканевой жидкости в веноулярной части капилляров и в венулах* (возникающим в результате повышения коллоидно-осмотического давления в тканях);
- *параличом прекапиллярных сфинктеров* (приводящим к резкому увеличению капиллярного русла, где скапливается большое количество крови, что сопровождается замедлением кровотока) *либо спазмом прекапиллярных сфинктеров, артериол и мелких артерий* (приводящим к уменьшению градиента давления крови между артериальной и венозной частями капилляров, и, следовательно, к уменьшению кровотока через терминальное кровеносное русло).

5.3. Исходы стаза

Для клеточно-тканевых структур органа исходы стаза обычно неблагоприятные, в частности, такие: 1) внутрисосудистая агрегация эритроцитов приводит к уменьшению текучести крови, повышению вязкости и уменьшению поступления O_2 , питательных и регуляторных веществ в ткани; 2) шунтирование крови через артериально-венозные (или артериоло-венульные) анастомозы; 3) уменьшение количества плазматических капилляров; 4) увеличение образования конгломератов эритроцитов (приводит к уменьшению суммарной поверхности дыхательной функции эритроцитов, а также к снижению способности эритроцитов отдавать кислород); 5) микротромбозы и микроэмболии агрегатами эритроцитов (приводят к недостаточной диффузии кислорода, питательных и регуляторных веществ в клеточно-тканевые структуры, развитию в них количественных и качественных нарушений метаболизма и функций; основу последних составляют дистрофия, паранекроз, некробиоз и некроз).

6. РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

6.1. Понятие о микроциркуляции

Новейшие технические разработки в телевидении и оптике позволяют наблюдать изменения микроциркуляции в миокарде, печени, почках и других органах, а не только в брыжейке и других прозрачных тканях организма.

В патогенезе многих заболеваний большое значение имеют расстройства микроциркуляции. В нашей стране в разработку этого направления исследований большой вклад внес академик А.М. Чернух со своими учениками, сотрудниками и последователями.

Микроциркуляция – процесс направленного движения различных жидкостей организма на уровне микросистем, ориентированных вокруг кровеносных и лимфатических сосудов.

В системе микроциркуляции (МКЦ) выделяют три основных звена:

- 1) *первое звено, или микрогемоциркуляция*, включает артериолы (первого и второго порядка), прекапилляры, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, посткапилляры, венулы, т.е. сосудистую сеть от артериол до венул;

- 2) *второе звено, или микролимфоциркуляция*, включает капилляры лимфатической системы, осуществляющие дренаж лимфы;
- 3) *третье звено*, включает внесосудистые пути транспорта жидкости (периваскулярное, межклеточное пространство).

Несмотря на то, что эти три звена структурно разобщены, они между собой тесно связаны функционально. Перечисленные звенья МКЦ не только осуществляют доставку жидкости по сосудам микроциркуляторного русла, но также служат компонентами функционального элемента органа.

В состав функционального элемента, по А.М. Чернуху, входят следующие структуры:

- 1) кровеносные капилляры (обменные сосуды);
- 2) лимфатические капилляры;
- 3) нервные волокна и окончания;
- 4) элементы, образующие биологически активные вещества;
- 5) специализированные (паренхиматозные) клетки;
- 6) элементы соединительной ткани (околососудистое пространство, фибробласты и другие клетки);
- 7) тучные клетки (выделяют гепарин, гистамин, серотонин и играют важную роль в регуляции кровотока в микрососудах).

Функциональный элемент формируется вокруг сосуда. Он представляет собой элементарную структуру, в которой выявляется специфика строения, функций и регуляции органа.

Регуляция микроциркуляции осуществляется на трех уровнях: системном, органном (местном) и ауторегуляторном.

Система микроциркуляции – составная часть гемодинамики. Изменение сердечного выброса, артериального давления влияют в той или иной мере на микроциркуляцию. Однако при этом может не быть прямой зависимости изменения параметров микроциркуляции и системной гемодинамики.

Архитектоника микроциркуляторного русла имеет органические особенности (мозг, сердце, печень, легкие, матка, почки и т.д.), а также существуют различия в их иннервации и содержании ФАВ.

В ауторегуляции, осуществляющейся в пределах функционального элемента органа, большое значение имеют вазоактивные вещества, соотношение метаболитов, образующихся в процессе обмена веществ, особенно содержание недоокисленных веществ. Причем важную роль играют метаболизм и состав соединительной ткани, ее физико-химические свойства, также определяющие состояние микро-

циркуляции.

Основные функции микрогемодиализации: 1) транспортная (перенос субстратов, метаболитов и регуляторных веществ по сосудам микроциркуляторного русла); 2) нутритивная (обеспечение транскапиллярного поступления питательных веществ в ткани); 3) защитная (обеспечение защиты клеточно-тканевых структур).

Под патологией МКЦ следует понимать многообразные количественные и качественные изменения морфофункциональной системы терминального кровеносного и лимфатического сосудистого русла (от терминальных артериол до венул, включая лимфатические капилляры).

Расстройства микроциркуляции – основа расстройств периферического кровообращения и важнейшее патогенетическое звено различных повреждений тканей экзогенного и эндогенного происхождения.

Выделяют следующие четыре типа нарушений микроциркуляции: 1) внутрисосудистые (гемодинамические); 2) сосудистые (первичные повреждения стенок сосудов); 3) внесосудистые (изменения соединительной ткани, тучных клеток и др.); 4) комбинированные (различные сочетания разных типов).

6.2. Внутрисосудистые (интраваскулярные) первичные нарушения микроциркуляции

Типовые формы интраваскулярных расстройств МКЦ: 1) замедление и прекращение тока крови и / или лимфы; 2) нарушение ламинарности тока крови и / или лимфы; 3) чрезмерное ускорение тока крови; 4) чрезмерное увеличение юктакапиллярного тока крови.

Интраваскулярные расстройства МКЦ подразделяют на две большие группы, возникающие вследствие: 1) нарушений тонуса микрососудов (артериол, метартериол, прекапилляров, посткапилляров, венул); именуемых миогенными; 2) изменений реологических свойств крови.

6.2.1. Нарушения тонуса сосудов

I группа микроциркуляторных расстройств, связанная с нарушением тонуса сосудов микроциркуляторного русла, может привести либо к ишемии (при спазме стенки сосуда), либо к гиперемии (при

понижении тонуса или его отсутствии, например при параличе гладких мышц сосудистой стенки).

Возможно развитие локальных и диффузных ангиоспазмов. Особенность нервной регуляции сосудов – синаптические терминалы заканчиваются преимущественно на уровне артериол, в обменных капиллярах нервных окончаний нет. Нервные влияния на сосуды могут быть прямыми (синаптическое влияние) и косвенными (несинаптическое влияние), т.е. существует два механизма изменения тонуса сосудов: 1) диффузия нейромедиаторов к сосуду; 2) распространение мышечного возбуждения.

Эти воздействия могут привести к ангиоспазму. Изменение сосудистого тонуса проявляется в виде локального спазма (например, венечных артерий сердца) или диффузного ангиоспазма (после кровотечения, при шоке, артериальной гипертензии). Ангиоспазм приводит не только к разным транссосудистым нарушениям, но и к расстройствам внутрисосудистой микроциркуляции. Кроме констрикторных, возможны миогенные паралитические расстройства микроциркуляции. Сосуды микроциркуляторного русла чувствительны как к вазоконстрикторам, так и вазодилататорам. Особенно чувствительна к вазодилататорам неиннервируемая их часть. Избыток вазодилататоров приводит к резкому расширению прекапилляров и замедлению кровотока вплоть до развития стаза. В этом случае приток крови постоянный, но количество функционирующих капилляров резко возрастает. Такого характера нарушения микроциркуляции наблюдают в случаях применения гипотензивных препаратов (при их действии на неиннервируемую часть сосудов).

6.2.2. Нарушение реологических свойств крови

II группа микроциркуляторных расстройств связана с изменением реологических свойств крови, определяется деятельностью многокомпонентной системы, представляющей собой суспензию клеток крови, преимущественно эритроцитов, взвешенных в коллоидной системе белков и липидов и ориентированных параллельно оси движения крови. Общеизвестно, что кровь – это неньютоновская жидкость, при ее движении в трубке (сосуде) скорость отдельных ее слоев неодинакова.

Нарушение реологических свойств крови проявляется в изменении вязкости и суспензионной стабильности и может быть локаль-

ным (воспаление, венозная гиперемия) и системным (шок, сердечная недостаточность). Реологические свойства крови зависят от соотношения объема плазмы и форменных элементов, соотношения плазменных белков, формы эритроцитов, скорости кровотока, температуры крови и ряда других факторов. От реологических свойств крови (влияющих на текучесть плазмы и форменных элементов) зависит доставка O_2 , питательных и регуляторных веществ по микрососудам к клеткам.

В сосудах с высокой скоростью кровотока кажущаяся вязкость крови значительно меньше, чем в области микроциркуляторного русла (где скорость кровотока значительно меньше).

6.2.3. Изменение вязкости крови

Изменение вязкости крови – одна из частых причин нарушения микроциркуляции, обычно возникает при замедлении кровотока и может сопровождаться изменением его осевого потока. Эритроциты располагаются в разных плоскостях, повышается вязкость и снижается текучесть крови. При любых явлениях сосудистой недостаточности отмечают повышение вязкости крови, приводящее к увеличению периферического сопротивления и возрастанию нагрузки на сердце. При травматическом шоке возникает более высокое сопротивление току крови в посткапиллярных отделах микрососудов, чем в прекапиллярных, повышается внутрикапиллярное давление, увеличивается концентрация эритроцитов и других форменных элементов крови.

Увеличение вязкости крови сопровождается изменением соотношения объема плазмы и эритроцитов. В норме гематокрит составляет в среднем 0,45 л/л. При его возрастании увеличивается вязкость крови. Общее увеличение гематокрита происходит при сгущении крови, например, при обезвоживании (холера, профузная диарея), эритроцитозе, полицитемии, когда отмечают увеличение гематокрита до 70 % (0,7 л/л), а содержания эритроцитов – до 8×10^{12} /л и более. Вязкость плазмы крови повышается при ревматоидном артрите, миеломной болезни, болезни иммунных комплексов, парапротеинемиях, макроглобулинемии (болезнь Вальденстрема).

Локальная гемоконцентрация, возникающая при воспалении и гемоконцентрационном стазе, сопровождается увеличением гематокрита в микроциркуляторном русле пораженной области.

Повышение вязкости крови отмечают при снижении температуры тела, в том числе при локальном охлаждении конечностей, носа, ушей. Так, в сосудах пальцев возможно увеличение вязкости крови в 4-5 раз, вплоть до остановки кровотока.

Вязкость крови увеличивается также при повышении концентрации высокомолекулярных белков (фибриногена и других глобулинов) и нарушении суспензионной стабильности крови.

6.2.4. Нарушение суспензионной стабильности крови

Приводит к внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови. Их кратковременная агрегация может возникать в норме, однако, при патологии агрегация, как правило, носит стойкий характер.

Причиной повышения агрегации может быть замедление тока крови. При стазе эритроциты двигаются беспорядочно, увеличивается их контакт и агрегация друг с другом, образуются «монетные столбики». Эти нарушения наблюдают при шоке и другой сердечно-сосудистой патологии. Внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови происходит при увеличении концентрации высокомолекулярных белков, в частности, при повышении содержания фибриногена и других глобулинов, парапротеинов (миеломная болезнь, ретикулезы). Это сопровождается уменьшением поверхностного заряда эритроцитов, увеличением их взаимодействия и усилением агрегации.

Возникновению локальной агрегации клеток крови при воспалении способствует выход из капилляров альбуминов и увеличение в крови концентрации глобулинов. Следует отметить, что трансфузия декстранов может вызвать не только изменение формы эритроцитов, но и их агрегацию.

6.2.5. Изменение формы эритроцитов и их способности к деформации

В норме эритроцит представляет собой дискоцит. С помощью сканирующей электронной микроскопии установлено, что форма эритроцита может меняться. Он эластичен, способен деформироваться и проходить через капилляры диаметром 3-4 мкм. Форма эритроцита изменяется под действием простагландинов. Простагландин E₁

увеличивает пластичность эритроцита, а простагландин E_2 ее уменьшает и увеличивает ригидность. Под влиянием простагландина E_1 в эритроцитах увеличивается синтез цАМФ, что ведет к повышению способности эритроцитов деформироваться. Следовательно, эта способность эритроцитов регулируется. Данное свойство эритроцитов – важнейший фактор, определяющий текучесть крови.

Способность эритроцитов деформироваться меняется при патологии. Анемии, возникающие вследствие энзимо- и гемоглобинопатий, сопровождаются изменением агрегационных свойств эритроцитов. Повышение агрегации эритроцитов отмечают при сфероцитарной и серповидно-клеточной анемиях. Изменение свойств и формы эритроцитов регистрируют при шоке, терминальных состояниях. Эти изменения зависят также от характера кровотока (при ламинарном токе крови эритроциты овальные). Стоматоциты, эхиноциты, шизоциты могут образовывать внутрисосудистые агрегаты. Чем ригиднее эритроцит, тем он быстрее и легче застревает в капиллярах и нарушает процесс микроциркуляции.

6.2.6. Сладж

Сладж (sludge – от англ. ил, тина, густая грязь) – феномен, характеризующийся сепарацией крови на конгломераты (состоящие главным образом из эритроцитов, а также лейкоцитов и тромбоцитов) и плазму в результате активации процессов адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов.

При развитии сладжа возникают серьезные расстройства микроциркуляции.

Во взаимодействии эритроцитов и образовании их агрегатов большое значение имеют интегрины, адгезины, селектины и др. ФАВ.

Интегрины – семейство поверхностных молекул клеток, обеспечивающих адгезию клетка-клетка и клетка-матрикс. В настоящее время описано более 20 представителей интегринов.

Интегрины – гетеродимеры гликопротеинов, состоящие из различных комбинаций α - и β -цепей.

Адгезины могут существовать в виде растворимых молекул.

E- и P-селектины после слущивания с поверхности эндотелиоцитов циркулируют в крови. Экспрессия адгезивной молекулы E-селектина на поверхности мембраны происходит под действием тромбина, гистамина или активированной системы комплемента.

Роль стимулятора адгезии выполняют и различные оксиданты. Растворимые адгезионные молекулы при взаимодействии связываются со своими рецепторами на поверхности форменных элементов крови и участвуют в образовании сладжей.

При затруднении продвижения крови по истинным (обменным) капиллярам раскрываются артериоло-венульные анастомозы (шунты), кровь сбрасывается из артериол в венулы, что уменьшает снабжение тканей кислородом, питательными и регуляторными веществами. Увеличивается количество плазматических капилляров, происходит сепарация крови, уменьшается суммарная поверхность эритроцитов, происходит микроэмболизация сосудов.

Причины сладжа:

- 1) нарушения центральной и периферической гемодинамики (сердечная недостаточность, венозный застой, ишемия и др.);
- 2) повышение вязкости и снижение текучести крови (гемоконцентрация, полицитемия);
- 3) повреждение стенок микрососудов (воспаление, аллергические реакции, опухоли и др.).

Механизмы развития адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови с высвобождением из них ФАВ (например, АДФ, тромбоксан A_2 , кинины, гистамин и др.), обладающих сильным проагрегантным действием, следующие:

1) снятие характерного для нормы отрицательного поверхностного заряда клеток крови и / или «перезарядка» его на положительный заряд избытком катионов (K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ и др.), выходящих из поврежденных клеток;

2) уменьшение величины поверхностного заряда клеточных элементов крови при контакте с ними положительно заряженных аминокислотных групп макромолекул, особенно при гиперпротеинемии;

3) адсорбирование на поверхности клеток крови мицелл белка, способствующих гравитационному оседанию клеток и последующей их адгезии, агрегации и агглютинации.

Последствия сладжа могут быть самыми разными: 1) нарушение скорости и характера тока крови внутри сосуда (замедление, вплоть до стаза, турбулентный ток крови, «включение» артериоло-венулярных шунтов) в результате образования большого количества агрегатов клеток крови, упакованных в конгломераты (например, в виде монетных столбиков и др.); 2) расстройства транспорта жидкости, газов, субстратов, ФАВ, форменных элементов крови через стен-

ку микрососудов; 3) развитие гипоксии и ацидоза, дистрофий, расстройств пластических процессов и функций тканей и органов в результате нарушений в них обмена O_2 , CO_2 , субстратов, ФАВ, а также развития васкулопатий из-за расстройств ангиотрофической функции клеток крови, особенно тромбоцитов.

Сладж, с одной стороны, становится причиной различных расстройств МКЦ (если он развивается первично), с другой – следствием внутрисосудистых нарушений МКЦ.

Разнообразные нарушения МКЦ приводят к развитию и прогрессированию *капилляротрофической недостаточности (различных видов дистрофий, нарушений энергетических и пластических процессов и функций клеточно-тканевых структур)*.

Существуют определенные предпосылки для общепатологического обоснования лечения внутрисосудистых изменений МКЦ. Введение полиглюкина и реополиглюкина (мол. масса 45 000) стимулирует дезагрегацию эритроцитов. Другие препараты (например, трентал, повышающий содержание цАМФ) уменьшают агрегацию эритроцитов.

6.3. Сосудистые (чрезстеночные, трансмуральные) первичные расстройства микроциркуляции

Расстройства микроциркуляции, связанные с повреждением стенки сосуда, приводят не только к нарушению транскapиллярного обмена, но и усилению адгезии клеток к эндотелию, развитию тромбоза, тромбоэмболий, возникновению кровоизлияний.

Любое повреждение стенки сосуда сопровождается активацией механизмов как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза, главным образом за счет повышения свертывания крови.

Сначала образуются рыхлые тромбы, отрывающиеся под воздействием тока крови, в результате чего образуются эмболы, обтурирующие различные микрососуды. Если на фоне активизации свертывающей системы крови происходит снижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем крови, это способствует скорейшему образованию коагуляционного тромба. Последний плотно закрывает повреждение в стенке сосуда, т.е. служит локальным защитным механизмом, предупреждающим кровопотерю. Генерализация же тромбоза и тромбоэмболии – явление патологическое, приводящее к множественным расстройствам МКЦ, а затем – метабо-

лизма, структуры и функций органов.

Это еще больше усиливает реологические расстройства не только из-за развития сладжей, осаждения эритроцитарных, лейкоцитарных и тромбоцитарных агрегатов, но и активации свертывающей системы крови с развитием тромбозов и тромбоэмболий. Все это ведет к сгущению крови, повышению ее вязкости и замедлению кровотока, т.е. к усилению расстройств микроциркуляции.

6.3.1. Нарушения проницаемости сосудов

Нарушения проницаемости сосудов (транскапиллярного обмена) возникают вследствие патологии самой сосудистой стенки (главным образом, эндотелия и базальной мембраны прекапилляров, капилляров и венул). Это сопровождается расстройством способности стенок микрососудов пропускать воду и содержащиеся в ней различные вещества (благодаря процессам ультрафильтрации, диффузии, пиноцитоза, активности внутриклеточных переносчиков как без затраты, так и с затратой энергии).

В патологических условиях нарушение сосудистой проницаемости чаще характеризуется ее увеличением. Усиление транспортного обмена различных веществ может быть связано как со структурными изменениями стенки сосудов микроциркуляторного русла, так и с нарушениями гемодинамики.

Причинами повышения проницаемости микрососудов (транскапиллярного обмена) чаще всего становятся развивающиеся в тканях воспалительные процессы, аллергические реакции, гипоксия, ожоги, шок, гипопротеинемия, сердечная недостаточность, тромбоз и сдавление вен, трансфузия белковых и солевых растворов.

К факторам, приводящим к повреждению стенок микрососудов в тканях в очаге воспаления относятся токсины, кинины, гистамин и др. Последние деформируют эндотелий, базальную мембрану, увеличивают межэндотелиальное пространство. Аллергические реакции и гипоксия также сопровождаются ультраструктурными изменениями эндотелия.

Поврежденные эндотелиальные клетки изменяют свою форму, размеры и локализацию.

В результате микротравм стенок сосудов происходит:

- 1) развитие ацидоза и активация гидролаз (приводящие соответственно к неферментному и ферментному гидролизу основного

- вещества базальной мембраны сосудов);
- 2) набухание (отечность) эндотелиальных клеток;
 - 3) появление и увеличение шероховатости (бахромчатости) их оболочек (что приводит к расширению межэндотелиальных щелей, отделению эндотелиоцитов друг от друга и выпячиванию их в просвет сосуда);
 - 4) перерастяжение стенок микрососудов (приводящее к увеличению фенестр и образованию микроразрывов в стенках микрососудов).

Кроме того, может развиваться межклеточный отек (особую роль в его развитии играет избыточно образующийся гистамин).

Повреждение сосудистой стенки приводит к нарушению, как правило, увеличению транскапиллярного обмена за счет возрастания:

- 1) пассивного транспорта веществ через поры (каналы) эндотелиальных клеток и межэндотелиальные щели посредством возрастания простой, облегченной и ионообменной диффузии и фильтрации (в силу увеличения концентрационного, электрохимического и гидродинамического градиентов);
- 2) активного транспорта веществ через эндотелиальную клетку (против электрохимического и концентрационного градиентов), осуществляемого за счет энергии метаболических процессов (т.е. с затратой энергии макроэргов).

Активный транспорт веществ может осуществляться при помощи внутриклеточных переносчиков, пиноцитоза, фагоцитоза, а также комбинированным путем в результате образования различных ФАВ.

Процессы фильтрации значительно увеличиваются не столько от повышенного гидростатического давления крови, сколько от степени повреждения стенок сосудов и межклеточных структур (истончения эндотелиальных клеток, повышения шероховатости их внутрисосудистой поверхности, размеров пор и межэндотелиальных щелей). Так, в эксперименте на брыжейке лягушки, еще в 1927 г. Lendis, используя в качестве повреждающего фактора 10 % алкоголь, наблюдал повышение коэффициента фильтрации в 7 раз.

Известно, что увеличение проницаемости капиллярной стенки зависит от снижения в ней pO_2 , pH и увеличения pCO_2 (сопровождающихся развитием и прогрессированием ацидоза, накоплением недоокисленных продуктов обмена (в частности молочной, пировиноградной кислот, кетоновых тел) и других ФАВ.

При увеличении фильтрации (вследствие резко повышенной проницаемости стенок артериальной части капилляров) и ослаблении реабсорбции (в результате возрастания как гидростатического давления в веноулярной части капилляра, так и коллоидно-осмотического давления межклеточных пространств) и затруднении лимфооттока наблюдаются максимальный отек межклеточных структур, сдавливающий стенки капилляров, сужающий их просвет и резко затрудняющий в них кровоток, вплоть до развития стаза.

Нарушения транскапиллярного обмена могут происходить как с развитием отека, так и без него (безотечная форма).

Развитие отека наблюдаются при следующих условиях:

- 1) увеличение в сосудах гидростатического давления, приводящего к усилению фильтрации;
- 2) уменьшение коллоидно-осмотического давления в сосудах;
- 3) увеличение проницаемости стенки сосудов в результате увеличения межэндотелиального пространства, количества микропор (отмечают при увеличении концентрации в биосредах серотонина, кининов, гистамина и других ФАВ).

Безотечные формы нарушения транскапиллярного обмена встречаются реже, они менее изучены, возникают при хронических нейроциркуляторных процессах. При этом наблюдают увеличение проницаемости капилляров для белков и различных инородных частиц, но не происходит развития отека, что связано с изменением, при нарушении транскапиллярного обмена, состояния свободной воды в межклеточном пространстве, структур соединительной ткани, их гидрофильности (превращение геля в золь).

Прилипание (адгезия) форменных элементов крови и инородных частиц к эндотелию. Этот эффект регистрируют в первые 5-15 мин после механического или химического повреждения эндотелия микрососудов. Увеличение адгезивных свойств эндотелия обычно отмечают при гипоксии и воспалении. Чаще происходит адгезия лейкоцитов и тромбоцитов. Лейкоциты становятся ригидными и с трудом деформируются, при воспалении происходит нарушение микроциркуляции. Адгезивность клеток повышается и в опухолях. С процессами адгезии клеток связано и тромбообразование.

Эмиграция лейкоцитов и тромбоцитов – важное патогенетическое звено сосудистых нарушений микроциркуляции. Миграция гранулоцитов и моноцитов происходит через межэндотелиальные щели путем образования этими лейкоцитами псевдоподий вследствие уси-

ления их активности, что особенно ярко выражено при ацидозе. Позже мигрируют лимфоциты, но не через межклеточные щели, а трансцеллюлярно, посредством больших везикул. Это происходит и при ацидозе (больше), и при алкалозе (меньше). Далее в результате резко увеличенной проницаемости стенок капилляров через межэндотелиальные щели начинают проходить не только лейкоциты, но и эритроциты.

6.3.2. Микрокровоизлияния

Микрокровоизлияния возникают при сильном повреждении стенок микрососудов. Они могут быть в виде разрыва их стенок и диапедеза большого количества эритроцитов.

Разрыв стенок этих капилляров и других микрососудов происходит при увеличении гидростатического давления в сосудах при воспалении, гиперемии, особенно в результате активизации протеаз лейкоцитов и клеток эндотелия, а также действия ФАВ, избыточно образующихся при повреждении клеточных структур.

Диапедез эритроцитов возникает в случаях уменьшения резистентности стенки капилляров. Уменьшение прочности стенок капилляров и других микрососудов может быть связано с действием токсинов при эндогенной интоксикации (например, при механической желтухе), при тромбоцитопении, сопровождающейся снижением резистентности стенок этих сосудов. Незначительное повышение гидростатического давления может привести либо к микроскопическому разрыву их стенок, либо к выходу (диапедезу) эритроцитов через стенки этих сосудов в ткани.

6.4. Внесосудистые (экстравазкулярные) первичные расстройства микроциркуляции

Они так же, как и предыдущие нарушения, могут быть нескольких видов.

Альтеративные, дисметаболические и экссудативные изменения окружающих микрососуды тканей чаще формируются в результате развития в них воспаления.

В возникновении посттравматических нарушений циркуляции, как в кровеносных, так и в лимфатических сосудах особое значение имеют активация гидролитических ферментных систем, а также протеаз системы комплемента, повышенное образование кининов, гиста-

мина, серотонина и других ФАВ.

Расстройства метаболизма соединительной ткани (коллагеназы и т.д.) также сопровождаются нарушениями микроциркуляции.

К избыточному образованию ФАВ (серотонина, гистамина, простагландинов) и возникновению расстройств микроциркуляции приводят воспаление, аллергические реакции, гипоксия, а также нарушения тонуса нервной системы, нервные терминалы которой примыкают к тучным клеткам.

Реакция тучных клеток возникает при действии на них этиологических и патогенетических факторов и проявляется в виде их дегрануляции. Этот феномен был открыт П. Эрлихом в 1877 г. При различных повреждающих воздействиях, как правило, отмечают дегрануляцию тучных клеток с выходом значительного количества гистамина (около 10 мкг в 1 мм³ клеток) и серотонина (до 700 мкг в 1 мм³ клеток), существенно повышающих проницаемость микрососудов, что становится важным патогенетическим звеном воспаления, а также гепарина (до 1-2 мг в 1 мл плазмы), повышающего активность противосвертывающей системы крови, улучшающего микроциркуляцию и способствующего ускорению восстановления поврежденного эндотелия.

Нарушения лимфообразования и лимфоотока. В условиях повреждения тканей и развития воспаления сначала наблюдают расширение лимфатических капилляров, элиминацию микробов, инородных тел, белков, продуктов распада тканей. По мере нарастания межтканевого отека, а также нарушения системных и местных механизмов регуляции дренажной функции лимфангионов лимфатических сосудов, отмечают затруднение лимфообразования и лимфоотока. Это еще больше усиливает расстройства МКЦ.

Развитие и активизация дистрофического (в том числе нейродистрофического) *процесса* в очаге повреждения и вокруг него усиливают расстройства МКЦ и нарушения нервно-рефлекторных и гуморальных механизмов регуляции метаболических, морфологических и физиологических процессов.

Комбинированные расстройства микроциркуляции представляют собой сочетание нескольких видов нарушений микроциркуляции.

6.5. Принципы коррекции расстройств микроциркуляции

В целях нормализации нарушения как регионарного крово- и

лимфотока, так и микроциркуляции используют этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы лечения.

Этиотропный принцип имеет целью устранение или уменьшение степени патогенного действия причинных факторов и неблагоприятных условий, вызывающих расстройства центрального, регионального и микроциркуляторного крово- и лимфообращения.

Патогенетический принцип направлен на разрыв основных звеньев патогенеза, устранение или ослабление ведущих и второстепенных звеньев патогенеза.

Саногенетический принцип направлен на усиление и ускорение защитно-компенсаторно-приспособительных и восстановительных реакций и механизмов.

Симптоматический принцип имеет целью устранение или ослабление тягостных субъективных ощущений.

Для этого используются пути, методы и средства, имеющие целью: 1) улучшить реологические свойства крови (восстановление нарушений суспензионной стабильности форменных элементов крови), способствуют предотвращению или ослаблению не только образования сгустка, но и повышения вязкости крови, а также улучшению ее текучести; 2) снизить адгезивность эндотелия сосудистой стенки; 3) уменьшить агрегационную активность тромбоцитов; 4) понизить активность свертывающей системы крови; 5) активизировать антисвертывающую и фибринолитическую системы крови, что приводит к угнетению образования микротромбов и микроэмболов; 6) уменьшить повышенную проницаемость мембран микрососудов; 7) улучшить лимфообразование и лимфоток; 8) повысить адаптивные возможности клеточно-тканевых структур, имеющих расстройства микроциркуляции.

7. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЗОВ И ЭМБОЛИЙ

Наиболее частыми причинами развития венозной гиперемии, ишемии, стаза и нарушений микроциркуляции являются *тромбозы и эмболии*, которые не относятся к типовым патологическим процессам.

7.1. Тромбоз

Тромбоз – процесс прижизненного образования на внутренней поверхности стенок сосудов или в их просвете сгустков, состоящих из элементов крови и препятствующих движению крови по сосудам.

7.1.1. Виды тромбов. Их характеристика

Различают *пристеночные* (частично уменьшающие просвет сосудов) и *закупоривающие тромбы*.

В зависимости от преобладания в структуре сгустков тех или иных элементов различают разные их виды.

Белый (агглютинационный) тромб. Ведущее значение имеет активизация процессов адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов (преимущественно тромбоцитов и лейкоцитов).

Красный (коагуляционный) тромб. В основе его образования главную роль отводят активации процессов свертывания (коагуляции) крови, элементы которой (тромбоциты, лейкоциты и, главным образом, эритроциты, которых больше всего в крови) запутываются в нитях фибрина. Следует отметить, что красный тромб образуется быстрее белого, обычно после значительного повреждения стенки сосуда.

Смешанный тромб. Его встречают наиболее часто. В его образовании важную роль играет активация процессов, как свертывания, так и адгезии, агрегации и склеивания форменных элементов крови (чередование белых и красных тромбов).

7.1.2. Причины тромбообразования

К ним относится нарушение (повреждение) целостности стенки сосудов, вызванное различными патогенными факторами внешней и внутренней сред (физические, химические, биологические), в том числе приводящими к развитию воспаления (при действии флогогенов), аллергии (при действии аллергенов) и различным заболеваниям (атеросклероз, ишемическая и гипертоническая болезнь и др.).

7.1.3. Патогенез тромбообразования

В механизмах развития тромбов большое участие принимают

следующие патогенетические факторы (триада Вирхова).

Повреждение сосудистой стенки (проявляющееся нарушениями ее физико-химических свойств, питания, метаболизма, структуры). В частности, поврежденная сосудистая стенка становится смачиваемой, теряет электрический заряд и выделяет в кровь активный тромбопластин. В результате этого элементы крови прилипают к ней.

Повышение активности свертывающей и / или снижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем крови (увеличение образования тромбопластина, протромбина, тромбина, фибриногена, фибрина, уменьшение образования гепарина).

Замедление тока крови и его нарушение в виде завихрений (в области тромба, агрегатов эритроцитов, атероматозных бляшек, аневризмы сосуда и др.).

В процессе гемостаза выделяют две фазы: 1) *первая фаза* – сосудисто-тромбоцитарная (клеточная); 2) *вторая фаза* – коагуляционная (плазменная).

Эти фазы охарактеризованы в главе «Патология гемостаза».

7.1.4. Исходы тромбоза

Могут быть следующими: 1) рассасывание тромба (с восстановлением местного кровообращения); 2) расплавление тромба (которое бывает как асептическим, так и гнойным с образованием абсцесса); 3) организация (прорастание соединительной тканью, в результате чего тромб плотно фиксируется к стенке сосуда); 4) реканализация (прорастание микрососудами), особенно рыхлого тромба; 5) отрыв тромба с образованием эмбола (тромбоэмбола).

7.2. Эмболия

Эмболия (от греч. emballein – бросить внутрь) – процесс перенесения током крови или лимфы тел (эмболов), которые в норме в сосудистом русле не встречаются и закупорка ими кровеносных или лимфатических сосудов.

7.2.1. Виды эмболий. Их характеристика

Эмболии классифицируют по характеру эмбола и его локализации в сосудистом русле. Различают экзогенную и эндогенную эмбо-

лии.

Экзогенная эмболия

При экзогенной эмболии эмбол попадает в сосудистое русло извне. К ней относят следующие виды эмболий: газовая, воздушная, микробная, паразитарная, плотными инородными телами.

Газовая эмболия может возникать при декомпрессионной (кессонной) болезни у водолазов, рабочих кессонов. В случае быстрого подъема с больших глубин, где повышено барометрическое давление (а, значит, отмечается повышенная растворимость газов, особенно, азота, в биосредах организма), на меньшие глубины, где имеется более низкое барометрическое давление (а, значит, более низкая растворимость газов, в том числе, и азота в крови). В этой связи в крови появляется большое количество пузырьков кислорода, углекислого газа и, особенно, газообразного азота (кровь как бы «закипает»). Образовавшиеся газовые пузырьки-эмболы переносятся кровью по кровеносным сосудам тех или иных органов большого и малого кругов кровообращения. Для предупреждения возможности развития кессонной болезни подъем с глубин необходимо осуществлять медленно, с остановками, чтобы высвобождающиеся из крови газы медленнее образовывались и успевали выводиться из организма с выдыхаемым воздухом. Газовая эмболия возможна и при развитии анаэробной (газовой) гангрены.

Воздушная эмболия развивается при попадании воздуха в просвет сосудов. Она может возникать при нарушении правил внутрисосудистых инъекций или катетеризаций (когда с раствором в сосудистое русло попадают пузырьки воздуха), повреждениях крупных неспадающихся вен шеи и грудной полости, разрыве стенки грудной клетки и альвеол легких осколками снарядов и взрывной ударной волной или при быстром подъеме человека на большие высоты на летательных аппаратах (самолетах, космических кораблях) в результате их разгерметизации. Попавшие в просвет сосудов воздушные пузырьки различных размеров закупоривают соответствующие по размерам сосуды и вызывают избыточную афферентацию с обширного сосудистого рецепторного поля, приводя к выраженным расстройствам местного кровообращения в различных органах малого и большого кругов кровообращения. Чувствительность и устойчивость различных видов организмов к воздушной эмболии неодинаковая. Например, у кроликов смерть вызывает воздушная эмболия уже в объеме 2-3 см³ на 1 кг массы тела, у собак – только 50 см³ на 1 кг массы тела, у чело-

века значительно большими, чем у кроликов, но существенно меньшими, чем у собак, объемами воздуха.

Микробная эмболия может возникать при попадании в сосудистое русло большого количества микроорганизмов. Они приводят к разнообразным расстройствам местного кровообращения (особенно, микроциркуляции) в тех или иных органах, а также к развитию в них очагов инфекции.

Паразитарная эмболия часто встречается в условиях жаркого влажного климата при попадании различных гельминтов через кожу в сосудистое русло, особенно лимфатическое, что затрудняет лимфоотток, нарушает процессы микроциркуляции и нередко приводит к развитию слоновости.

Эмболия плотными инородными телами встречается наиболее редко, в частности при попадании через поврежденные ткани в сосудистое русло мелких осколков снарядов, камней, а также пуль, иглолок и других предметов. Последнее приводит к разнообразным расстройствам регионарного кровообращения (особенно микроциркуляции).

Эндогенная эмболия

При эндогенной эмболии эмболы в виде оторвавшихся клеточно-тканевых структур организма (тромбов, кусочков тканей, групп клеток или околоплодной жидкости) по тем или иным причинам попадают в кровь или лимфоток и вызывают соответствующие многообразные как неспецифические, так и специфические расстройства.

Тромбоэмболия – эмболия всем оторвавшимся тромбом или его частью. Встречают этот вид эмболии наиболее часто. Причиной отрыва тромба становится его неполноценность, возникающая вследствие нарушения фазы ретракции сгустка, асептического или гнойного расплавления тромба.

Тканевая эмболия – эмболия клеточно-тканевыми структурами, возникающими при массивной травме тканей, особенно жировой, а также клетками злокачественных опухолей.

Жировая эмболия развивается при попадании капелек жира, преимущественно в венозные сосуды большого круга кровообращения в результате повреждения либо костного мозга, либо подкожной жировой клетчатки. Эмболия может развиваться в сосудах малого круга кровообращения, хотя отсюда эмболы могут вновь попасть в большой круг (вследствие хорошо развитых артерио-венозных анастомозов малого круга кровообращения и обилия широких, хорошо растя-

гивающихся капилляров). В зависимости от вида млекопитающих смерть может наступить при количестве жировых эмболов от 0,9 до 3 см³ на 1 кг массы тела.

Клеточная эмболия бывает вызвана преимущественно оторвавшимися клетками злокачественных опухолей и попавшими в крово- и лимфоток.

Эмболия околоплодными водами возникает в результате попадания околоплодных вод в поврежденные сосуды матки на участке отделившейся плаценты.

В зависимости от локализации эмбола различают эмболию кровеносной системы и эмболию лимфатической системы.

Эмболия кровеносной системы подразделяются на три основных вида: большого круга кровообращения; малого круга кровообращения; системы воротной вены.

Эмболия лимфатической системы возникает наиболее часто при метастазировании злокачественных опухолей, попадании и размножении паразитов (например, филярий), приводящих к развитию слоновой болезни.

Эмболия большого круга кровообращения возникает при патологических процессах в легочных венах (при флебитах, тромбоемболиях) и образовании эмболов в камерах левой половины сердца (при образовании тромбов на клапанах и эндокарде), в аорте и артериях большого круга кровообращения (при изъязвлениях артеросклеротических бляшек, дистрофических процессах). С током крови эмболы попадают и застревают в меньших по диаметру сосудах (коронарных, мозговых, почечных и др.).

Эмболия малого круга кровообращения возникает в результате развития патологических процессов и образования эмболов в камерах правой половины сердца, в артериях малого круга и венах большого круга кровообращения либо вследствие эмболии легочных сосудов личинками аскарид (проходящих аэробный цикл своего развития в легких). Для возникновения гемодинамических расстройств необходимо, во-первых, чтобы мелкие эмболы закупорили не менее трех четвертей легочных сосудов, во-вторых, чтобы крупные эмболы попали в область бифуркации легочной артерии и вызвали плевропульмональный рефлекс (способный привести к спазму коронарных артерий, ишемии и даже остановке сердца). Эмболия сосудов малого круга кровообращения часто сопровождается выраженной активацией фибринолитической системы крови, приводящей нередко к массив-

ным кровотечениям.

Эмболия системы воротной вены возникает в результате патологических процессов, развивающихся в бассейне воротной вены. Чаще всего она образуется вследствие тромбоза при воспалительных процессах стенок, как вен, так и кишок, особенно при кишечной непроходимости. В итоге развиваются венозная гиперемия, стаз, дистрофические изменения, паранекроз, некробиоз и некроз различных отделов кишечника.

Кроме того, выделяют ретроградную и парадоксальную эмболии.

При ретроградной эмболии крупные тромбы движутся в больших венах нижней половины тела, особенно нижних конечностей, не в соответствии с законами гемодинамики, а в силу тяжести тромбов и земного притяжения. Последнее обнаруживают чаще при замедлении тока венозной крови и ослаблении присасывающего действия грудной клетки.

При парадоксальной эмболии тромбы из левой половины сердца могут попадать в правую и (очень редко) наоборот. Это происходит при незаращении межпредсердной или межжелудочковой перегородки, а также боталлова протока сердца.

7.2.2. Проявления и исходы эмболий

Могут быть самыми различными и определяться следующими факторами:

- 1) локализацией, видом, объемом, количеством тромбов;
- 2) размерами, строением и функциональной значимостью закупоренных сосудов;
- 3) состоянием коллатерального кровообращения;
- 4) соотношением активности свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови;
- 5) скоростью и интенсивностью нарушения регионарного кровотока;
- 6) реактивностью и резистентностью вовлеченных в патологический процесс тканей, органов, систем и организма в целом.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите основные виды типовых расстройств регионарного кровообращения.
2. Дайте определение понятия «артериальная гиперемия», перечислите

те и охарактеризуйте основные ее виды и признаки.

3. Что является основным звеном патогенеза артериальной гиперемии?

4. Назовите и охарактеризуйте механизмы ее развития и проявления.

5. Дайте определение понятия «венозная гиперемия».

6. Что следует понимать под термином основное звено патогенеза венозной гиперемии? Назовите и охарактеризуйте механизмы ее развития и проявления.

7. Каковы исходы и значение венозной гиперемии?

8. Дайте определение понятия «ишемия», перечислите основные признаки ишемии.

9. Что является основным звеном патогенеза ишемии? Назовите и охарактеризуйте механизмы ее развития и проявления.

10. Каковы проявления, исходы и значение ишемии?

11. Дайте определение понятия «коллатеральное кровообращение»

12. Перечислите и охарактеризуйте основные виды и механизмы коллатерального кровообращения.

13. Дайте определение понятия «стаз». Назовите и охарактеризуйте основные виды, исходы и значение стаза.

14. Что следует понимать под термином микроциркуляция?

15. Назовите основные типы нарушений микроциркуляции.

16. Охарактеризуйте внутрисосудистые (интраваскулярные) расстройства микроциркуляции.

17. Дайте определение понятия «сладж», назовите его причины, механизмы и последствия.

18. Охарактеризуйте типовые формы сосудистых (чрезстеночных) расстройств микроциркуляции.

19. Охарактеризуйте типовые формы внесосудистых (экстраваскулярных) расстройств микроциркуляции.

20. Назовите и охарактеризуйте основные принципы коррекции нарушений микроциркуляции.

21. Дайте определение понятия «тромбоз», назовите основные виды тромбов, их причины, механизмы развития и исходы.

22. Дайте определение понятия «эмболия» и «эмбол».

23. Назовите и охарактеризуйте основные виды эмболий, их проявления и исходы.

ЛЕКЦИЯ 10

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И ОТВЕТА (РЕАКЦИИ) ОСТРОЙ ФАЗЫ

1. ВОСПАЛЕНИЕ

Термин «воспаление» происходит от латинского слова *inflammatio* и греческого слова *phlogosis*, что условно означает «воспламенение», «жар».

Известный русский патофизиолог В.В. Воронин, глубоко и всесторонне изучавший воспаление, писал: «Изучать литературу о воспалении – значило бы писать историю всей медицины».

Воспаление – одна из наиболее частых типовых форм реакций организма на действие разнообразных патогенных факторов.

Аналоги воспаления встречаются на различных ступенях развития животного мира, но особой сложности и совершенства воспаление достигло у высших животных и человека.

Воспаление – основное проявление многих заболеваний, а локализация и характер воспалительного процесса в том или ином органе нередко определяет нозологическую форму и специфику болезни.

Для обозначения воспаления ткани или органа принято добавлять окончание «-ит» (*-itis*) к греко-латинскому названию ткани или конкретного органа (например, гепатит, миокардит, нефрит, колит, энцефалит, менингит, ринит, конъюнктивит, дерматит и т.д.). Реже воспалению дают специальное название (например, пневмония, абсцесс, флегмона и т.д.).

Важно отметить, что при воспалении организм жертвует местным (частью своих поврежденных клеточно-тканевых структур в очаге воспаления) ради сохранения целого (всего организма).

1.1. Теории воспаления

В процессе развития человечества были предложены следующие различные теории происхождения, сущности и значения воспаления.

Защитная теория Гиппократа (IV век до н.э.): воспаление обеспечивает уменьшение распространения вредного агента по организму.

Теория Джона Гунтера (XVIII век) рассматривала воспаление как обязательную реакцию организма на повреждение, при помощи которой поврежденная часть тела восстанавливает свои функции.

Нутритивная теория Рудольфа Вирхова (1858): при воспалении отмечают избыточное питание поврежденных тканей, особенно как клеток, так и межклеточных структур, приводящие к их гипертрофии и пролиферации.

Сосудистые теории Генле (1846), *Брокса* (1849) и более известная теория *Юлиуса Конгейма* (1867) демонстративно показали динамически развивающиеся при воспалении расстройства местного кровообращения, реакций сосудов, экссудации и эмиграции лейкоцитов.

Биологическая (эволюционная, фагоцитарная) теория И.И. Мечникова (1892), свидетельствующая о том, что в ответ на то или иное повреждение тканей, у организмов, находящихся на различных уровнях эволюционного развития обязательно, хотя и в разной степени формируется реакция лейкоцитов крови, микро- и макрофагов как кровяных, так и тканевых.

Нервно-трофическая теория Самуэля (1873) и более известная *нервно-сосудистая (вазомоторная) теория Г. Риккера* (1924), согласно которой первичным в развитии воспаления считается нарушение функций сосудисто-двигательных нервов.

Физико-химическая (молекулярная) теория Г. Шаде (1923), согласно которой в очаге воспаления всегда развиваются ацидоз, осмотическая гипертензия, повышение онкотического давления и т.д.

Биохимическая (медиаторная) теория В. Менкина (1948), установившая наличие и разную роль в развитии воспаления флогогенов ФАВ (лейкотаксина, экссудина, фактора лейкоцитоза, пирексина, и др.).

Иммунологическая теория XX века, рассматривающая воспаление как обязательную реакцию иммунной системы.

Динамическая теория А. Поликара (первая половина XX века), вскрывшая динамику первичных, вторичных, васкулярных, плазматических, клеточных, нагноительных и восстановительных изменений в воспалительном очаге.

Существуют и другие теории, каждая из них становилась для своего времени шагом вперед, поэтому критиковать их с позиций современного уровня знаний не следует. Можно лишь отметить, приемлема или нет та или иная теория воспаления сегодня.

Ниже будут рассмотрены современные взгляды на понятие, проявления, сущность, механизмы развития и значение воспаления для организма.

1.2. Местные признаки воспаления

К местным относят следующие пять основных признаков воспаления.

Краснота (rubor), развивающаяся в результате увеличения количества функционирующих сосудов (артериол и преимущественно капилляров), артериализации венозной крови, повышения содержания HbO₂, имеющего ярко-алый цвет.

Припухлость (tumor), возникающая вследствие увеличения кровенаполнения тканей и формирования отека.

Жар (calor) – повышение температуры тканей, возникающее в результате увеличенного притока более горячей артериальной крови, а также вследствие активизации окислительных процессов.

Боль (dolor), появляющаяся вследствие раздражения рецепторов поврежденных тканей из-за сдавления их отеком, действия гипоксии, токсинов, различных физиологически активных гуморальных веществ.

Нарушение функции (functio laesa), всегда сопровождающее вовлечение в воспалительный процесс клеточно-тканевых структур организма.

Первые четыре признака (знаменитая тетрада) были описаны в I веке н.э. Цельсом в труде «О делах медицины». Пятый (ведущий) признак воспаления добавил во II веке н.э. врач римских гладиаторов Клавдий Гален. Он же впервые дал понятие о воспалении как о местной лихорадке.

1.3. Определение понятия «воспаление»

Воспаление – сложный типовой патологический процесс, который: 1) выработан в процессе эволюции (фило- и онтогенеза); 2) генетически запрограммирован; 3) имеет преимущественно защитно-адаптивное значение; 4) возникает в ответ на действие различных повреждающих (флогогенных) факторов; 5) включает комплекс преимущественно местных (а также общих) структурных, метаболических и функциональных, специфических и неспецифиче-

ских, приспособительных и разрушительных изменений; б) характеризуется динамическими изменениями альтерации, обмена веществ, микроциркуляции с экссудацией, эмиграцией и фагоцитозом лейкоцитов и пролиферации; 7) направлен на локализацию, уничтожение и удаление из организма флогогенного фактора, а также ликвидацию неблагоприятных последствий его действия и восстановление поврежденных тканей.

1.4. Классификация воспаления

Различают два основных вида воспаления: физиологическое и патологическое.

Физиологическое воспаление возникает при некоторых физиологических процессах (менструациях, незначительных повреждениях как слизистых оболочек пищеварительного тракта при приеме пищи, так и кожи при механической работе, мытье в бане, сауне).

Патологическое воспаление развивается в ответ на действие различных патогенных факторов и широко встречается при многообразных патологических процессах, патологических состояниях и заболеваниях.

1.4.1. Классификация патологического воспаления

В зависимости от реактивности организма воспаление делят на *адекватное* (нормергическое) и *неадекватное* (гиперергическое и гипергическое) воспаление.

Гиперергическое воспаление возникает при различных видах сенсибилизации, алергизации организма. В его основе лежит повышение возбудимости структур (нервной, мышечной, железистой тканей), а также усиление процессов возбуждения и ослабления процессов торможения различных нейронов центральной и периферической нервной системы.

Гипергическое воспаление возникает при наркозе, сне, депрессиях, лучевой болезни, старении организма, развитии дистрофических и опухолевых процессов, кахексии. В его основе лежит снижение чувствительности возбудимых тканей, ослабление процессов возбуждения и усиление процессов торможения в нервной системе, угнетение активности эндокринной, иммунной, мышечной, сердечно-сосудистой и других систем.

По биологическому значению для организма воспаление бывает *положительным* (защитно-приспособительным) и *отрицательным* (патологическим).

По характеру и степени изменений воспаление делят на *специфическое* (при туберкулезе, брюшном тифе, дизентерии) и *неспецифическое* (при банальной инфекции).

В зависимости от превалирования того или иного компонента (основного процесса) различают следующие виды воспаления: 1) альтеративное – превалируют явления повреждения; 2) экссудативное – превалируют нарушения микроциркуляции и экссудация; 3) пролиферативное – превалируют процессы размножения клеток, особенно соединительной ткани; образуется новая ткань взамен поврежденной.

В зависимости от вида экссудата воспаление бывает: 1) серозное; 2) фибринозное; 3) геморрагическое; 4) гнилостное; 5) гнойное; 6) смешанное.

По клиническому течению (скорости развития и длительности течения) воспаления делят на: 1) острое (до 1 мес); 2) подострое (до 3–6 мес); 3) хроническое (более 6 мес).

1.4.2. Исходы воспаления

Исходы воспаления могут быть различными.

Выздоровление (возврат к норме) с полным или неполным восстановлением поврежденных структур, метаболических процессов и функций (например, частичная или полная замена поврежденного эпителия образовавшимся соединительно-тканевым рубцом).

Переход острого воспаления в хроническое.

Переход одного воспалительного заболевания в другое.

Обратимая гибель клеток (некоторые виды углеводной, жировой, белковой дистрофии, паранекроз).

Необратимая гибель клеток (гидропическая дистрофия, некробиоз, некроз).

Гибель всего организма.

1.5. Этиология воспаления

Воспаление формируется преимущественно как местная, реже как общая реакция организма на патогенный (флогогенный) раздражитель и вызываемые им повреждения. По происхождению флого-

генные раздражители делят на две группы: экзогенные и эндогенные.

Экзогенные факторы могут быть инфекционной и неинфекционной природы.

Инфекционные факторы: вирусы, микоплазмы, риккетсии, бактерии, простейшие, паразиты.

Неинфекционные факторы: физические (механические, термические, электрические, радиационные); химические (неорганические и органические кислоты, щелочи и др.); биологические (яды насекомых, змей, растений, чужеродные белки); психогенные (характерные преимущественно для человека).

Эндогенные факторы представлены продуктами распада и нарушенного метаболизма тканей, отложения солей, кровоизлияниями, тромбами, эмболами, доброкачественными и злокачественными опухолями, сапрофитной микрофлорой.

Характер и интенсивность развития воспаления зависят от вида и силы флогогенного раздражителя, а также внешних и внутренних условий, в которых он действует.

1.6. Патогенез воспаления

Независимо от вида флогогенного раздражителя в развитии воспалительной реакции играет роль совокупность следующих (развивающихся одновременно и тесно взаимосвязанных между собой) процессов, называемых компонентами воспаления. К ним, как видно из рис. 2, относят следующие.

- *Альтерация* (от лат. *alteratio*) – изменение, раздражение, разрушение.
- *Изменение обмена веществ в очаге воспаления.*
- *Нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции*, сопровождающееся: 1) экссудацией (от лат. *exudatio*) – выпотеванием воспалительной жидкости; 2) эмиграцией (от лат. *emigrare*) – выселением (выходом клеток крови из просвета сосудов в очаг повреждения); 3) фагоцитозом (*phagocytosis* от греч. *phagein* + *kytos* + *os*), т.е. захватыванием, поглощением и перевариванием инородных образований макрофагами и микрофагами (в основном моноцитами и нейтрофилами).
- *Пролиферация* (*proliferatio*, от лат. *proles* – потомство + *fero* – приношу) – размножение клеток, главным образом соединительной и эпителиальной тканей.

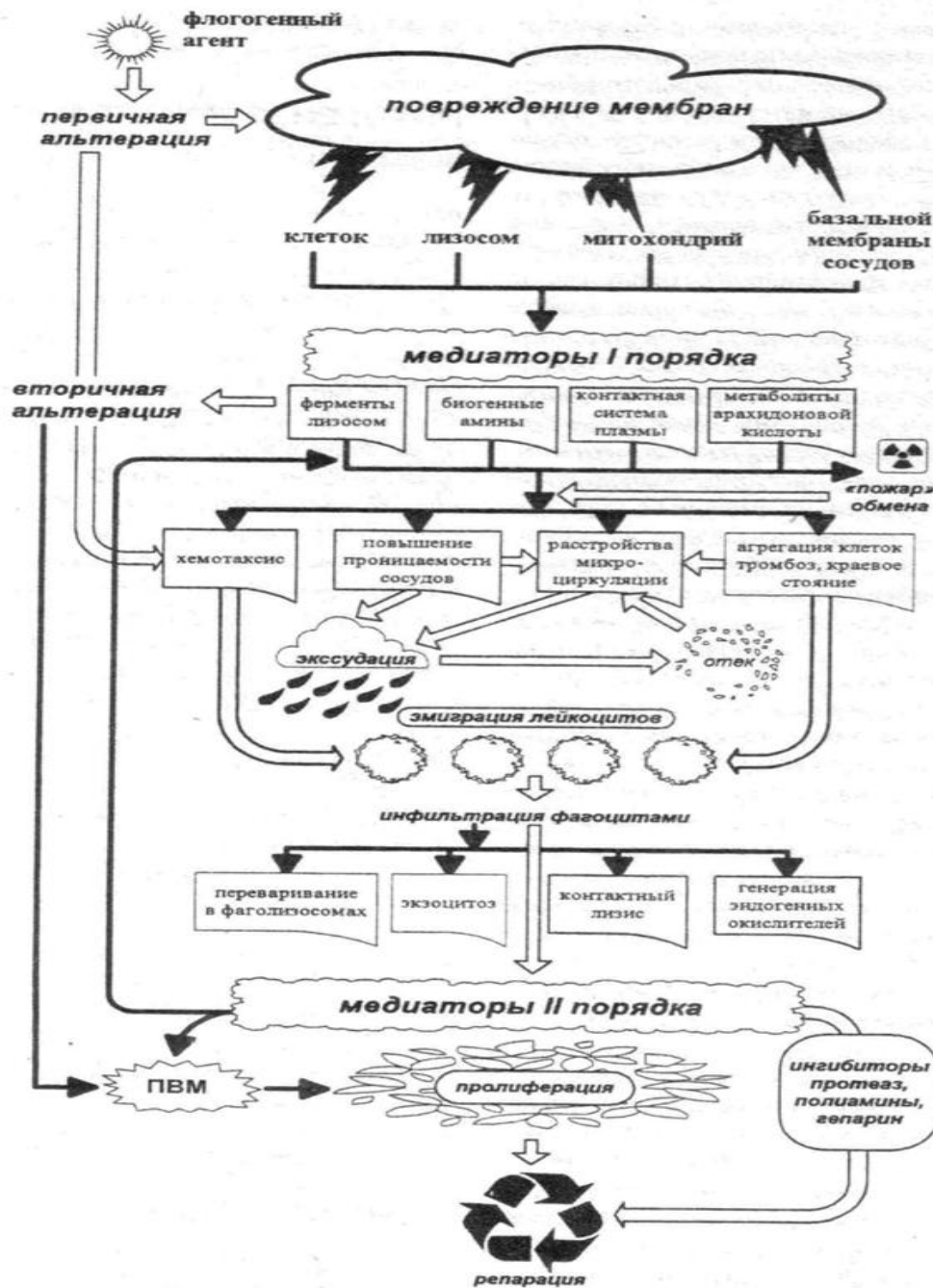


Рис.2. Последовательность событий при развитии острого воспаления (ПВМ – противовоспалительные медиаторы (цит. по: Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999)

1.6.1. Альтерация и изменение обмена веществ в очаге воспаления

Термин «альтерация» означает раздражение и повреждение рецепторов, мембран, внутриклеточных органелл (особенно ядер, лизосом, митохондрий), целых клеток, межклеточного вещества, пери-

ферических (особенно терминальных), кровеносных и лимфатических сосудов. Альтерация – первое и непосредственное следствие действия флогогенного и патогенетических факторов. Она включает комплекс обменных, физико-химических, структурных и функциональных изменений в поврежденных и близлежащих тканях. Морфологически она проявляется различными формами и степенями дистрофии, паранекроза, некробиоза, некроза. Альтерация, как правило, становится пусковым звеном патогенеза развития различных патологических процессов, состояний и болезней.

Различают два вида альтерации: первичную и вторичную.

Первичная альтерация возникает в ответ на прямое действие воспалительного (флогогенного) фактора и пролонгирует его патогенное действие. Степень и характер альтерации зависит от интенсивности и качества флогогенного фактора, а также от локализации и площади повреждения, реактивности и резистентности поврежденных структур и организма в целом.

Вторичная альтерация возникает под влиянием различных патогенетических факторов: как местных изменений (физико-химических факторов, количества и активности медиаторов воспаления, сосудистых реакций и др.), так и системных (нервной и гуморальной, в том числе эндокринной и иммунной) реакций.

Соотношение выраженности первичной и вторичной альтерации может быть различным. Это соотношение обусловлено объемом и характером ткани, главным образом количеством вовлеченных в патологический процесс сосудов (кровеносных и лимфатических) и нервных структур. Обычно чем больше первичная альтерация, тем больше и вторичная. Но при чрезмерно выраженной первичной альтерации (глубокий некроз, обугливание, промерзание) вторичная альтерация может быть не большей, а такой же или даже значительно меньшей степени. Наиболее выражены процессы альтерации в паренхиматозных органах, а также в коже и слизистых (при вовлечении их в аллергические реакции). По мере развития воспаления в очаге первичного повреждения и прилегающих к нему участках ткани развиваются нарушения кровообращения, нервной трофики, гипоксия, ацидоз, появляются токсины. Эти изменения – важные патогенетические факторы, вызывающие новую волну альтерации (т.е. вторичную альтерацию).

Взаимосвязь основных процессов (компонентов) в динамике воспаления условно представлена на рис. 3.

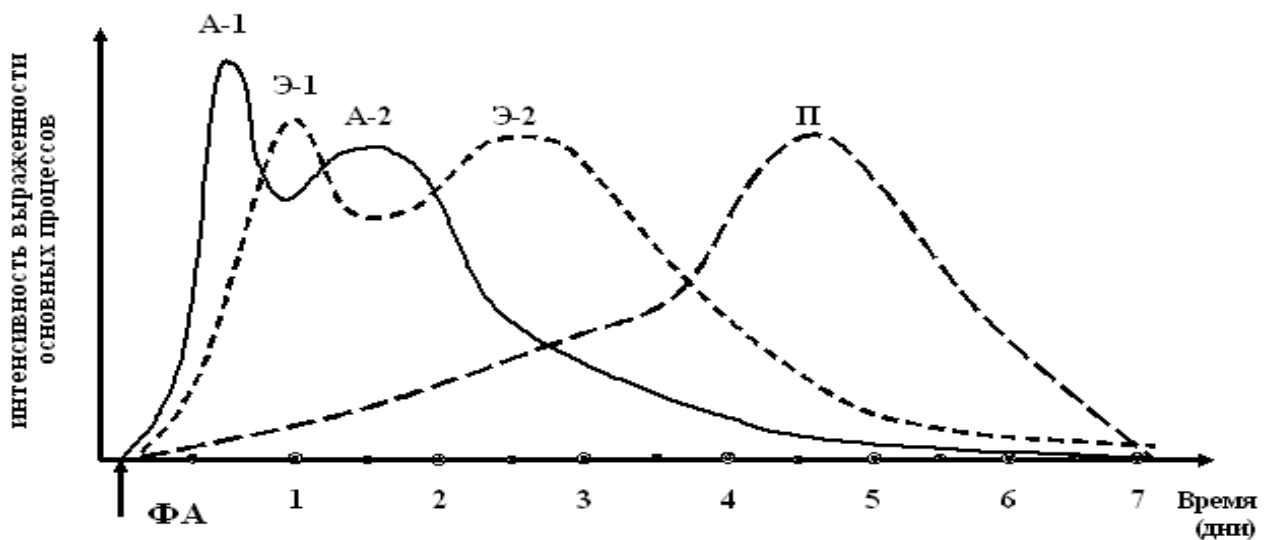


Рис. 3. Взаимосвязь основных процессов в динамике воспаления: ФА – флогогенный агент; А-1 – первичная альтерация; А-2 – вторичная альтерация; Э-1 – первичная экссудация; Э-2 – вторичная экссудация; П – пролиферация)

Особое значение в развитии альтерации придают соединительной ткани, состоящей из основного вещества и клеток. Воспаление характеризуется качественным изменением основного вещества, проявляющимся в повышении дисперсности коллоидов и способности их к набуханию. Краситель (например, тушь), в норме проникающий в соединительную ткань только под давлением, при воспалении легко распространяется по поврежденной ткани. Это связано с действием гидролитических ферментов и гиалуронидазы, которые значительно повышают проницаемость соединительной ткани.

Альтерация – пусковой механизм развития различных изменений в очаге воспаления, развивающихся по типу цепной реакции.

В ответ на первичную и особенно вторичную, альтерацию возникает комплекс разнообразных структурных, физико-химических, обменных и функциональных изменений, как в поврежденных структурах, так и вокруг них.

Комплекс структурных изменений разнообразен, проявляется на различном уровне организации организма и обычно включает деструкцию следующих структур: 1) микрососудов (капилляров, пре- и посткапилляров, сфинктеров, артериол, венул, артериоло-венульных шунтов); 2) соединительной ткани (волокон, межклеточного вещества, клеток), эндотелиоцитов нервных, эпителиальных, тучных клеток

и клеток крови; 3) протоплазмы, ядер, различных органелл (особенно лизосом, митохондрий, рибосом, эндоплазматического ретикулума); 4) клеточных мембран и мембран органелл; 4) транспортных каналов для ионов Na^+ , Ca^{+2} , Cl^- и других; углеводов, липидов, белков, ФАВ и т.д.; 5) пиноцитозных пузырьков (везикул), ответственных за транспорт разных веществ.

Комплекс физико-химических изменений включает следующие, нарастающие в динамике воспалительного процесса, изменения: 1) ацидоз (снижение pH); 2) гиперioniю (увеличение количества Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Cl^- , HPO_4^- и др.); 3) дисioniю (увеличение внеклеточного K^+ и внутриклеточного Na^+); 4) гиперосмию (увеличение осмотического давления); 5) гиперонкию (увеличение онкотического давления); 6) увеличение дисперсности и гидрофильности белков паренхиматозных, нервных и, особенно, соединительнотканых структур и т.д. Физико-химические изменения в очаге воспаления играют важную роль в увеличении образования и изменения активности медиаторов воспаления.

Комплекс метаболических изменений возникает вследствие как структурных, так и физико-химических изменений ядра и органелл (главным образом, митохондрий и лизосом клеток). *Он включает следующие процессы:* 1) активацию катаболизма белков, липидов, углеводов и их соединений; 2) торможение анаболических процессов; 3) усиление аэробного и, особенно, анаэробного гликолиза; 4) усиление тканевого дыхания, сменяющегося его снижением; 5) активацию процесса окислительного фосфорилирования (сопровождающегося увеличением синтеза макроэргов), сменяющегося его снижением и разобщением (при этом нарастает дефицит АТФ); 6) усиление процесса теплопродукции, сменяющегося его ослаблением; 7) накопление разнообразных недоокисленных продуктов метаболизма (вследствие повышения содержания лактата, пирувата, кетоновых тел и др.).

Ацидоз и активизация протеаз, липаз, гликозидаз и др. гидролаз способствуют диссоциации органических кислот и слабых оснований (это приводит к увеличению в очаге воспаления осмотического давления). Одновременно наблюдают распад крупных белковых молекул на мелкие, выход белков из крови (в результате увеличения проницаемости стенок сосудов), изменение физико-химических свойств соединительной ткани и т.д. Все это увеличивает не только осмотическое, но и онкотическое давление гидрофильность тканевых струк-

тур.

Большинство из перечисленных выше метаболических изменений также способствует активизации образования медиаторов воспаления.

Комплекс функциональных изменений прямо зависит от степени и характера структурных, физико-химических и метаболических расстройств. Он включает разнообразные защитно-компенсаторно-приспособительные и патологические изменения функций как поврежденных, так и неповрежденных структур (клеток и межклеточного вещества) практически всех (соединительной, эпителиальной, мышечной и нервной) тканей, особенно клеток крови, эндотелиоцитов, тучных и других клеток.

Следует отметить, что центр воспаления – это не центр повреждения (не участок некроза), а периферия поврежденного, но еще живущего и кровоснабжаемого участка ткани.

1.6.2. Расстройства периферического крово- и лимфообращения в очаге воспаления

Наиболее часто в очаге воспаления встречаются следующую динамическую последовательность реакций кровеносных сосудов.

1. *Спазм артериол*, приводящий чаще к временной, иногда – к длительной ишемии (вплоть до прекращения кровотока, т.е. может завершиться ишемическим стазом). Спазм обусловлен увеличением тонуса вазоконстрикторов, имеющего рефлекторный генез. Он приводит к невозможности проникновения повреждающих факторов (микробов, токсинов и др.) в кровотоки и распространения с ним по организму.

2. *Артериальная гиперемия* в динамике воспаления может иметь различный механизм развития: 1) рефлекторный; 2) нейротонический (в основе и того, и другого механизма лежит преобладание тонуса вазодилататоров над вазоконстрикторами); 3) гуморально-метаболический (увеличение образования недоокисленных продуктов и вазодилататорных ФАВ); 4) нейропаралитический (паралич суживающих либо и суживающих, и сосудорасширяющих нервных волокон); 5) миопаралитический (паралич гладких мышц сосудов).

3. *Венозная гиперемия в динамике воспаления* возникает вследствие несоответствия между притоком и сниженным оттоком крови под

влиянием следующих различных механизмов: 1) нарушение структуры вен; 2) паралич нервно-мышечного аппарата вен; 3) сдавление вен образующимся и нарастающим экссудатом, увеличение общей площади сосудистого русла; 4) активация процессов адгезии, агрегации и агглютинации тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, особенно в венозных микрососудах; 5) микротромбообразование (на внутренних стенках вен); 6) увеличение проницаемости сосудистой стенки микрососудов (для воды, солей, макро- и микроэлементов, ФАВ, витаминов, углеводов, липидов, белков); 7) сгущение и увеличение вязкости крови и т.д.

На фоне венозного застоя формируется престатическое состояние (сначала толчкообразное, потом маятникообразное движение крови), а затем – стаз.

4. *Венозный стаз* завершает венозную гиперемию и характеризуется полной остановкой кровотока в венах.

5. *Истинный стаз* может развиваться на различных стадиях воспаления.

6. *Лимфообразование и лимфоотток* в динамике воспаления *при артериальной гиперемии временно активизируются, а при венозной гиперемии – снижаются*. Эти расстройства становятся максимальными при стазе (как венозном, так и истинном). Давление лимфы может увеличиваться до 120 мм вод.ст. Большое количество лимфатических сосудов закупоривается белками, хиломикронами, клетками и различными обломками тканей, в итоге развивается лимфостаз.

1.6.3. Экссудация в очаге воспаления

Экссудация – процесс выхода воспалительной жидкости (экссудата) из крови в ткани. Если в норме капиллярная стенка удерживает в крови 95 % белков, то при воспалении проницаемость для белков сосудистых стенок (капилляров, прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул) возрастает в 3-7 раз и более.

В динамике экссудации сначала увеличивается выход воды, потом – солей, затем – углеводов и, наконец, липидов и белков (альбуминов, глобулинов: α , β и даже γ) и их комплексных соединений.

Экссудат – воспалительная жидкость (основа воспалительного отека), содержащая более 3 % и более белков (главным образом высокомолекулярных), форменные элементы крови (в основном лейкоциты, а также тромбоциты и эритроциты), ферменты и соли.

Транссудат отличается от экссудата меньшим количеством (менее 2 %) и меньшей молекулярной массой белков, а также меньшим содержанием лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, ферментов и солей.

Виды экссудата определяются его составом. Различают серозный, фибринозный, геморрагический, гнойный, гнилостный и смешанный экссудаты.

Серозный экссудат содержит более 2-3 % белков, значительное количество различных клеток, рН составляет 6-7 и более, удельный вес – 1,08 и выше.

Фибринозный содержит большое количество белков, особенно фибриногена и фибрина.

Геморрагический – белки и различные клетки крови, особенно эритроциты.

Гнойный – огромное количество белков (до 6-8 %), погибших лейкоцитов (главным образом нейтрофилов) и клеток поврежденных тканей, а также микроорганизмы.

Гнилостный – большое количество белков, погибших клеток тканей и очень много анаэробных гнилостных микроорганизмов.

Смешанный предоставлен разным сочетанием перечисленных выше видов экссудатов.

В зависимости от вида экссудата различают соответствующие виды экссудативного воспаления.

1.6.3.1. Основные патогенетические факторы экссудации

В образовании воспалительной жидкости (экссудата) участвуют следующие основные патогенетические факторы.

Тканевой фактор – повышение коллоидно-осмотического давления тканей (т.е. увеличение онкотического и осмотического давления тканей, возникающее в результате распада крупных молекул белков на мелкие, диссоциации органических кислот и слабых оснований, увеличения дисперсности клеточно-тканевых структур, ацидоза, увеличения количества и активности протеаз и других гидролитических ферментов).

Мембранный (сосудистый) фактор – повышение проницаемости мембран микрососудов (обусловленное истончением и повреждением базальной мембраны и клеток эндотелия, увеличением межэндотелиальных щелей и каналов эндотелиоцитов) за счет увеличения количе-

ства вазоактивных ФАВ (гистамина, серотонина, кининов, глобулинов проницаемости и др.). Проницаемость стенок микрососудов повышается в результате как пассивного, так и активного транспорта различных веществ.

Гемодинамический фактор – повышение гидростатического давления сначала в артериальной, а затем в венозной части капилляров. Увеличение фильтрации начинается при артериальной гиперемии и нарастает при венозной.

Следует отметить, что снижение онкотического давления крови в генезе экссудации практического значения не имеет.

1.6.3.2. Основные пути экссудации

Выделяют следующие основные виды транспорта экссудата.

Межэндотелиальный пассивный (в связи с изменением формы и размеров эндотелиоцитов и увеличением межэндотелиальной щели).

Трансцеллюлярный пассивный (в связи с расширением клеточных пор).

Трансцеллюлярный активный (с участием как переносчиков без затраты энергии, так и насосов, работающих с затратой энергии АТФ, АДФ, КРФ).

1.6.3.3. Значение экссудации

Значение экссудации может быть адаптивным и патологическим.

Адаптивное значение экссудации заключается в: 1) разбавлении (уменьшении концентрации) и ослаблении действия флогогенного агента на организм; 2) удалении из крови метаболитов и токсинов (а значит, снижении их повреждающего действия на организм) в результате исключения их из крово- и лимфообращения; 3) ферментативной и неферментативной нейтрализации микробов, детритов, токсинов вследствие увеличения их адсорбции поврежденными структурами; 4) бактерицидном и бактериостатическом действии ацидоза (кислых продуктов), а также ФАВ экссудата (например, лизоцима, α , β -лизинов, факторов системы комплемента); 5) переносе из крови в очаг воспаления различных иммунных тел (иммуноглобулинов), нейтрализующих соответствующие антитела; 6) транспорте из крови в очаг воспаления медиаторов воспаления, обеспечивающих адаптивные изменения; 7) затруднении кровотока через сосуды, вовлеченные

в воспалительный процесс (при ишемии, ишемическом стазе, венозной гиперемии, венозном стазе, истинном стазе), а значит, в прекращении распространения по организму токсических веществ, микроорганизмов и т.д.

Важно отметить, что противоотечного эффекта от применения различных противовоспалительных лекарственных средств в первые часы с момента повреждения и развития воспаления часто получить не удастся. Это служит подтверждением положительного биологического значения воспалительного отека.

Патологическое значение экссудации определяется: 1) развитием и увеличением зоны вторичной альтерации; 2) сдавлением и смещением клеточно-тканевых структур, а значит, нарушением их функций; 3) попаданием при повреждении стенок сосудов и стенок полых органов из очага воспаления токсинов, продуктов распада тканей, недоокисленных веществ в просвет сосудов и полости тела с дальнейшим их распространением по всему организму; 4) развитием и увеличением флегмоны и т.д.

1.6.4. Эмиграция в очаге воспаления

Эмиграция – процесс выхода лейкоцитов из просветов сосудов в ткани в очаг воспаления. Первыми (в течение 4-6 час) выходят гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), позднее (через 5-12 час) – моноциты, еще позже (через 12-24 час) – лимфоциты. Гранулоциты и моноциты эмигрируют межэндотелиально, лимфоциты – трансцеллюлярно (через эндотелиоциты путем пиноцитоза).

В процессе эмиграции лейкоцитов выделяют следующие стадии: 1) *краевое стояние* (особенно в сосудах, прилегающих к зоне повреждения); 2) *адгезия* (прилипание лейкоцитов к внутренней поверхности эндотелиоцитов): сначала адгезия *слабая* (отмечают *rolling – роллинг* – прокатывание лейкоцитов по поверхности эндотелиоцитов), затем *прочная* (лейкоцит не движется); 3) *проникновение лейкоцита через стенку микрососуда*; 4) *направленное движение лейкоцитов в сторону очага воспаления.*

Развитию первых двух стадий эмиграции лейкоцитов способствует образование на внутренней поверхности эндотелиоцитов бахромчатых образований в виде хлопьевидных нитей, сгущение и повышение вязкости крови, снижение кровотока в микрососудах, образование и активизация молекул адгезии, селектинов, интегринов и

других ФАВ.

Развитие третьей стадии эмиграции лейкоцитов, совершающейся за 3-6 мин, происходит под влиянием следующих хемоаттрактантов: 1) фактора комплемента С3а, особенно С5а; 2) фактора IV тромбоцитов; 3) метаболитов арахидоновой кислоты; 4) интерферонов и интерлейкинов; 5) интегринов и их взаимодействием с молекулами адгезии; 6) гидролитических ферментов, выделяемых лейкоцитами (коллагеназы, эластазы, гиалуронидазы и др.); 7) острой фазы воспаления; 8) различных иммуноглобулинов и др.

Эмиграции способствует также движение экссудата из сосудов в интерстиций в сторону поврежденных тканей, имеющих более высокое осмотическое и онкотическое давление.

Развитие четвертой стадии эмиграции лейкоцитов (микрофагов, макрофагов, лимфоцитов) в очаг повреждения клеточно-тканевых структур обеспечивается активным (с затратой энергии) амебоидным движением лейкоцитов.

Эмиграция лейкоцитов в эту стадию осуществляется благодаря переходу гиалоплазмы лейкоцитов из состояния геля в золь, снижению поверхностного натяжения цитолеммы «головного» полюса клеток и сокращению актомиозина «хвостового» полюса лейкоцитов. Процесс эмиграции осуществляется с участием следующих хемоаттрактантов:

1) водородных ионов, избыточно образующихся в поврежденных клеточно-тканевых структурах и формирующих нарастающий ацидоз;

2) продуктов распада клеточно-тканевых структур (усиленно образующихся в результате активизации процессов гидролиза, особенно протеолиза);

3) продуктов жизнедеятельности, особенно распада лейкоцитов (гидролаз, катионных белков и др.);

4) продуктов жизнедеятельности, особенно распада микроорганизмов;

5) продуктов взаимодействия антигенов с антителами;

6) факторов комплемента (С3а, С5а);

7) адениннуклеотидов (главным образом АТФ);

8) гликогена;

9) жирных кислот и др.

Немаловажную роль в усилении миграции лейкоцитов, имеющих отрицательный заряд, играет положительный заряд объектов фагоци-

тоза и особенно поврежденных клеточно-тканевых структур (из-за накопления в них ионов, особенно H^+ , K^+ , Ca^{2+}).

Следует отметить, что сдвиг pH в тканях в щелочную сторону (алкалоз), а также гепарин снижают эмиграцию лейкоцитов.

Значение эмиграции лейкоцитов в развитии воспаления крайне велико и способствует: 1) увеличению в очаге воспаления количества питательных веществ (фрагментов нуклеиновых кислот, углеводов, липидов), регуляторных ФАВ (особенно медиаторов воспаления), бактериостатических и бактерицидных веществ (лизосоцима, протеаз, H^+ и др.); 2) захватыванию, поглощению и перевариванию (а значит, разрушению) микроорганизмов, токсинов, продуктов распада тканей путем фагоцитоза; 3) ограничению очага воспаления, предупреждению генерализации инфицирования и интоксикации макроорганизма (формирования лейкоцитарного барьера; затруднения кровотока и лимфооттока; активации как клеточных, так и гуморальных реакций иммунитета (в частности, фагоцитоза, образования фаголизосом, лизоцима, β -лизинов, гидролаз, иммунных антител и т.д.); ускорения заживления поврежденных участков тканей; выделения трефинов (состоящих из фрагментов РНК и ДНК); выделения активаторов фибробластов, лейкоцитов (гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов); трансформации антигенных структур (процессинг); передачи информации об антигенах (АГ) клеткам иммунной системы (главным образом презентация лимфоцитам)).

1.6.5. Фагоцитоз

Фагоцитоз – жизненно важная местная реакция организма, сформированная в процессе эволюции и осуществляемая с помощью макро- и микрофагов. Последние обеспечивают элиминацию из места внедрения (попадания) различных чужеродных (антигенных) агентов посредством процесса эндоцитоза с помощью фаголизосом, образовавшихся в результате слияния фагосом (больших эндоцитозных пузырьков) с лизосомами (которые содержат различные гидролитические ферменты). Вследствие фагоцитоза происходит ограничение дальнейшего местного повреждения тканей флогогенными агентами для защиты организма в целом.

Термины «фагоцитоз» и «фагоциты» предложил использовать И.И. Мечников. Он был удостоен Нобелевской премией в 1908 г. за разработку процесса фагоцитоза разными лейкоцитами (моноцитами

и гранулоцитами) и его важной защитной роли для организма.

В процессе фагоцитоза И.И. Мечников выделил четыре стадии (рис. 4):

- *первая стадия – приближение фагоцита к объекту фагоцитоза (антигену);*
- *вторая стадия – прилипание (адгезия) фагоцита к чужеродному объекту (после распознавания последнего);*
- *третья стадия – поглощение чужеродного объекта фагоцитом (с помощью образовавшейся фаголизосомы и при участии протеинкиназы С и ионов Ca^{+2});*
- *четвертая стадия – внутриклеточное переваривание чужеродного объекта (с полным или неполным разрушением последнего с помощью кислородзависимой и кислороднезависимой цитотоксичности фагоцитов).*

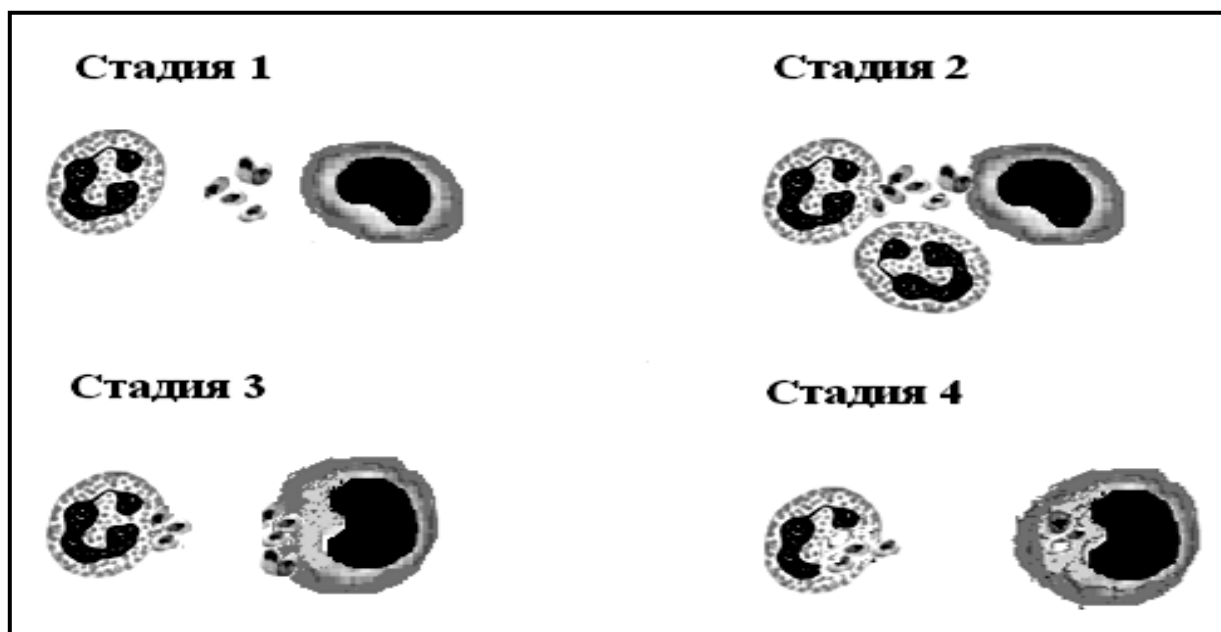


Рис. 4. Стадии фагоцитоза лейкоцитами эритроцитов птиц

В кислородзависимой цитотоксичности фагоцитов по отношению к объектам фагоцитоза принимают участие образующиеся анион супероксида (O_2^-), синглетный кислород (1O_2), гидроксильный радикал (OH^\cdot), пероксид водорода (H_2O_2), ион $HCIO^-$. В то же время сам фагоцит ими не повреждается в результате защиты образующимися и поступающими ферментными и неферментными антиоксидантами.

В кислороднезависимой цитотоксичности фагоцитов участвуют лизоцим, лактоферрин, катионные белки, катепсины, протеиназы

(эластаза, коллагеназа и др.), дефензины и др.

Развитие той или иной стадии фагоцитоза обусловлено действием на фагоциты различных (перечисленных выше) хемоаттрактантов, опсоинов (фрагментов антител, главным образом Ig G и Ig M, компонентов системы комплемента и лектинов, связывающихся с клеточной мембраной микроорганизма и существенно повышающих эффективность фагоцитоза), а также рецепторов на поверхности лейкоцитов (фагоцитов).

1.6.5. Пролиферативные процессы в очаге воспаления

Пролиферация – процесс новообразования клеток посредством их размножения (деления), основу которой в очаге воспаления составляет репаративная регенерация (лат. *regeneration* – возрождение, обновление, лат. *reparatio* – восстановление, возобновление) – процесс восстановления поврежденных клеточно-тканевых структур (замещения поврежденных структур новыми). При воспалении процесс репаративной регенерации осуществляется с участием активизации преимущественно эпителиальных и, особенно, соединительнотканых структур, в частности фибробластов. Так, миграция фибробластов в очаг воспаления начинается в 1-2-е сутки от момента альтерации; в последующие дни фибробласты начинают активно формировать коллагеновые волокна и другие составляющие экстраклеточного матрикса.

Пролиферация возникает с самого начала воспаления (вскоре после альтерации), далее нарастает, а после достижения максимума (через 1-3 нед) снижается.

В регуляции пролиферации важную роль играют следующие факторы: 1) продукты метаболизма и распада поврежденных в очаге воспаления клеточно-тканевых структур (эпителиальной, соединительной ткани, эндотелиоцитов капилляров, адвентициальных клеток, гистиоцитов, фибробластов, фиброцитов, клеток крови: гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов и др.);

2) разнообразные по строению и механизмам действия регуляторные факторы (иммуноглобулины, мукополисахариды, холин, фактор стимуляции количества и адгезивной способности фибробластов);

3) треоны (треоины) – фрагменты РНК и ДНК, способствующие размножению расположенных рядом (соседних) клеток, главным образом фибробластов;

4) кейлоны, тормозящие деление соседних клеток;

5) цитокины (интерфероны, интерлейкины, ФНО- α и др.), обладающие различными механизмами и эффектами действия; 6) ацидоз и др.

Следует отметить, что в очаге воспаления моноциты и лимфоциты могут претерпевать различные превращения. Так, мигрировавшие в очаг воспаления моноциты дифференцируются в «воспалительные» макрофаги, через 1-2 сут они становятся доминирующими клеточными элементами. Последние совместно с другими фагоцитами и ФАВ обеспечивают не только стерилизацию очага воспаления, но и активизацию репаративных процессов. Из одних лимфоцитов образуются плазмоциты (основные антителообразующие клетки), другие переходят в прегистиоциты и далее в гистиоциты. Последние могут превращаться в гистиофаги, способные уменьшать количество фибробластов и коллагена, а также увеличивать содержание простагладинов типа E, стимулирующих размножение и рост клеток и сосудов. Показано, что в превращении гистоцитов принимают участие холин, продукты распада нуклеиновых кислот, кислые мукополисахариды и др. Гистиоциты способны также превращаться в фибробласты, которые, выделяя фибронектин, детерминируют процессы миграции и адгезии лейкоцитов, а также пролиферации соединительнотканых структур, участвуют в синтезе преколлагена и образовании коллагеназы, а значит, в образовании коллагена основного вещества соединительной ткани.

Активность пролиферации зависит от вида флогогенного фактора, площади и глубины повреждения, структурных, метаболических и функциональных особенностей поврежденных структур, своевременности и правильности выбранного метода лечения.

При незначительных по площади (до 1 см) и глубине (0,1-0,2 мм) повреждениях кожи и слизистых оболочек происходит полная ликвидация дефекта и восстановление нормального эпителиального слоя. При несколько больших по площади и глубине повреждениях заживление осуществляется под струпом (сухой корочкой) либо первичным натяжением с образованием нежного соединительнотканного рубчика, либо вторичным натяжением с образованием плотного соединительнотканного рубца.

Увеличение количества соединительной ткани, особенно фибробластов, а также коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон начинается уже через 6-24 час с момента альтерации и далее

прогрессивно нарастает. Через 2-3 сут происходит новообразование кровеносных капилляров, в ране появляется грануляционная ткань.

После 5-7-х сут васкуляризация быстро прогрессирует, происходит отторжение некротических масс. Фибробласты активно синтезируют коллаген. Рана очищается. Через 9-15 сут грануляционная ткань, состоящая из шести слоев (лейкоцитарно-некротического, сосудистых петель, вертикальных сосудов, созревающего слоя, горизонтально расположенных фибробластов, фиброзного слоя), быстро разрастается и созревает. Часть грануляций эпителизируется (завершается полной эпителизацией), а часть превращается в плотный рубец (завершается рубцеванием поврежденной ткани).

Продолжительность, выраженность, универсальность и индивидуальные особенности основных процессов (компонентов) воспаления существенно зависят от вида и интенсивности действия флогогенного раздражителя, локализации и характера повреждения, сопутствующих ему внешних и внутренних (генотипических и фенотипических свойств макроорганизма) условий.

По степени задействования различных провоспалительных и противовоспалительных механизмов в развитии воспаления выделяют два альтернативных варианта:

- 1) экссудативно-деструктивное, или гнойное, воспаление;
- 2) продуктивное, или пролиферативно-клеточное, воспаление.

Главной движущей силой воспаления в первом случае становятся обладающие выраженным флогогенным потенциалом нейтрофилы, а также система комплемента и иммуноглобулины, особенно Ig G. Во втором случае отмечают гораздо менее выраженную экссудативно-сосудистую реакцию. При этом преобладающим клеточным элементом инфильтрата являются мононуклеары, а в некоторых случаях (например, при гельминтозах) – эозинофилы.

В воспалительном процессе, возникшем в ответ на действие генетически чужеродных агентов (как экзогенного, так и эндогенного происхождения), принимают участие различные регуляторные, исполнительные физиологические и метаболические системы, а также клетки и межклеточные структуры.

1.6.6. Медиаторы воспаления

Обязательными участниками воспаления являются стенки микроциркуляторного русла (артериол, прекапилляров, капилляров, по-

сткапилляров, венул), особенно их эндотелиоциты, межклеточное вещество с различными стромальными клетками (особенно фибробластами) поврежденных тканей и органов, мигрирующие в очаг воспаления лейкоциты (особенно нейтрофилы, моноциты и лимфоциты), белки поврежденных тканей и плазмы, а также медиаторы (лат. *mediator* – посредник) воспаления разнообразного происхождения.

Именно медиаторам воспаления принадлежит особо значимая роль в развитии многообразных процессов в очаге воспаления (характере и выраженности вторичной альтерации, сосудистых реакций, экссудации, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, расстройств метаболических процессов, взаимодействия между собой клеток и субклеточных структур, пролиферации, репаративной регенерации и др.).

К медиаторам воспаления относят различные по химическому строению, интенсивности, длительности действия и месту образования ФАВ. Эти ФАВ опосредуют многообразное действие на организм как самих флогогенных факторов, так и патогенетических факторов, формирующихся в динамике воспаления.

Следует отметить, что все медиаторы синтезируются клетками.

Одни (клеточные) медиаторы образуются и выделяются в очаг воспаления в функционально активном состоянии (гистамин, серотонин, ацетилхолин, норадреналин, простагландины Е и I, тромбоксан В₂, лейкотриены, продукты ПОЛ и др.).

Другие медиаторы – в функционально неактивном состоянии, в виде предшественников, которые под влиянием соответствующих промоторов в гуморальных средах (преимущественно в плазме) становятся физиологически активными и затем уже поступают в очаг воспаления или какие-либо другие структуры организма (кинины, компоненты системы комплемента, факторы системы гемостаза).

Третьи образуются в лейкоцитах (гранулоцитах, моноцитах, лимфоцитах): как циркулирующих в крови, так и усиленно мигрирующих в очаг повреждения клеточно-тканевых структур [интерлейкины, интерфероны, хемо- и лейкокины, гидролазы, катионные белки, кейлоны, фибронектин, оксид азота и др.].

С учетом вышеизложенного, по месту приобретения физиологически активного состояния медиаторы воспаления делят на три группы: 1) клеточные (локальные, образующиеся в месте повреждения); 2) плазменные; 3) лейкоцитарные (промежуточные).

Клеточные медиаторы воспаления преимущественно образуются следующими клетками: 1) лейкоцитами (например, тучные клетки,

тканевые базофилы, мастоциты); 2) тромбоцитами; 3) клетками соединительной ткани; 4) клетками эпителиальной ткани; 5) клетками нервной ткани.

К клеточным медиаторам воспаления относят следующие: 1) биогенные амины (гистамин, серотонин); 2) нейромедиаторы (норадреналин, ацетилхолин); 3) простагландины (А, В, С, D, Е, F, I), главным образом E₂ и I_{1,2}; 4) простаглицлин; 5) тромбоксаны, преимущественно типа A₂; 6) факторы активации тромбоцитов; 7) лейкотриены (А, В, С, D, Е), главным образом типа В₄ (продукты липоксигеназного превращения арахидоновой кислоты); 8) свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов мембран клеток (активные формы кислорода, перекиси, гидроперекиси, альдегиды и др.); 9) нуклеотиды (АТФ, цАМФ, цГМФ и др.); 10) нуклеозиды (аденозин и др.); 11) кейлоны и антикейлоны; 12) гидролазы поврежденных клеточно-тканевых структур; 13) оксид азота эндотелиоцитов и др.

К плазменным медиаторам воспаления относят следующие: 1) кинины (брадикинин, каллидин); 2) компоненты системы комплемента; 3) факторы системы гемостаза (участвующие в изменении активности свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови).

К промежуточным медиаторам воспаления относят цитокины и лейкокины (ранее именовавшиеся монокинами и лимфокинами).

Ведущими цитокинами являются следующие:

- интерлейкины: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-22, ИЛ-1 – рецепторный антагонист;
- интерфероны: ИФ- α , ИФ- β , ИФ- γ ;
- хемокины – факторы хемотаксиса гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов;
- кейлоны и антикейлоны разных клеток;
- митогенные факторы – факторы, стимулирующие деление клеток;
- факторы роста – факторы, стимулирующие рост клеток и тканей;
- факторы некроза опухолей (особенно ФНО α);
- колониестимулирующие факторы – факторы, активирующие КОЕ белого, красного и тромбоцитарного ростков костного мозга;
- бактерицидные, цитолитические и другие факторы;

– оксид азота эндотелиоцитов и др. клеток (макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов).

Ведущими лейкокинами являются следующие: 1) разные лизосомальные гидролазы (протеазы, липазы, гликозидазы, эластазы, коллагеназы); 2) белки острой фазы (С-реактивный белок, факторы С3а и С5а системы комплемента, гаптоглобин, церулоплазмин); 3) катионные белки; 4) фибронектин; 5) кейлоны и антикейлоны лейкоцитов; 6) оксид азота различных клеток, особенно нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, гистиофагов.

1.6.6.1. Биологические эффекты медиаторов воспаления

Эффекты локальных (клеточных) медиаторов воспаления

Гистамин накапливается в поврежденных тканях, преимущественно в результате дегрануляции тучных клеток, базофилов и тромбоцитов. Гистамин, активируя в малых концентрациях H_1 -рецепторы, а в больших концентрациях H_2 -рецепторы, вызывает многообразные местные нарушения (вазодилатацию в большинстве органов и тканей и вазоконстрикцию в легких; повышение проницаемости микрососудов, особенно венул, в различных органах; активацию миграции гранулоцитов и моноцитов из крови в очаг воспаления; увеличение образования простагландинов и циклических нуклеотидов). С действием гистамина связаны в организме и общие расстройства (жжение, зуд, боль и др.).

Серотонин накапливается в поврежденных тканях в результате дегрануляции тромбоцитов, базофилов и тучных клеток. Серотонин сначала вызывает сужение, а потом – расширение микрососудов, особенно венул, сопровождающееся еще большим (в 10-100 раз), чем у гистамина, повышением их проницаемости, а также активацией процесса тромбообразования и возникновением ощущения боли и жжения.

Нейромедиаторы (АХ и НА) и гормоны (А и НА) всегда обнаруживают в биосредах в повышенном количестве в начале воспаления. Первые выделяются окончаниями парасимпатических и симпатических нервных волокон, вторые – хромаффинной надпочечниковой и внемозжечковой тканью. АХ через активизацию соответствующих М- и Н-холинорецепторов, НА и А через возбуждение α - и β -адрено-рецепторов вызывают в очаге воспаления и за его пределами самые разнообразные изменения.

Катехоламины (НА, А) через α -адренорецепторы повышают тонус гладкомышечных клеток микрососудов, преимущественно артериол, что приводит к развитию ишемии, вплоть до ишемического стаза. Через β_2 - и β_1 -адренорецепторы НА и А активизируют процессы гликогенолиза, гликолиза, липолиза, липопероксидации и т.д.

Ацетилхолин, во-первых, снижает тонус миоцитов микрососудов, главным образом артериол, что приводит к развитию артериальной гиперемии; во-вторых, активизирует процесс эмиграции лейкоцитов и их фагоцитарную активность; в-третьих, стимулирует процесс пролиферации, а значит – заживление (замещение поврежденных структур новыми).

Простагландины, простаглицлин, тромбоксаны, фактор активации тромбоцитов и лейкотриены, именуемые липидными медиаторами воспаления, образуются из высших ненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, линолевой, леноленовой). Эти кислоты, служащие составной частью фосфолипидов мембран различных клеток (особенно эндотелиоцитов и тучных клеток), образуются в результате активизации фермента фосфолипазы. Образование простагландинов, простаглицлина, тромбоксана A_2 идет по циклооксигеназному пути, а лейкотриенов – по липооксигеназному пути.

В очаге воспаления особенно увеличивается количество простагландинов (ПГ, PG) типа E и I, последние не только служат важными внутриклеточными и межклеточными передатчиками информации, но и способны расширять микрососуды, усиливать экссудацию, стимулировать эмиграцию лейкоцитов и их фагоцитарную активность.

Повышение синтеза других простагландинов, особенно PG F 2α , приводит к спазму гладкомышечных клеток микрососудов, торможению развития экссудации, уменьшению вторичной альтерации и активизации заживления раны.

Фактор активации тромбоцитов, усиленно образующийся в очаге воспаления, помимо повышения функциональной активности этих клеток, усиливает процесс тромбообразования в сосудах и развитие сильного спазма микрососудов.

Лейкотриены, образующиеся в очаге воспаления, обладают резко выраженной способностью вызывать спазм микрососудов (особенно артериол), а также гладких мышц бронхиол и пищеварительного тракта. Одновременно они повышают проницаемость мембран и активизируют процессы хемотаксиса лейкоцитов.

Свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов (перекиси, гидроперекиси липидов, альдегиды, шиффовы основания и др.) также занимают важное место в патогенезе воспалительного процесса. В зависимости от степени повышения количества этих липидных продуктов возможны как обратимые, так и необратимые расстройства в очаге воспаления.

При умеренном увеличении их количества наблюдают умеренное повышение активности различных гидролитических ферментов, проницаемости микрососудов, фагоцитоза, пролиферации.

При избыточном увеличении их количества происходят резкое повышение проницаемости мембран клеток вплоть до их разрывов, выраженные повреждения мембранных рецепторов, угнетение и извращение метаболических процессов из-за развития дисферментемии, а также торможение фагоцитоза, ослабление и извращение процесса пролиферации.

Кейлоны (англ. key – ключ, long – единственный) – низкомолекулярные белки и гликопротеиды, служащие медиаторами межклеточного взаимодействия в пределах отдельных тканей. Выделяемые делящимися клетками, кейлоны тормозят в окружающих (соседних) клетках реакции митоза, скорость синтеза нуклеиновых кислот и белков. При воспалении они играют наибольшую роль в регуляции процесса пролиферации. Активность кейлонов регулируют (тормозят) антикейлоны.

Гидролазы различных поврежденных в очаге воспаления клеточно-тканевых структур организма представлены различными гидролитическими ферментами, участвующими в развитии альтерации, нарушений местного кровообращения (артериальной и венозной гиперемии, а также ишемии и стаза), экссудации, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, очищения очага воспаления от поврежденных и погибших клеточно-тканевых структур и замещения их активно пролиферирующими клетками.

Оксид азота – важный медиатор воспаления, образующийся главным образом эндотелиоцитами кровеносных сосудов и оказывающий сильное вазодилататорное действие.

Эффекты плазменных медиаторов воспаления

Кинины – различные ФАВ (брадикинин, каллидин и др.), образующиеся в плазме из кининогенов, синтезируемых в печени и других органах под влиянием протеаз (калликреинов или кининогеназ), и одновременно разрушающиеся под действием карбоксипептидазных

ферментов (кининаз). В очаге воспаления калликреины образуются из прекалликреинов под влиянием активаторов (ацидоз, катехоламины, фактор Хагемана, трипсин, плазмин, катепсины, урокиназа и др.).

Кинины оказывают мощное влияние на состояние микроциркуляторного русла. В частности, они резко (более чем в 10 раз по сравнению с гистамином) повышают проницаемость стенок микрососудов (иногда до развития микрогеморрагий), стимулируют образование экссудата, расширяют артериолы (вызывая развитие артериальной гиперемии), активизируют процесс эмиграции лейкоцитов из крови в очаг повреждения. Под влиянием повышенного количества кининов активизируется ноцицептивная система, ответственная за формирование болевых ощущений и различных реакций организма на него.

Компоненты системы комплемента либо поступают в очаг воспаления из синтезировавших их органов (главным образом печени), либо из поступивших сюда мононуклеаров. Активизированные в поврежденных тканях компоненты этой системы (особенно C3a и C5a) повышают проницаемость микрососудов, активируют процессы хемотаксиса лейкоцитов и опсонизации объектов фагоцитоза, обладают бактерицидным, цитолитическим действием и т.д.

Факторы системы гемостаза в виде прокоагулянтов и коагулянтов, проантикоагулянтов и антикоагулянтов, плазминогена и плазмина усиленно образуются в очаге повреждения различных клеточно-тканевых структур, в том числе, эндотелия сосудов и клеток крови. Они занимают важное место в характере и степени развития местных и системных нарушений в организме.

Активизация системы коагуляции сопровождается образованием тромбов и тромбозов, вызывающих расстройства местного кровообращения (ишемию, венозную гиперемию, стаз), нарушения процессов метаболизма, развитие дистрофических, некробиотических и некротических процессов. Активизация антисвертывающей системы и системы фибринолиза предупреждает образование тромбов, способствует геморрагиям, приводит к гипоксии и развитию деструктивно-дистрофических процессов в очаге воспаления.

Среди различных факторов гемостаза важное место занимает образующийся в очаге повреждения активизированный фактор Хагемана, способный усиливать коагуляционный гемостаз и активизировать также кининовую и фибринолитическую системы.

Эффекты промежуточных медиаторов воспаления

К медиаторам, образуемым лейкоцитами, эмигрировавшими из крови в очаг повреждения тканей, относят различные по строению и действию ФАВ, в основном из групп цитокинов и лейкокинов.

Цитокины – большая группа местных медиаторов, которые, взаимодействуя друг с другом и с разнообразными как поврежденными, так и неповрежденными клеточно-тканевыми структурами организма, они выполняют следующие основные функции: 1) проявляют самые многообразные виды биологической активности; 2) играют важную и самую различную роль в развитии острого и хронического воспаления, его местных и системных реакций; 3) участвуют в развитии не только воспаления, но и иммунитета, аллергии, аутоиммунных заболеваний и т.д.

Лейкокины – группа синтезируемых лейкоцитами медиаторов, не относимых ни к иммуноглобулинам, ни к цитокинам.

Общие закономерности действия цитокинов и лейкокинов

Зависимость биосинтеза цитокинов и лейкокинов от функционального состояния клеток. Цитокины и лейкокины – маркеры тканевого повреждения, особенно связанного с воздействием на организм АГ. В нормальных условиях секреция отдельных типов цитокинов и лейкокинов осуществляется только в небольшом количестве. Цитокинам и лейкокинам присущи следующие виды действия.

Локальность действия. У цитокинов доминируют паракринные и аутокринные эффекты, реализующиеся преимущественно на территории реагирующих лимфоидных органов и в очаге воспаления. Однако при выраженном воспалении происходит накопление некоторых цитокинов в крови, достаточное для реализации их дистантных эффектов.

Тотальность действия на различные виды клеток организма. Отдельные (ключевые) цитокины и лейкокины вовлекают в процесс воспаления и поствоспалительной регенерации различные типы не только иммунокомпетентных, но и неиммунокомпетентных клеток. Подавляющее большинство клеток организма может в норме или после преактивизации экспрессировать рецепторы к тем или иным цитокинам (например, рецепторы к ФНО α выявляют практически на всех ядродержащих клетках человека).

Полифункциональность действия цитокинов и лейкокинов определяется локализацией их рецепторов на различных типах клеток, а в

некоторых случаях – и несколькими типами рецепторов у одного цитокина. Поэтому в зависимости от локализации клеток-мишеней, изменений экспрессии рецепторов и сопутствующего влияния других регуляторных факторов действие отдельных цитокинов может отличаться не только разнообразием регуляторных эффектов, но и их неоднозначностью, вплоть до противоположности их эффектов в различных средовых ситуациях.

Условность действия цитокинов и лейкокинов на клетки-мишени. Рецепция тех или иных типов цитокинов зависит от характера активации клетки. Поэтому действие одного и того же цитокина на один и тот же тип клеток, находящихся в разном функциональном состоянии, может быть неоднозначным. Таким образом, цитокины являются важными меж- и внутриклеточными медиаторами, синтезированными лейкоцитами для оказания определенного влияния в основном на предварительно активированные клетки.

Кооперативность действия. Для осуществления регуляторных эффектов на свои клетки-мишени цитокины и лейкокины действуют комплексно, последовательно, поэтапно и при обязательном взаимодействии с другими регуляторными факторами АГ-специфичной или АГ-неспецифичной природы.

Избыточность действия. Действие большинства цитокинов и лейкокинов дублируется друг другом через наличие общих рецепторов или систем внутриклеточных регуляторных посредников у разных типов рецепторов. Поэтому «выпадение» действия отдельных цитокинов, например, вследствие генетических аномалий, как правило, не приводит к фатальным последствиям.

Тотальность и избирательность синтеза. Синтезировать те или иные типы цитокинов может очень широкий круг активированных клеток организма. Однако с наибольшей интенсивностью и широтой спектра их представителей цитокины синтезируют Т-хелперы (Тх) и «воспалительные» макрофаги, а также другие типы лейкоцитов, эндотелиоциты 2-го типа (выстилающие посткапиллярные венулы), активированные мастоциты, кератиноциты и даже другие типы эпителиоцитов, клетки макроглии, фибробласты, дендроциты и некоторые другие клетки.

Необходимо учитывать, что различные цитокины, обладая широким спектром функциональной активности, могут дублировать свои эффекты по одним позициям и конкурировать по другим. Многие цитокины, как оказалось, проявляют конкретные регуляторные эффекты

только в определенной дозовой зависимости и в комбинации с другими регуляторными факторами (и не только цитокиновыми).

1.6.6.3. Краткая характеристика основных цитокинов

Ведущими цитокинами считают интерлейкины, интерфероны и хемокины.

Интерлейкины – большая группа, различных белковых веществ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-22 и др.), способных выполнять следующие виды действия:

- активизировать хемотаксис различных лейкоцитов: В-лимфоцитов (ИЛ-1, ИЛ-6), Т-лимфоцитов (лимфотоксин), Т-хелперов (ИЛ-16), нейтрофилов (ИЛ-8), эозинофилов (хемотаксический фактор А), тромбоцитов (фактор, активизирующий тромбоциты) и др;
- стимулировать синтез простагландинов эндотелиоцитами и повышать их адгезивную способность (ИЛ-1, ФНО α , ИФ- γ и др.);
- дестабилизировать лизосомы лейкоцитов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.);
- повышать активность нейтрофилов и макрофагов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО α и др.);
- индуцировать пролиферацию, дифференцировку и созревание различных клеток, особенно соединительнотканых, эпителиальных, гладкомышечных, эндотелиоцитов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и др.);
- стимулировать процессы деления и созревания гемопоэтических клеток через образование колониестимулирующих факторов гранулоцитов, лимфоцитов и других (при помощи ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО α и др);
- активизировать процессы адгезии, агрегации тромбоцитов и свертываемости крови (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α и др.);
- участвовать в формировании лихорадки (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α);
- участвовать в формировании боли (ИЛ-1 β);
- активизировать процессы распада некротизированных и чужеродных, особенно опухолевых клеток (ФНО α , лимфотоксин и др.).

Большинство интерлейкинов – провоспалительные факторы.

У некоторых ИЛ [(ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-22 и ИЛ-18 (без присутствия ИЛ-12 – рецепторного антагониста ИЛ-1)] выявлены отчетливые *противовоспалительные свойства*. Показано, что в синтезе и индукции противовоспалительных ИЛ принимают участие преимущественно нейтрофильные гранулоциты.

Особое участие в формировании гнойных очагов при воспалении принимает ИЛ-8, а в индукции белков острой фазы – ИЛ-6.

Маркером воспаления, а не только и не столько наличия опухоли, служит ФНО α . Он вместе с ИЛ-1 отвечает за развитие характерных для шока нарушений: артериальной гипотензии, некроза почечных канальцев, метаболического ацидоза и др. Развитие СПИДа также характеризуется значительным увеличением ФНО α . Ему принадлежит важная роль в развитии различных видов хронического воспаления, особенно на фоне повышенной температуры тела. К центрогенным эффектам ФНО α относят энцефалопатию, усиление сонливости, снижение аппетита и массы тела, активацию остеопороза, прогрессирующую анемию (как результат угнетения гемопозитинов) и др.

В развитии аутоиммунных процессов, характерных для различных хронических воспалительных заболеваний, также большое значение отводят цитокинам, особенно ИЛ-1 β и ФНО α .

Важно отметить, что ряд цитокинов, особенно интерлейкинов, обладает полифункциональностью действия не только на процессы альтерации, экссудации, хемотаксиса и эмиграции лейкоцитов, тромбообразования и других (отмеченных выше) биологических эффектов, характерных для воспаления, но и на процессы репарации поврежденных тканей. В частности, ИЛ-1 стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, кератиноцитов, астроцитов, а также пролиферацию и дифференцировку фибробластов и синтез ими коллагена. ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β) также оказались способными активизировать пролиферацию эндотелиоцитов, кератиноцитов, фибробластов и синтез ими коллагена. Помимо этого, показано, что ИЛ-6 стимулирует пролиферацию гепатоцитов, пролиферацию и дифференцировку остеобластов, рост нервов (через активацию фактора роста нервов); ИЛ-8 также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а ТФР- β способствует не только дифференцировке кератиноцитов и моноцитов в гистиомакрофаги, но и угнетению пролиферации кератиноцитов.

Интерфероны – различные гликопротеины, синтезируемые различными лейкоцитами (ИФ- α и ИФ- γ) и фибробластами (ИФ- β), особенно при инфицировании организма вирусами. ИФ наряду с противовирусной активностью активируют функции макрофагов, стимулируют фагоцитоз и цитотоксическую активность лейкоцитов, усиливают прокоагуляционную активность эндотелия микрососудов, участвуют в развитии аллергических и иммунных реакций организма.

Хемокины – различные низкомолекулярные секреторные пептиды, в наибольшей степени регулирующие эмиграцию лейкоцитов в очаг воспаления и передвижение их в последнем.

1.6.6.4. Краткая характеристика основных лейкокинов

Гидролазы – кислые, нейтральные и щелочные гидролитические ферменты, выделяемые преимущественно нейтрофилами.

Они выполняют следующие основные функции: 1) участвуют в формировании разных компонентов воспаления; 2) обладают выраженным бактерицидным действием; 3) разрыхляют и разрушают соединительнотканые муфты вокруг (микрососудов) и межклеточное вещество сосудистых стенок; 4) вызывают вазодилатацию; 5) повышают проницаемость сосудов; 6) способствуют развитию воспалительного отека; 7) активизируют эмиграцию лейкоцитов в очаг воспаления; 8) стимулируют микротромбообразование, предупреждая геморрагию; 9) разрушают погибшие и значительно поврежденные клетки, в том числе лейкоциты; 10) очищают очаг воспаления от разрушенных структур; 11) улучшают возможности пролиферации клеток и заживления поврежденных структур и т.д.

Известно, что азурофильные гранулы нейтрофилов содержат кислые и нейтральные гидролазы (протеазу, эластазу, коллагеназу, миелопероксидазу), способные разрушать внутриклеточные и внеклеточные структуры. Специфические гранулы нейтрофилов главным образом содержат щелочную фосфатазу, лизоцим, лактоферрин и неферментные вещества. Кислые гидролазы разрушают в фаголизосоме нейтрофила только те микроорганизмы, которые предварительно были убиты миелопероксидазой, лизоцимом, лактоферрином и катионными белками.

Белки острой фазы (С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, компоненты С3а и С5а системы комплемента и др.) имеют клеточное (гистоцитарное и микоцитарное), а также и

плазменное происхождение. Эти белки служат маркёрами воспаления и обладают выраженным провоспалительным, цитолитическим и бактерицидным действием. Они повышают хемотаксическую и фагоцитарную активность лейкоцитов, а также способность стимулировать выход клеток из костного мозга в кровеносное русло и др.

Катионные белки выделяются в основном нейтрофилами и эозинофилами. Они играют важную роль в повышении неспецифического иммунитета, обладают бактерицидной активностью, усиливают проницаемость микрососудов и процессы хемотаксиса нейтрофилов, микротромбообразование, дегрануляцию тучных клеток и тромбоцитов.

Фибронектины образуются мононуклеарами, тучными клетками и фибробластами. Они участвуют в опсонизации объектов фагоцитоза, стимулируют их адгезию на поверхности фагоцитов, обладают высокой хемотаксической активностью.

Оксид азота – важный медиатор межклеточных взаимоотношений, регулируемый ферментом оксида азота синтетазой, образуемой в клетках макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и (особенно, как было указано выше) эндотелиоцитами микрососудов. Оксид азота, будучи мощным вазодилататором, обладает также многими другими функциями.

1.7. Влияние воспаления на организм

Действие флогогенного раздражителя вызывает в организме различные изменения: местные и общие, разрушительные и приспособительные, структурные и функциональные, специфические и неспецифические. Степень выраженности и многообразность воспаления тем больше, чем совершеннее в эволюционном плане организм, чем интенсивнее (до определенного предела) повреждение клеточно-тканевых структур и чем выше как общая, так и локальная (тканевая) реактивность.

Воспаление развивается в основном как преимущественно защитно-приспособительная реакция организма, направленная на ликвидацию не только патогенного агента, но и на устранение неблагоприятных последствий его действия.

К местным приспособительным изменениям при воспалении относятся: 1) временное усиление местного кровообращения (артериальная гиперемия) и доставки O_2 , питательных и регуляторных веществ

в очаг воспаления в начале развития воспалительного процесса; 2) временное снижение местного кровообращения (ишемия или венозная гиперемия, стаз, отек) и лимфообращения (затруднение лимфооттока (отек) и доставки питательных и регуляторных веществ в очаг воспаления в динамике развития воспалительного процесса; 3) торможение распространения из очага воспаления инфекционных и токсических веществ по организму в целом, уменьшение концентрации его в биосредах токсических веществ путем их адсорбции, разбавления экссудатом и комплексования с белками; 4) усиление эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления; 5) активизация процесса фагоцитоза макро- и микрофагами; 6) расплавление гидролазами лейкоцитов и поврежденными клетками (продуктов клеточного распада) в очаге воспаления; 7) формирование лейкоцитарного и грануляционного вала (барьера); 8) усиление пролиферации и репаративной регенерации (замещение поврежденных клеточно-тканевых структур новыми) и т.д.

К общим приспособительным изменениям при воспалении относят: 1) усиление образования и увеличение количества макро- и микрофагов, антител, детоксицирующих веществ; 2) развитие ответа острой фазы воспаления и лихорадки; 3) активизация регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной) и исполнительных (сердечно-сосудистой, дыхательной, детоксицирующей и др.) систем.

При воспалении одновременно с приспособительными всегда развиваются явления повреждения.

К местным разрушительным изменениям в очаге воспаления относят: 1) длительные венозная гиперемия, ишемия, стаз, чрезмерный отек; 2) выраженный некомпенсированный ацидоз; 3) значительная по интенсивности и длительности гипоксия; 4) образование и всасывание продуктов распада клеток, микробов, токсинов; 5) развитие местных дистрофических, паранекротических, некробиотических и некротических изменений в клеточно-тканевых структурах.

К общим разрушительным изменениям при воспалении относят: 1) аутосенсбилизацию, аутоаллергию, анафилактический шок; 2) общую интоксикацию организма (например, токсический шок, бактериемия, септицемия, септикопиемия, сепсис).

Эти местные и общие изменения оказывают на организм прямое повреждающее действие, а также существенно снижают его резистентность к действию различных, особенно патогенных, факторов.

В зависимости от условий выраженность и длительность того или иного перечисленного местного или общего изменения при воспалении может играть либо приспособительную, либо разрушительную роль.

Так, в лаборатории проф. И.А. Ойвина в опытах на кроликах с выраженным воспалительным очагом в коже убедительно показано, что воспаление играет защитную роль (введение смертельной дозы КСН в очаг воспаления, в отличие от контроля, сопровождается не гибелью, а сохранением жизни животного). Подавление же воспаления введением АКТГ (как и различных глюкокортикоидов) так же, как и в контроле, сопровождалось гибелью животных после введения КСН в очаг воспаления.

Воспаление, будучи в целом преимущественно локальным защитно-приспособительным процессом, в ряде случаев с участием резко возросшего (в 5-10 раз и более) содержания в крови разнообразных, особенно противовоспалительных цитокинов, может привести к системному патологическому ответу (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Последний, в частности, может проявляться развитием различных видов дисстресса (регуляторного, оксидантного, ацидотического, гиповолемического, токсического, метаболического); сдвигом температуры ядра (развитием либо гипертермии, либо гипотермии); изменением количества лейкоцитов в крови (развитием либо лейкоцитоза, либо лейкопении), а также учащением как сердечных сокращений (тахикардия), так и дыхательных движений (тахипноэ) и даже развитием сепсиса.

Для системного воспаления, как правило, характерно развитие системной альтерации клеточно-тканевых структур организма, системных расстройств микроциркуляции, системной экссудации, системного вовлечения в ответную реакцию организма эндотелиоцитов, плазменных факторов крови (системы комплемента, системы гемостаза с развитием ДВС-синдрома и др.), клеток крови (особенно макрофагов и нейтрофилов), а также мастоцитов и других стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани.

Финалом развития системного воспаления обычно становится развитие сначала органной, а затем и полиорганной недостаточности, приводящей в итоге к гибели организма.

1.8. Влияние реактивности организма на развитие воспаления

Характер и интенсивность реакций различных уровней организации организма зависят от их реактивности и резистентности. При опухолевых заболеваниях системы крови (различные гемобластозы: лейкозы, лимфогранулематоз и др.) воспаление ослаблено, а при агранулоцитозе и панмиелофтизе развивается некротическое воспаление. При сахарном диабете отмечают затяжные гнойно-септические воспалительные процессы. При пищевом (белковом) голодании воспаление ослаблено, а рубцевание в ране происходит медленно и слабо.

При различных видах авитаминозов выявляют разные деструктивные процессы в очаге воспаления. В частности, при дефиците витамина А усиливаются процессы альтерации и некроза, при авитаминозе С развиваются геморрагические изменения, при авитаминозе В усиливаются дегенеративные явления и т.д.

При избыточном поступлении в организм поваренной соли воспаление усиливается. Оно проявляется развитием не только отеков, но и развитием выраженных дистрофических изменений.

1.9. Роль нервной системы в развитии воспаления

Характер, интенсивность и длительность воспаления в значительной степени зависят от состояния различных отделов нервной системы.

Прекращение нервного контроля над процессами воспаления, достигнутое глубоким наркозом, денервацией и деафферентацией, как и длительное, значительное раздражение нервных центров (корковых, подкорковых, особенно гипоталамических, стволовых и спинномозговых) и периферических нервных волокон (особенно симпатических), с одной стороны, усиливают явления повреждения в виде дистрофии, паранекроза, некробиоза и некроза), с другой стороны – ослабляют явления защиты и приспособления, затягивают процессы заживления.

Полная деафферентация и анестезия тканевых структур, подвергнутых действию флогогенных факторов, не только ослабляют интенсивность воспаления, но и задерживают его развитие. Нарушение жизнеобеспечивающих рефлексов также ухудшает течение и усиливает тяжесть воспалительного процесса.

В то же время слабый наркоз, умеренное снижение афферентации и эфферентации воспалительного очага ослабляют интенсивность воспалительного отека, уменьшают некробиотические и некротические изменения в поврежденных структурах и улучшают их заживление.

1.10. Роль эндокринной системы в развитии воспаления

Большое значение для характера и выраженности процесса воспаления имеют изменения состояния центральных, железистых и внежелезистых отделов эндокринной системы.

При повышении образования ТТГ аденогипофизом или тиреоидных гормонов щитовидной железой (гипертиреоз, базедова болезнь) воспаление усиливается, особенно активизируется процесс пролиферации (развитие грануляционной ткани). При микседеме и другой патологии, сопровождающейся угнетением синтеза и действия тиреоидных гормонов, воспаление ослабляется.

Увеличение синтеза и активности паратгормона сопровождается усилением альтеративно-экссудативных процессов и торможением процесса пролиферации.

Повышение функций инсулярного аппарата поджелудочной железы, как и введение инсулина, облегчает развитие и улучшает исход воспаления. Инсулярная недостаточность (железистого и внежелезистого генеза) усиливает процессы альтерации, некробиоза и некроза.

Повышение синтеза глюкокортикоидов надпочечниками и АКТГ аденогипофизом, как и возрастание их биологической активности, оказывает выраженный противовоспалительный эффект вследствие уменьшения проницаемости стенок сосудов и отечности тканей, снижения синтеза и действия гистамина, торможения эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, повышения чувствительности адренорецепторов к действию катехоламинов и т.д. В больших дозах глюкокортикоиды тормозят в очаге воспаления деление клеток, образование грануляций и эпителизацию.

Усиление образования минералокортикоидов корой надпочечников, СТГ аденогипофизом и повышение их биологической активности оказывает отчетливое провоспалительное действие за счет повышения проницаемости сосудов и активности гиалуронидазы, увеличения отечности поврежденных структур, активизации эмиграции лейкоцитов, возрастания количества гнойных телец, активации ана-

болических процессов, – повышения образования основного вещества и коллагеновых волокон, усиления пролиферации фибробластов и в целом процесса пролиферации, ускорения заживления поврежденных структур.

Гонадотропины, андрогены и (в меньшей степени) эстрогены обычно ослабляют интенсивность воспаления и улучшают заживление поврежденных клеточно-тканевых образований.

1.11. Биологическое значение воспаления

Воспаление, будучи патологическим процессом, имеет двойное биологическое значение, характеризующееся явлениями и механизмами не только и не столько повреждения, сколько защиты, компенсации и приспособления.

Защитно-компенсаторно-приспособительное значение воспаления заключается в активизации борьбы организма с флогогенным агентом и последствиями его отрицательного действия на различные его структурные, метаболические и физиологические процессы. Это обеспечивается активизацией реакций и механизмов, которые приводят, во-первых, к локализации очага повреждения, во-вторых к созданию неблагоприятных условий для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, в третьих, к формированию благоприятных условий для жизни организма в целом: 1) временная локальная активизация процессов метаболизма, оказывающих губительное действие на микроорганизмы; 2) ослабление, вплоть до прекращения, кровотока и лимфоотока, а значит, блокирование в очаге воспаления в результате первичной и вторичной альтерации токсических продуктов, а также снижение афферентных влияний от него, что ограничивает генерализацию и обеспечивает локализацию воспалительного процесса; 3) активизация лизосомальных ферментов, резко усиливающих процессы протеолиза, липолиза, гликолиза; 4) отторжение омертвевших тканей со струпом или гноем; 5) формирование сначала лейкоцитарного, а позже грануляционного вала, отграничивающего омертвевшие клеточно-тканевые структуры и не дающего распространяться по организму микроорганизмам, продуктам нарушенного метаболизма и распада различных клеток; 6) активизация клеточного и гуморального иммунитета, в том числе усиление образования и активности макро- и микрофагов, антимикробных антител, β -лизинов, системы комплемента, лизоцима и др.; 7) ускорение пролиферативных процессов,

обеспечивающих либо полное, либо частичное заживление вовлеченных в воспалительный процесс тканей.

Патологическое значение воспаления заключается как в прямом повреждающем действии различных флогогенных и патогенетических факторов на структурные, метаболические и физиологические процессы, так и в ослаблении защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов, развивающихся на разных уровнях организации организма, среди которых наибольшее значение имеют: 1) усиление вторичной альтерации, дистрофических, паранекротических, некробиотических и некротических процессов; 2) избыточные расстройства микроциркуляции; 3) чрезмерная экссудация; 4) генерализация продуктов распада клеточно-тканевых структур, продуктов неполного метаболизма, токсинов и микроорганизмов; 5) торможение эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, синтеза защитных антител, ферментов, ФАВ; 6) угнетение процессов репаративной регенерации или формирование и усиление патологической регенерации; 7) замещение подвергшихся повреждению специализированных (эпителиальных, в том числе железистых, мышечных, нервных) структур на фиброзную ткань, что приводит к нарушению характерного для этих тканей строения, метаболизма и функций; 8) возникновение и усиление интоксикации организма.

1.12. Принципы профилактики воспаления

Они направлены на предупреждение травматизации разных уровней организации организма. Для этого используют такие методы, способы и средства, которые обеспечивают повышение адаптации и резистентности кожи, слизистых оболочек, других тканей и органов к действию разных флогогенных раздражителей (биологических, химических, физических). Например, рекомендуют различные виды и способы закаливания организма (в частности к холоду, гипоксии, физическим нагрузкам), а также использование, как правило, внутрь, различных адаптогенов, особенно растительного происхождения, и др.

1.13. Принципы терапии воспаления

Для лечения воспаления используют все известные принципы: этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматиче-

ский.

Этиотропная терапия направлена на ликвидацию или ослабление неблагоприятных условий, но главное – на прекращение влияния флогогенного фактора или уменьшение силы и / или длительности его повреждающего действия на клеточно-тканевые структуры организма. Последнее, в частности, достигается путем:

- 1) устранения травмирующего инородного тела, например, занозы, путем извлечения из тканей;
- 2) уничтожения или ослабление действия патогенных вирусов, грибов, паразитов путем использования бактерицидных или бактериостатических медикаментозных и немедикаментозных средств;
- 3) нейтрализации повреждающих факторов (кислот, щелочей и других химических соединений) и т.д.

Патогенетическая терапия заключается в блокировании или разрыве основного, ведущих и второстепенных звеньев патогенеза воспаления, осуществляемых следующими способами:

- 1) ослабление избыточных процессов альтерации и экссудации посредством использования способов и средств, уменьшающих расстройства регионарного кровообращения (особенно микроциркуляции) и метаболизма;
- 2) ускорение очищения очага воспаления от погибших клеточно-тканевых структур, микроорганизмов и токсинов посредством использования либо хирургических, либо средств гидролиза;
- 3) снижение гипоксии и ее негативных последствий, для чего используют антигипоксанты различного строения и механизма действия или средства, улучшающие насыщение тканей кислородом;
- 4) уменьшение гипоксемии посредством восстановления местного кровообращения и улучшения насыщения гемоглобина кислородом;
- 5) торможение синтеза и действия медиаторов воспаления первого порядка (гистамина, серотонина, кининов и др.);
- 6) снижение образования и действия свободных радикалов и перекисей с помощью неферментных и ферментных антиоксидантов.

Саногенетическая терапия направлена на активизацию защитных, компенсаторных и приспособительных реакций и механизмов, направленных на ускорение и улучшение восстановления нарушенных морфологии, метаболизма и функций тканей очага воспаления

посредством стимуляции адаптивных, иммунных и пролиферативных реакций и механизмов.

В частности, этого достигают назначением способов и средств, нормализующих и активизирующих:

- 1) образование медиаторов воспаления 2-го порядка (основное значение которых заключается в стимуляции процессов репаративной регенерации);
- 2) специфический и неспецифический, клеточный и гуморальный иммунитет (образование и активность микро- и макрофагов, иммунных антител и других бактерицидных и бактериостатических веществ);
- 3) состояние местного кровообращения и микроциркуляции;
- 4) метаболические процессы;
- 5) состояние антиоксидантной системы;
- 6) процессы пролиферации и др.

Симптоматическая терапия заключается в предупреждении, ослаблении и ликвидации неприятных местных и общих симптомов, возникающих в организме в ответ на многообразные вызванные воспалением повреждения клеточно-тканевых структур. Этого достигают применением различных медикаментозных и немедикаментозных способов и средств, уменьшающих выраженность и длительность разнообразных как эмоционально негативных ощущений, так и патологических общих и местных изменений (плохое настроение, волнение, страх, ухудшение общего состояния, дистресс, боль, нарушения сна в виде гипо- и диссомнии, нарушения аппетита в виде ано-, гипо- и дисорексий, другие расстройства как регуляторных, так и исполнительных систем организма: нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, детоксицирующей, выделительной и др.).

Смысл и цель использования при воспалении различных лечебных воздействий – усиление защитных, компенсаторных и приспособительных реакций и ослабление реакций и механизмов повреждения клеточно-тканевых структур. Воспаление целесообразно не подавлять, а разумно, адекватно характеру и степени возникших в организме нарушений, регулировать или оптимизировать его основные процессы. При лечении воспаления необходимо бороться либо за общее (снижение и ликвидация интоксикации), либо за местное (если оно определяет исход заболевания), либо сначала бороться за местное, затем за общее или наоборот.

2. ОТВЕТ (РЕАКЦИЯ) ОСТРОЙ ФАЗЫ

Медиаторы воспаления играют важную роль в формировании не только местных, но и таких системных реакций, как ответ (реакция) острой фазы, повышение СОЭ, развитие лейкоцитоза и лихорадки.

Термин «острая фаза» впервые был использован О.Т. Avery в 1941 г. для обозначения изменений в сыворотке крови больных с инфекционными заболеваниями. В последующем этот термин приобрел более универсальное значение для обозначения изменений не только протеинового спектра крови, но и метаболизма и функций различных тканей, органов, систем и всего организма при воздействии на макроорганизм различных стрессовых факторов, в том числе возбудителей инфекционных болезней.

Ответ острой фазы (ООФ) – комплекс последовательных реакций, инициируемых инфекционными возбудителями, физическими и химическими повреждающими воздействиями или опухолевым процессом.

С биологических позиций ООФ следует рассматривать как естественную эволюционно сформированную, цель которой заключается в ослаблении развития тканевого повреждения, изоляции и разрушении повреждающего (альтернативного) агента, а также в активации репаративных процессов, необходимых для восстановления, как поврежденных, так и естественно стареющих структур.

Другими проявлениями ООФ являются активация гипофизарно-надпочечниковой системы, синтез белков острой фазы, активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, повышение свертываемости крови и др.

В формировании ООФ можно условно выделить несколько этапов.

В ответ на первичную альтерацию, вызванную различными инфекционными, термическими и механическими повреждающими факторами, в развитии воспалительного, в том числе и раневого процесса, наиболее быстро (уже в течение 1-2 час) активизируются и эмигрируют из крови в очаг воспаления нейтрофилы. Они осуществляют выраженное местное защитное действие, проявляющееся в пиноцитозе веществ, фагоцитозе микроорганизмов, продуктов распада тканей, токсинов, а также высвобождении и активации гидролаз, свободных радикалов кислорода, перекисей, катионных белков и других антимикробных и антитоксических веществ.

Через 3-15 ч после первичной альтерации в очаге воспаления на фоне нейтрофилии сначала (через 3-9 час) повышается количество и активность моноцитов, а затем (через 12-15 ч) и лимфоцитов (раньше Т-, позже В-лимфоцитов), т.е. возникает так называемый первичный иммунный ответ. Фактически это и есть начало ООФ, достигающего максимума через 1-2 сут, затем медленно ослабевающего и заканчивающегося (в зависимости от характера и выраженности как первичной, так и вторичной альтерации) через 1-3 нед.

2.2. Роль цитокинов в реализации ответа острой фазы

Цитокины – физиологически активные вещества, которые в условиях нормальной жизнедеятельности организма образуются в различных органах и тканях в физиологических концентрациях и ответственны за оптимальную регуляцию функций на клеточном и тканевом уровнях.

Выделено 5 групп цитокинов (А, Б, В, Г, Д), оказывающих разнообразные влияния на клеточно-тканевые структуры организма.

Цитокины группы А реализуют свое действие через макрофаги, цитокины группы Б – через лимфоциты, группы В – через гранулоциты, группы Г – через синтез интерферонов и активацию пролиферативных процессов, группы Д – влияющие на целостный организм.

При различных видах воспаления эти ФАВ, высвобождаясь в повышенных и даже больших количествах, приобретают качество медиаторов не только местного, но и системного воспаления.

Через выделение различных цитокинов сначала нейтрофилы, а позже эндотелиоциты, моноциты, гистиоциты, лимфоциты и фибробласты начинают участвовать не только в местных, но и в системных реакциях, в том числе в активизации различных звеньев и всей системы иммунитета, а также гипофиза, надпочечников и других регуляторных и исполнительных систем.

Характер и интенсивность разнообразных местных и системных реакций, в том числе, всех основных компонентов воспаления, на всех его этапах регулируются различными цитокинами, обеспечивающими множественные межклеточные взаимодействия.

Именно через различные, особенно провоспалительные цитокины, в процессе развития воспаления в поврежденных тканях происходит активное взаимодействие гранулоцитов, макрофагов и иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов и других клеток, способных синте-

зировать и выделять различные регуляторные ФАВ. Показано, что та или иная активность цитокинов проявляется только после взаимодействия (связывания) их со своими рецепторами, расположенными на поверхности макрофагов (моноцитарных и тканевых), а также претерпевших бласттрансформацию Т- и В-лимфоцитов.

На первых этапах ход воспалительного процесса существенно не зависит от вида и характера повреждения и имеет общие механизмы развития. Например, при наличии этиологического агента в виде бактериального возбудителя дальнейшее течение воспалительного процесса разворачивается по сценарию иммунных реакций. В течение нескольких часов после воздействия микробного антигена запускается каскад синтезируемых цитокинов. Последние, регулируют функции иммунокомпетентных клеток, начинается экспрессия их рецепторов, усиливается синтез молекул адгезии, факторов роста, провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО α и др. Через 2 час после антигенной стимуляции начинается выделение функционально активных интерлейкинов из клеток во внеклеточное пространство. Максимальный уровень их секреции регистрируют через 24-48 ч, в последующем отмечают достаточно быстрое снижение образования этих ФАВ. Под действием пусковых провоспалительных интерлейкинов в очаге воспаления происходит активация не только разных типов лейкоцитов, но и клеток другого происхождения – эндотелиоцитов, фибробластов, кератиноцитов и др. Образующиеся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , ИФН- γ и другие цитокины усиливают основные функции нейтрофилов, макрофагов, натуральных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, индуцируют выброс гистамина базофилами и тучными клетками, синтез ПГЕ $_2$ кератиноцитами и другими клетками.

Именно через образование и действие цитокинов происходит формирование вторичного иммунного ответа. При этом в организме не только осуществляется интегрирование различных элементов системы иммунитета, но и *возникает системная реакция острой фазы.* Более эффективное реагирование, как иммунной, так и других систем всего организма в ответ на различные повреждения его клеточно-тканевых структур, их инфицирование, перерождение, новообразование (в том числе и малигнизацию) и трансплантацию чужеродных органов обеспечивается с участием цитокинов.

2.3. Основные биологические эффекты ответа острой фазы

Ведущую роль в развитии ООФ играют следующие цитокины: интерлейкины (главным образом ИЛ-1 и ИЛ-6), интерфероны (α , β и, особенно γ), фактор некроза опухолей α (ФНО α) и факторы как активизирующие, так и тормозящие деятельность макрофагов.

Под влиянием факторов, активизирующих макрофаги (ФАМ) и больше образующихся в начале воспаления, происходит увеличение размеров макрофагов, изменение их строения (появление и увеличение псевдоподий, вакуолей и др.), повышение скорости миграции и фагоцитарной активности.

Под влиянием факторов, тормозящих макрофаги (ФТМ) и больше образующихся в конце воспаления, отмечают снижение их способности к миграции и фагоцитозу, а также ускорению удаления (элиминации) из макрофагов продуктов распада (цитоллиза).

Эти различия в биологическом эффекте ФАМ и ФТМ объясняют разную степень экспрессии генома Т-лимфоцитов в очаге воспаления в зависимости от его стадийности развития.

Системная реакция острой фазы проявляется активизацией клеточного и гуморального, специфического и неспецифического иммунитета.

ООФ проявляется отчетливым повышением резистентности организма к различным инфекционным возбудителям, а также к повреждающим факторам неинфекционной природы.

В начале развития воспаления больше выявляют провоспалительные эффекты ООФ, в конце воспаления – преимущественно противовоспалительные эффекты.

Противовоспалительные эффекты ООФ обусловлены повышением образования и содержания в крови таких ФАВ, как глюкокортикоиды, α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин, церрулоплазмин и др. Чрезмерно выраженный ООФ может обусловить даже снижение массы тела, вплоть до развития истощения.

Провоспалительные эффекты ООФ обусловлены активизацией макро- и микрофагов, эндотелиоцитов, усилением экспрессии генов фосфолипазы А₂, синтеза печенью С-реактивного белка, образование хемоаттрактантов для фагоцитов, особенно нейтрофилов, и т.д.

Ключевым фактором (индуктором) развития ООФ при воспалительных и других деструктивных процессах становится ИЛ-1 – гликопротеид с молекулярной массой 13 000-20 000. Существует в двух

формах (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β), взаимодействующих с общим рецептором ИЛ-1R.

ИЛ-1 – соединение, выделяемое при антигенной стимуляции различными антигенпрезентирующими клетками (преимущественно моноцитами крови, макрофагами печени и селезенки, кератиноцитами, эпителиальными почечными мезангиальными клетками, астроцитами мозга). До 1979 г. ИЛ-1 в связи с высокой его способностью вызывать лихорадку называли эндогенным пирогеном, или лейкоцитарным эндогенным медиатором.

2.4. Роль интерлейкина-1 в развитии ответа острой фазы

ИЛ-1 служит основным пусковым патогенетическим фактором как специфического, так и неспецифического иммунного ответа организма на действие микробов и других повреждающих факторов.

ИЛ-1 оказывает следующие многообразные влияния:

- 1) активизирует синтез различных фракций ИЛ-2 и других ФАВ;
- 2) вызывает раннюю активацию Т-лимфоцитов;
- 3) стимулирует естественные киллеры;
- 4) усиливает активность В-лимфоцитов и образование различных иммуноглобулинов;
- 5) активизирует аденилатциклазную систему мембран, увеличивает образование и синтез простагландинов и цАМФ (индуцируя развитие лихорадки и других системных сдвигов);
- 6) усиливает синтез и синтез эндорфинов структурами ЦНС и либеринов гипоталамусом;
- 7) вызывает аналгезию, сонливость и пролонгирует сон;
- 8) повышает образование АКТГ и СТГ гипофизом и глюкокортикоидов корой надпочечников;
- 9) участвует, как синергист кортиколиберина, АКТГ, глюкокортикоидов и катехоламинов, в развитии и пролонгировании стрессорной реакции, обеспечивая формирование стадий тревоги и резистентности;
- 10) повышая синтез этих гормонов, служащих антагонистами инсулина, приводит к увеличению толерантности к глюкозе;
- 11) способствует выходу из костного мозга нейтрофилов и развитию нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево;
- 12) увеличивает образование и высвобождение лейкоцитами кол-

лагеназ, повышающих способность этих клеток проходить через базальную мембрану капилляров на пути их следования к объектам фагоцитоза;

- 13) повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов (стимулируя синтез фактора, активирующего тромбоциты, и уменьшая образование тромбомодулина) и активизируя пламиноген, стимулирует процесс свертывания крови и предупреждает кровопотерю при повреждении сосудов;
- 14) усиливает процесс фагоцитоза (повышая количество и активность фагоцитов);
- 15) повышает способность активированных фагоцитов дегранулировать и увеличивает их оксидазную активность и экзоцитоз свободных радикалов (тем самым одновременно усиливая как их бактерицидные свойства, так и развитие вторичной альтерации);
- 16) активизируя процессы глюконеогенеза, гликогенолиза, протеолиза и липолиза, приводит к повышению образования и увеличению содержания в крови и тканях глюкозы, аминокислот, жирных кислот и глицерина, что крайне необходимо для будущих восстановительных процессов в травмированном организме;
- 17) усиливает пролиферацию фибробластов, повышая их активность, в том числе увеличивая образование в них коллагена (выполняя функции фактора клеточного роста);
- 18) ускоряет образование и рост микрососудов в зонах повреждения, а также замещение дефектов тканей, вызванных как первичной, так и вторичной альтерацией (т.е. стимулирует процессы репаративной регенерации) и т.д.;
- 19) стимулирует гепатоциты, приводя к возрастанию образования белков острой фазы и увеличению их количества в биосредах организма, в том числе и в крови.

2.5. Роль фактора некроза опухолей (ФНО α) в развитии ответа острой фазы

ФНО α синтезируют макрофаги, нейтрофилы, звездчатые ретикулоэндотелиоциты, Т-, В-лимфоциты, натуральные киллеры. ФНО α играет роль в защите от инфекций и опухолей, действует в качестве иммуностимулятора и медиатора иммунного ответа.

Его эффекты сходны с эффектами ИЛ-1, он участвует в развитии септического шока, апоптоза. В отличие от ИЛ-1, ФНО α активизирует

синтез метаболитов азота, обладающих бактерицидным действием, липопротеиновую липазу (которая усиливает липолиз и может привести к развитию исхудания и даже кахексии).

При воспалении секреция цитокинов происходит последовательно: сначала интенсивно выделяется ФНО α , затем ИЛ-1, позже – ИЛ-6.

2.6. Роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) в развитии ответа острой фазы

ИЛ-6 синтезируется не только основными и вспомогательными клетками иммунной системы (моноциты, гистиофаги, лимфоциты, эндотелиоциты, астроциты и клетки микроглии), но также многими клетками, не имеющими к ней прямого отношения (остеобласты, клетки стромы костного мозга, кератиноциты, синовиальные клетки, хондроциты, эпителиоциты тонкой кишки, клетки Лейдига в яичках, фолликулярно-звездчатые клетки гипофиза, клетки стромы эндометрия, клетки трофобласта и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов).

ИЛ-6 оказывает, как видно из табл. 1, разнообразное и очень существенное влияние на многие органы (кровь, сердце, печень) и системы (иммунную, эндокринную, нервную).

В частности, ИЛ-6 участвует в превращении В-лимфоцитов в плазмочиты, активирует Т-лимфоциты и гемопоэтические предшественники.

Повышение образования ИЛ-6 часто связано с повреждением тканей, вызванным различными воздействиями (механическими, термическими, токсическими, ишемическими, микробными, аллергическими, аутоиммунными, опухолевыми, стрессорными). ИЛ-6, как и ИЛ-1, оказывает пирогенное действие, его введение вызывает лихорадку, анорексию и общую слабость.

Он активирует созревание мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов, служит основным индуктором синтеза белков острой фазы гепатоцитами, стимулирует развитие плазмочитов, вызывает гипергаммаглобулинемию и повышает количество иммуноглобулинов в крови.

С одной стороны, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, способствуя увеличению секреции АКТГ, СТГ и вазопрессина (АДГ), а с другой – снижению образования ТТГ и концентрации липидов в крови.

Таблица 1

Влияние ИЛ-6 на различные органы и системы организма

Органы и системы органов	Эффекты влияния ИЛ-6
Кровь	Пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников. Рост клеток миеломы и плазмцитомы
Сердце	Гипертрофия миокарда
Печень	Стимуляция гепатоцитов Индукция генов различных белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, гаптоглобина, фибриногена)
Иммунная система	Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор-2, стимулирующий В-лимфоциты) Синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов
Эндокринная система	Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген). Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) Стимуляция секреции соматотропного гормона. Подавление функций щитовидной железы. Снижение содержания липидов в крови. Остеопороз (в постменопаузе или при гипогонадизме)
Нервная система	Дифференцировка нервных клеток Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)

Показано, что подкожное введение ИЛ-6 (1 раз в сут в течение 7 дней) приводит к значительному увеличению массы надпочечников и синтеза глюкокортикоидов. Последние по принципу отрицательной обратной связи подавляют образование ИЛ-6.

Синтез ИЛ-6 тормозят также эстрогены, андрогены и сам ИЛ-6. Выявлено также, что синтез ИЛ-6 повышается под влиянием ИЛ-1, ФНО α и катехоламинов. В свою очередь ИЛ-6 тормозит образование как ИЛ-1, так и ФНО α .

В целом можно считать, что ИЛ-6, как и ИЛ-1, – один из основных медиаторов реакции организма на повреждение ткани, отмечае-

мое при многих травматических, хирургических, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Эти цитокины играют существенную роль в регуляции функций многих жизненно важных исполнительных и регуляторных систем. Нарушения, приводящие к стойкой гиперили гипосекреции ИЛ-6, как и ИЛ-1, повышающие или снижающие их многообразные влияния, возможны при различных заболеваниях и патологических процессах, в том числе при воспалениях, травмах, аутоиммунных и других процессах.

2.7. Белки острой фазы

Для ООФ характерно увеличение в течение 24-48 час синтеза в организме и количества в плазме крови белков острой фазы, относимых к иммуномодуляторам и медиаторам воспаления.

Белки острой фазы – различные по структуре и механизму действия плазменные протеины, образующиеся преимущественно в печени и обладающие как прямым, так и опосредованным бактерицидным и / или бактериостатическим действием, относящиеся к иммуномодуляторам и медиаторам воспаления, служащие хемоаттрактантами, неспецифическими опсонинами (ФАВ, ослабляющими или снимающими сенсibiliзирующее действие антигенов) и ингибиторами первичной альтерации.

Особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция их концентраций в крови с активностью заболевания и стадией воспалительного процесса. Поэтому эти белки относят к надежным маркерам острого воспаления.

Белки острой фазы, концентрация которых в плазме крови при ООФ увеличивается, называют *позитивными белками острой фазы* (фибриноген, сывороточный амилоид А и Р, С-реактивный белок), а концентрация которых уменьшается – *негативными белками острой фазы* (преальбумин, альбумин, трансферин).

Содержание различных белков острой фазы в динамике воспаления изменяется как минимум на 25 % в ту или иную сторону.

Концентрация большинства позитивных белков острой фазы увеличивается на 50 % и несколько выше, но содержание некоторых из них [например, сывороточного амилоида А (САА), С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида Р (САР)] возрастает примерно в 1 000 раз.

Содержание так называемых негативных белков острой фазы

уменьшается на 30-60 % в плазме в динамике (12-18 час) воспаления, чтобы позволить печени увеличить синтез индуцированных белков острой фазы.

Основные белки острой фазы приведены в табл. 2.

Таблица 2

Основные группы и виды белков острой фазы

Группа белков острой фазы	Виды белков острой фазы
<i>Позитивные</i>	
Основные	Сывороточный амилоид А, С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р
Компоненты системы комплемента	С2, С3, С4, С5, С9, В, ингибитор С1, С4-связывающий протеин
Факторы свёртывания крови	Фибриноген, фактор Виллебранда
Ингибиторы протеиназ	α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин, α_2 -антиплазмин, кофактор гепарина II, ингибитор активатора плазминогена I типа
Металл-связывающие белки	Гаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин, магниевая супероксиддисмутаза
Другие белки	α_1 кислый гликопротеин, гемоксигеназа, маннозосвязывающий белок, лейкоцитарный протеин I, липополисахарид-связывающий белок
<i>Негативные</i>	
Белки, концентрация которых в крови уменьшается	Альбумин, преальбумин, трансферин, апоAI, апоAII, α_2 -HS-гликопротеин, ингибитор интер- α -трипсин, гликопротеин, богатый гистидином

Основные стимуляторы образования белков острой фазы – воспалительные цитокины, образующиеся при воспалении: ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , интерферон-7, трансформирующий фактор роста β и, возможно, ИЛ-8. Эти цитокины, распространяясь с кровью, стимулируют гепатоциты печени к синтезу и секреции белков острой фазы. Этот ответ обеспечивает раннюю защиту и дает возможность организму распознавать чужеродные субстанции при инфекционном процессе, предвзяв реализацию полноценного иммунного ответа.

В широком спектре системных реакций при воспалении выявляют два основных физиологических ответа, их рассматривают как ассоциированные собственно с острым воспалением.

Первый включает изменение температуры, заданной гипоталамусом, с развитием фебрильного ответа (лихорадки). Второй включает изменения метаболизма и генной регуляции в печени.

Считают, что три цитокина, выделяющиеся в месте тканевого повреждения (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) регулируют фебрильный ответ, как защитный механизм.

Эти цитокины стимулируют развитие лихорадки через индукцию синтеза простагландина E₂. В то же самое время ИЛ-1 и ИЛ-6 могут действовать на гипофизарно-надпочечниковую ось, вызывая синтез АКТГ и образование кортизола, которые по механизму отрицательной обратной связи ингибируют экспрессию цитокиновых генов.

Один из важных аспектов ООФ: этот ответ представляет динамический гомеостатический процесс, в который в дополнение к сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и центральной нервной системам, вовлечены и другие основные системы организма. Обычно ООФ длится несколько дней. Однако в случае хронического или повторного воспаления его продолжительность изменяется, ООФ может вносить вклад в расширение и углубление воспаления и развитие осложнений, например, сердечно-сосудистых болезней, амилоидоза и др.

Другой важный аспект ООФ – значимое изменение биосинтетических функций печени. В норме печень синтезирует определенный набор плазменных белков, выполняющих различные важные функции. Содержание многих из этих белков увеличивается при ООФ, поэтому их называют белками острой фазы. Синтез большинства белков острой фазы происходит в гепатоцитах, некоторые образуются в других клетках, например, в моноцитах, эндотелиоцитах, фибробластах и адипоцитах.

В острой фазе воспаления повышается синтез более, чем 40 белков, обладающих (в зависимости от природы стимула) провоспалительными или противовоспалительными свойствами. Белки острой фазы воспаления играют важную роль в репарации тканей, связывают протеолитические ферменты, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет. Увеличение концентрации реактантов острой фазы – приспособительная реакция, направленная на ликвидацию патологического процесса.

В частности, установлено, что компоненты системы комплемента участвуют не только в процессе накопления микро- и макрофагов в очаге воспаления, но и в уничтожении патогенных микроорганизмов. С-реактивный белок (основной белок острой фазы воспаления) связывает различные патогенные факторы и продукты распада поврежденных клеток, способствует опсонизации этих веществ и активирует систему комплемента. С этой точки зрения усиление синтеза белков острой фазы под влиянием ИЛ-6 можно считать защитным механизмом, ограничивающим повреждение тканей.

Многочисленные клиничко-экспериментальные исследования показали важную роль белков острой фазы в адаптации организма. Обладая широким спектром биологической активности, белки острой фазы участвуют в адаптационных реакциях макроорганизма, обеспечивая многие его гомеостатические функции (табл. 3).

Белки острой фазы имеют широкий спектр активности, способствующий развитию защиты организма-хозяина.

В частности, они могут:

- 1) прямо нейтрализовать флогогенные вещества;
- 2) помогать минимизировать масштабы локального тканевого повреждения;
- 3) способствуют очищению очага от продуктов клеточно-тканевого распада и чужеродных веществ;
- 4) восстанавливать поврежденную ткань;
- 5) принимать участие в активизации репаративной регенерации поврежденных тканей.

Следует отметить, что факторы свертывания крови, например, фибриноген, также играют существенную роль в заживлении раны.

Таблица 3

Физиологические функции основных белков острой фазы

Физиологические функции	Белки острой фазы
Ингибирование протеолиза	Макроглобулины, α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 –антитрипсин), ингибитор α -трипсина, α_1 -антихемотрипсин, α_1 -острофазный глобулин, гаптоглобин
Свёртывание крови и фибринолиз	Фибриноген, α_1 -гликопротеиновая кислота, α_2 -антиплазмин, С1-инактиватор, сывороточный амилоид Р
Элиминация из организма чужеродных материалов	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, сывороточный амилоид Р, С3-комплемент, фибриноген
Модуляция иммунного ответа организма	Протеиназные ингибиторы, С-реактивный белок, С3-комплемент, фибриноген, α_2 -НС-гликопротеин, α_1 -гликопротеиновая кислота, гаптоглобин
Противовоспалительные функции	Протеиназные ингибиторы, фибринопептиды, гаптоглобин, церулоплазмин
Связывание и транспорт биологически активных компонентов	Гаптоглобин, гемопексин, трансферрин, церулоплазмин, преальбумин, альбумин, α_1 -гликопротеиновая кислота, макроглобулины

Ингибиторы протеиназ нейтрализуют лизосомальные ферменты, выделенные активированными нейтрофилами и макрофагами, контролируя активность провоспалительного ферментного каскада. Увеличение содержания некоторых металлсодержащих ферментов предотвращает потерю железа при инфекции или травме, также минимизируя концентрацию гемового железа, необходимого бактериям, и, действуя, как ловушка для свободных радикалов кислорода.

2.8. Характеристика основных белков острой фазы

Основными, наиболее изученными белками острой фазы у млекопитающих являются следующие: сывороточный амилоид А, С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р, маннозосвязывающий протеин.

С-реактивный белок (СРБ) первоначально был назван так за его способность связывать С-полисахарид пневмококка в присутствии ионов Ca^{2+} и описан как сывороточный белок у инфекционных больных. Относительная молекулярная масса составляет 105 000. Связывающая активность СРБ определяется, во-первых, взаимодействием с фосфоинолинами – специфическими лигандами, широко представленными на мембранах бактерий, экстрактах паразитов, грибов; во-вторых – с поликатионами, миелиновыми основными белками, лейкоцитарными катионными белками. СРБ в норме в крови у человека обнаруживают в следовых количествах, а в период начальной фазы воспаления содержание его быстро и очень существенно (в сотни и даже более чем в 1 000 раз) увеличивается. Аналогичный белок был обнаружен у обезьян, кроликов и других видов животных.

СРБ обладает многочисленными неспецифическими защитными свойствами. В частности, оказывает влияние на функции нейтрофильных лейкоцитов, моноцитов, гистиофагов, лимфоидных клеток, включается в метаболизм липопротеидов. Будучи связанным с лигандом, СРБ служит посредником в осаждении, агглютинации, набухании капсул бактерий и активации системы комплемента. Последняя осуществляется классическим путем (проявляя воспалительный, литический и опсонический эффекты системы комплемента так же успешно, как и IgG).

В норме концентрация СРБ варьирует от 0,068 до 8,2 мкг/мл (в среднем около 1 мг/л). При воспалении его содержание возрастает примерно до 500 мкг/мл. Индукторами синтеза СРБ служат ИЛ-6 и ИЛ-1 β .

Уровень СРБ достигает максимума на 2-3-й день воспалительной реакции и постепенно возвращается к исходному значению на 12-15-й день. Содержание же САР возрастает в 2-4 раза к завершению острой фазы и в процессе перехода реакции в хроническую.

Одной из основных функций СРБ считают элиминацию патогенных микроорганизмов, старых и погибших клеток, нейтрализацию бактериальных токсинов. СРБ участвует также в опсонизации и раз-

рушении иммунных комплексов и блокаде аутоиммунных реакций. Сходная структура молекул СРБ и САР, потребность в ионах Ca^{2+} для связывания с лигандами, близость физико-химических свойств, общее место синтеза позволили объединить СРБ и САР в одно семейство петраксинов и рассматривать их вместе. Тем не менее, САР по ряду свойств и «поведению» отличается от СРБ.

Сывороточный амилоид Р (САР) так же, как и СРБ, относят к плазменным белкам-петраксинам, имеющим характерную пентамерную организацию идентичных субъединиц, организованных определенным образом в единичные или двойные кольцеобразные пентагональные диски. САР – циркулирующая форма амилоида Р, служащего составной частью всех амилоидных депозитов. У человека нормальное содержание САР составляет около 30 мг/л.

Маннозо-связывающий белок (известный также как маннозо-связывающий лектин) связывается с углеводом маннозой, находящимся во многих бактериях и грибах, но отсутствующим в клетках теплокровных. Функционирует как опсонин и активирует систему комплемента. Продукты активации системы комплемента в свою очередь способствуют развитию воспаления, ведут к образованию мембранатакующего комплекса, развитию цитолиза и усилению хемотаксиса фагоцитов.

Компоненты активированного комплемента выполняют пять полезных природных защитных функций.

1. Запуск воспаления. Наиболее эффективно действует в запуске воспаления С5а компонент комплемента, который вызывает такие изменения, как: 1) дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся увеличением образования гистамина, приводящего к вазодилатации и повышению сосудистой проницаемости; 2) увеличение экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиоцитах, в результате чего лейкоциты могут выходить из сосудов и эмигрировать в ткани; 3) выделение нейтрофилами кислородных радикалов для экстрацеллюлярного киллинга; 4) индукция лихорадки.

В меньшей степени способствуют развитию воспаления С3а и С4а компоненты комплемента.

2. Активизация хемотаксиса фагоцитов в очаг воспаления. Фактор С5а также функционирует как хемоаттрактант для фагоцитов (последние начинают двигаться к более высокому содержанию С5а в поврежденных структурах и впоследствии прикрепляются через CR1 рецепторы к С3b молекулам, находящимся на поверхности антигена).

3. *Опсонизация* – обеспечение прикрепления антигенов к фагоцитам. Фактор С3b и (в меньшей степени) С4b в очаге воспаления могут функционировать как опсоины, т.е. способны обеспечивать прилипание антигенов к фагоциту: одна часть С3b связывается с белками и полисахаридами на микробной поверхности, другая – взаимодействует с CR1 рецепторами фагоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток для усиления фагоцитоза. Установлено, что фактор С3b не взаимодействует с клетками собственного организма, но обладает способностью взаимодействовать с микробными клетками. С3а и С5а компоненты увеличивают экспрессию С3b рецепторов на фагоцитах и повышают их метаболическую активность.

4. *Лизис грамотрицательных бактерий и клеток человека, имеющих чужеродные эпитопы.* Установлено, что комплекс С5b6789_n функционирует как мембран-атакующий комплекс, обеспечивающий формирование пор в клетках-мишенях с последующим разрушением грамотрицательных бактерий и собственных клеток организма, пораженных вирусом, а также опухолевых клеток и др.

5. *Удаление вредных иммунных комплексов из организма.* Факторы С3b и (в меньшей степени) С4b помогают удалять вредные иммунные комплексы. Затем происходит уничтожение вредных иммунных комплексов фиксированными фагоцитами селезенки.

СРБ служит первой линией защиты, его действие направлено на связывание и деградацию экзогенных антигенов или продуктов деструкции собственных клеток. САА заполняет некротизированные ткани, формируя реактивный, транзиторный, поствоспалительный амилоид. Однако не у всех больных с высоким содержанием САА формируется амилоидоз. В сыворотке крови, возможно, существует фактор, вызывающий деградацию АА-фибрилл.

Исключительная чувствительность СРБ к стимулам ООФ, а также его способность к изменению в широких границах и легкость в измерении его содержания привели к тому, что концентрацию плазменного СРБ используют для точного мониторинга тяжести воспаления и эффективности лечения болезни. Напротив, некоторые заболевания (например, системная красная волчанка) ассоциируются с относительно низким содержанием плазменного СРБ.

Сывороточный амилоид А (САА) – коллективное название, данное семейству полиморфных белков, кодируемых множественными генами, обнаруженными у различных млекопитающих. Средняя молекулярная масса САА составляет 11 000–14 000. Индуктором син-

теза САА служит ИЛ-1. В тканях определяют тканевой амилоидный протеин А (АА-протеин), его предшественники – САА. Функционально САА представляет собой небольшие аполипопротеины, быстро соединяющиеся при развитии ООФ с третьей фракцией липопротеидов высокой плотности. САА увеличивает связывание третьей фракции липопротеидов высокой плотности с макрофагами в процессе воспаления, одновременно уменьшая связывание этих липопротеидов с гепатоцитами. Предполагают, что САА может перестраивать третью фракцию липопротеидов высокой плотности и действовать как сигнал к переориентированию их от гепатоцитов к макрофагам, способным затем поглощать холестерин и липидные осколки в местах некроза. Избыток холестерина может, таким образом, перераспределяться для использования в тканях или экскретироваться ими. Другая предполагаемая защитная роль САА – ингибирование тромбин-индуцированной активации тромбоцитов, а также ингибирование «кислородного взрыва» в нейтрофилах, что предотвращает повреждение тканей кислородными продуктами.

САА, так же как и САР, – типичный пример плазменных белков, полезных при кратковременном ООФ, но оказывающих нежелательное действие при хроническом воспалении. Вторичный (или реактивный) амилоидоз – редкое следствие различных хронических или повторных воспалительных болезней, например, лепры, туберкулеза, системной красной волчанки и ревматоидного артрита. Он характеризуется фатальным отложением нерастворимых белковых волокон в различных тканях, в том числе в селезенке, печени и почках. Вторичные амилоидные депозиты состоят в основном из амилоида А, образующегося, возможно, в процессе протеолиза из прекурсора САА.

Амилоид Р (АР), образующийся из САР, связывается с отложениями амилоида А и всеми другими формами амилоидных депозитов, включая присутствующие при болезни Альцгеймера. Также амилоид Р действует как ингибитор эластазы, что, возможно, играет позитивную роль в защите отложений амилоида от расщепления протеолитическими энзимами.

Синтез белков острой фазы контролируют медиаторы воспаления, некоторые из них специфически регулируют транскрипцию человеческих белков острой фазы. В ответе индивидуальных генов белков острой фазы отмечена значительная гетерогенность.

К воспалительным медиаторам, регулирующим синтез белков, кроме ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-11, относят ИФН- γ , LIF (фактор ин-

гибирования лейкемии), OSM (онкостатин M), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), TGF- β (трансформирующий фактор роста β), а также глюкокортикоиды. Относительно недавно показано, что инсулин и аскорбиновая кислота действуют как ингибиторы цитокиновой индукции некоторых белков острой фазы. Характерная особенность ООФ: ИЛ-1 и ФНО α стимулируют через ЦНС синтез глюкокортикоидов корой надпочечников, что в совокупности с действием ИЛ-1 и ФНО α приводит к синтезу белков острой фазы печенью.

2.9. Основные изменения в периферической крови при ответе острой фазы

Основные изменения в периферической крови при ООФ сопровождаются, в частности, ускорением СОЭ, развитием лейкоцитоза и лимфоцитоза.

Ускорение СОЭ сопровождается повышением содержания фибриногена и глобулинов в крови при одновременном снижении концентрации альбуминов. Это возможно при воспалительных, особенно гнойных, процессах, бактериальных инфекциях, ревматизме, лептоспирозе, опухолях с распадом ткани, диспротеинемиях. При вирусных инфекциях, туберкулезе, брюшном тифе и паратифе повышение СОЭ может запаздывать. СОЭ увеличивается как при обширных, так и при локальных воспалительных, инфекционных, ревматических и опухолевых процессах, сопровождающихся дис-протеинемиями.

Лейкоцитоз и его вид при ООФ зависит от вида и стадии основного заболевания. Чаще развивается выраженный *нейтрофильный лейкоцитоз* с регенеративным ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Последний возникает при различных бактериальных инфекциях, ревматизме, скарлатине, пневмониях и др. Нейтрофильный лейкоцитоз выявляют и при многих неинфекционных процессах (в частности, при различных опухолях, особенно с метастазами в кости, интенсивных термических и механических травмах, интоксикациях, инфаркте миокарда, уремии, диабетической коме и др.), он сопровождается ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (регенеративным или регенеративно-дегенеративным). В лейкоцитах нередко обнаруживают различные токсические морфологические изменения (пикноз ядер, токсическую зернистость цитоплазмы, базофильные тельца Князькова-Деле и др.).

Следует отметить, что некоторые инфекции протекают с *лейкопенией*: брюшной тиф, паратиф, бруцеллез, лихорадка Денге, болезнь Фелти, туберкулез селезенки, гистоплазмоз, корь, краснуха, грипп.

Эозинофильный лейкоцитоз может развиваться при различных аллергических заболеваниях и реакциях (при трихинеллезе, эозинофильном легочном инфильтрате, фибропластическом париетальном эндокардите Леффлера, метастазирующей экзокринной аденоме поджелудочной железы, шистозомиазе).

Базофильный лейкоцитоз развивается при различных опухолях, особенно злокачественных, гемобластозах и др.

Моноцитарный лейкоцитоз отмечают при инфекционном мононуклеозе, возвратном тифе, болезни Калаазар, эозинофильной лихорадке, а также в некоторых стадиях септического эндокардита, оспы, эпидемического паротита, лимфогранулематоза.

Лимфоцитоз также зависит от вида и стадии основного заболевания. Он может быть связан с увеличением количества малых лимфоцитов, например при брюшном тифе (особенно в стадии выздоровления), бактериальной пневмонии, бруцеллезе и др. Лимфоцитоз обычно выявляют при различных хронических инфекциях: бактериальной инфекции, туберкулезе, сифилисе, ревматизме, герпетической инфекции, хламидиозе. Лимфоцитоз с увеличением средних и больших лимфоцитов с широкой базофильной цитоплазмой характерен для вирусных пневмоний и гепатитов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные теории воспаления.
2. Дайте определение понятия «воспаление».
3. Назовите и охарактеризуйте местные признаки воспаления, дайте классификацию воспаления и кратко охарактеризуйте его виды.
4. Перечислите основные процессы (компоненты) воспаления, и отметьте их значение для организма.
5. Дайте определение понятия «альтерация», назовите и охарактеризуйте основные виды альтерации.
6. Перечислите последовательность нарушений периферического крово- и лимфообращения в очаге воспаления.
7. Дайте определение понятия «экссудация» и назовите основные пути выхода экссудата в очаг воспаления.
8. 7. Дайте определение понятий «эмиграция» лейкоцитов и назовите

основные пути выхода разных лейкоцитов в очаг воспаления.

9. Каковы основные виды экссудатов и чем они принципиально отличаются от транссудатов?

10. Назовите и охарактеризуйте основные патогенетические факторы экссудации.

11. Назовите и охарактеризуйте основные стадии эмиграции лейкоцитов.

12. Дайте определение понятия «пролиферация», и отметьте механизмы пролиферации.

13. Назовите и охарактеризуйте клеточные, плазменные и промежуточные (лейкоцитарные) медиаторы.

14. Какова роль цитокинов и лейкокинов в развитии местных и системных изменений при воспалении?

15. Каково влияние воспаления на организм?

16. Назовите местные и общие приспособительные и разрушительные изменения при воспалении.

17. Каково влияние реактивности организма в развитии воспаления?

18. В чем проявляется защитно-приспособительное значение воспаления?

19. Перечислите и охарактеризуйте основные принципы профилактики и терапии воспаления.

20. Кто, когда и для обозначения каких изменений в организме впервые предложил термин «острая фаза»?

21. Что называется ООФ и каково его биологическое значение?

22. Дайте определение понятия «цитокины», какие клетки организма их синтезируют.

23. Какие клетки и ФАВ участвуют в формировании первичного и вторичного иммунного ответа?

24. Назовите основные биологические эффекты ООФ.

25. Какова роль фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) в развитии ООФ?

26. Какова роль интерлейкина-1 (ИЛ-1) в развитии ООФ?

27. Какова роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) в развитии ООФ?

28. Что следует понимать под термином «белки острой фазы»?

29. Назовите основные виды белков острой фазы и перечислите зависимые от них основные физиологические функции.

30. Какие основные изменения отмечаются в периферической крови при ООФ?

ЛЕКЦИЯ 11

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИХОРАДКИ

На уровне целостного организма воспаление, как правило, сопровождается лейкоцитозом, активацией СОЭ, реакцией (ответом) острой фазы и развитием лихорадки.

1. ПОНЯТИЯ «ЛИХОРАДКА». ОТЛИЧИЕ ОТ ГИПЕРТЕРМИИ

Термин «лихорадка» (от лат. *febris* и греч. *pyrexia*, что означает жар, горячка, «лихая радость», средство очищения организма) – один из древнейших в медицине.

Лихорадка, как и воспаление, – типовой патологический процесс, часто встречающийся при различных заболеваниях (инфекционных, травматических, онкологических и др.), которые сопровождаются повреждением клеточно-тканевых структур организма и характеризуются повышением температуры тела. В древней медицине, вплоть до прошлого века, лихорадкой именовали отдельные нозологические формы с выраженным подъемом температуры тела (лихорадка Папатачи, Ку-лихорадка, желтая лихорадка и др.).

В современном понимании лихорадка – эволюционно сформированная типическая преимущественно защитно-приспособительная реакция высших гомойотермных животных и человека на пирогены, характеризующаяся повышением температуры тела вследствие временной активной перестройки аппарата терморегуляции на более высокий уровень функционирования.

Повышение температуры тела характерно и для перегревания организма – *гипертермии*. Принципиальные отличия лихорадки от гипертермии представлены в табл. 4.

Гипертермия, в отличие от лихорадки, обычно вызывается не пирогенами, а повышением температуры окружающей среды, нарушением механизмов химической терморегуляции (повышением теплообразования), нарушением механизмов физической терморегуляции (ограничением теплоотдачи) или их сочетанием.

Развитие гипертермии ускоряется и усиливается при следующих условиях: 1) высокая влажность воздуха; 2) низкая скорость движения воздуха; 3) длительное нахождение в герметично изолирующей одежде или помещении; 4) интенсивная и продолжительная фи-

зическая работа; 5) психоэмоциональный стресс; 6) употребление большого количества пищи (особенно белковой); 7) нарушения центрального, регионарного и микроциркуляторного крово- и лимфообращения; 8) различные виды дизрегуляторной патологии и т.д.

Таблица 4

Отличия лихорадки от перегревания организма

Отличительные признаки	Лихорадка	Перегревание организма
Этиология	Пирогены	Повышение температуры окружающей среды или действие химических веществ (токсинов, ядов), вызывающих в организме эффект разобщения окислительного фосфорилирования
Патогенез	Активная перестройка аппарата терморегуляции	Нарушение (повреждение) аппарата терморегуляции
Изменения в организме	Зависят от стадии развития	Относительно постоянны
Биологическое значение	Обычно положительное, защитно-приспособительное	Отрицательное, повреждающее
Развитие в филогенезе	У высших гомойотермных организмов	У всех организмов
Развитие в онтогенезе у человека	К концу первого года жизни (по мере созревания ЦНС)	В любом возрасте

При гипертермии даже незначительное (на десятые доли градуса, а, тем более, на 1-3 градуса) повышение температуры тела (яд-

ра), несмотря на активизацию процессов теплоотдачи и снижение процессов теплообразования, сопровождается развитием следующих нарушений: 1) состояния субъективного и объективного дискомфорта, значительно более выраженного, чем при лихорадке; 2) поведения, работоспособности, жизнедеятельности; 3) функционирования регуляторных, исполнительных и метаболических систем; 4) развития дегидратации организма, сгущения крови, расстройств микроциркуляции, различных видов обмена веществ, развитием гипоксии, ацидоза и других нарушений.

2. ЭТИОЛОГИЯ ЛИХОРАДКИ

Лихорадку вызывают *пирогены* (от греч. *pyros*, *pyretos* – огонь, жар; *genesis* – происхождение), их действие усиливается при неблагоприятных внешних и внутренних условиях. По происхождению различают экзогенные и эндогенные пирогены.

Экзогенные пирогены (первичные) представлены липополисахаридами (ЛПС), а также белками и различными белково-липидными и белково-углеводными комплексами различных микроорганизмов (вирусов, микоплазм, риккетсий, бактерий, грибов, простейших и др.).

Липополисахаридные мембранные комплексы и, прежде всего, липоид А, входящие в состав оболочек микроорганизмов (особенно грамотрицательных бактерий), обладают наибольшей пирогенной активностью. Они вызывают лихорадку у человека в дозе 1 мкг/кг. У кроликов, более чувствительных к ЛПС, последние даже в дозе 0,01–0,001 мкг/кг способны вызвать лихорадку. Общеизвестно, что ЛПС термостабильны, не обладают специфической токсичностью и антигенностью. При многократном применении ЛПС развивается толерантность. Их пирогенная активность, как правило, не зависит от патогенности микроорганизмов. Из ЛПС оболочек микроорганизмов получают стандартные пирогенные препараты (пирогенал, пирексаль, пиромен и др.).

Белки микроорганизмов также обладают пирогенной активностью, но в значительно (в 1 000 раз) меньшей степени по сравнению с ЛПС.

Пирогены неинфекционной (немикробной) природы (чужеродные белки, их комплексы, органические и другие вещества, способные вызвать воспаление) также обладают определенной пирогенной ак-

ТИВНОСТЬЮ.

Экзогенные пирогены проявляют свою пирогенную активность через образование в организме эндогенных пирогенов (первичных и вторичных).

Первичные эндопирогены образуются в организме под влиянием разнообразных патогенных факторов, способных вызвать повреждение клеточно-тканевых структур, образование продуктов распада клеток, развитие воспаления, аллергию, реакцию иммунной системы и системы фагоцитов (макро- и микрофагов).

Вторичные эндопирогены образуются, главным образом активированными моноцитами (как циркулирующими, так и фиксированными), тканевыми макрофагами, а также нейтрофильными гранулоцитами, клетками-киллерами (NK-клетками), Т- и В-лимфоцитами.

К эндопирогенам относят высоко активный ИЛ-1, ИЛ-6, а также менее активные ИЛ-3, ИНФ- γ , ФНО α , катионные белки, колониестимулирующие факторы. Они вызывают развитие лихорадочной реакции в дозе 1 нг/кг массы тела.

Вторичные эндопирогены термолабильны, нетоксичны, не обладают антигенными свойствами. Они не только вызывают, но и поддерживают лихорадку. Кроме того, они обладают антитоксическим, антибактериальным и противовирусным действием.

Можно утверждать, что любая лихорадка в конечном итоге всегда реализуется с участием вторичных эндопирогенов.

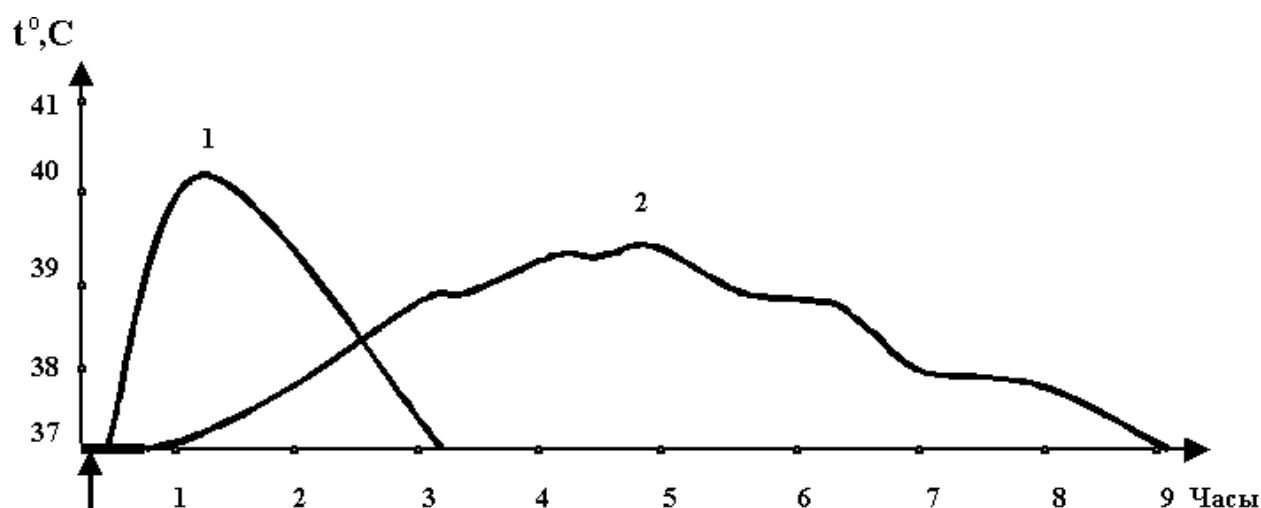


Рис. 5. Характер температурных кривых при введении кролику интерлейкина-1 (1) и липополисахаридного комплекса (2) (стрелкой обозначено введение пирогенов)

Следует отметить, что кривые температуры тела при введении в организм экзо- и эндопирогенов отчетливо различаются. Это можно проиллюстрировать в опыте на кролике (рис. 5). Так, после внутривенного введения ИЛ-1 в дозе 100 нг/кг температурная кривая имеет монофазный дозозависимый характер при минимальном латентном периоде, в то время как после введения экзогенного пирогена (например, очищенного липополисахаридного комплекса пирогенала в дозе 1 мкг/кг) подъем температуры тела происходит после выраженного латентного периода, температурная кривая не имеет строгой монофазности, повышенная температура тела держится несколько часов.

3. ЭВОЛЮЦИЯ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

Если проследить развитие лихорадки у животных и человека в процессе эволюции, то можно обнаружить, что в процессе филогенеза и онтогенеза лихорадочная реакция постепенно развивается и совершенствуется.

Становление лихорадочной реакции в процессе филогенеза (т.е. в процессе перехода животных от менее организованных к более сложно организованным) доказывается тем, что у низших животных (с несовершенной регуляцией теплообмена) способность лихорадить меньше, чем у высокоорганизованных животных (с более совершенной терморегуляцией).

У низших животных лихорадочная реакция зависит от температуры окружающей среды. У высших эта реакция развивается даже при значительных колебаниях температуры внешней среды. Чувствительность к дозам пирогенов возрастает по мере развития и совершенствования нервной системы, достигающего максимума у человека.

Становление лихорадочной реакции в процессе онтогенеза определяется, прежде всего, тем, что эта реакция зависит от степени созревания, развития нервной системы в процессе онтогенеза. Это можно подтвердить тем, что большинство животных рождаются с недоразвитой нервной системой. Такие животные начинают реагировать на введение пирогенов типичной лихорадочной реакцией, когда созревают нервные (особенно гипоталамические) центры. Так, у котенка и крольчонка она развивается к концу первого месяца, у щенка – на 2-м месяце жизни.

Среди теплокровных есть и животные (например, морские свинки), воспроизводящие на свет особей с уже развитой нервной системой. Новорожденные таких животных дают типичную лихорадочную реакцию с первого дня жизни.

У детей классическая лихорадочная реакция формируется обычно к концу первого года жизни.

4. ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ

Механизм развития лихорадки зависит от действия вторичных эндогенных пирогенов (рис. 6).

Центральным звеном в патогенезе лихорадки становится смещение (изменение) установочной точки (Set point) температурного гомеостаза на более высокий уровень (например, с 36-37°C до 38-39°C).

Этот механизм реализуется за счет изменения порогов возбудимости термочувствительных (холодовых и тепловых) нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса к температуре крови и афферентации от холодовых и тепловых терморцепторов организма. Наряду с этим происходят изменения порогов возбудимости и нетермочувствительных нейронов переднего гипоталамуса.

В I стадии лихорадки наблюдают сначала повышение возбудимости холодочувствительных нейронов [величина критического уровня деполяризации (КУД) уменьшается], что сопровождается снижением теплоотдачи (ТО), а затем и снижение возбудимости теплочувствительных нейронов (величина КУД увеличивается), что сопровождается повышением теплопродукции (ТП).

Во II стадии лихорадки отмечают фазные изменения возбудимости холодочувствительных нейронов (повышенная, нормальная, сниженная), что сопровождается фазными изменениями ТО (сначала снижение, потом нормализация, затем повышение), а также снижение возбудимости теплочувствительных нейронов, что сопровождается повышением ТП. В целом устанавливается равновесие между ТО и ТП, но на более высоком их уровне (в связи с повышением установочной точки температурного гомеостаза).

Механизмы изменения ТО и ТП в разные стадии лихорадки представлены в табл. 5.

Таблица 5

Механизмы изменения теплоотдачи (ТО) и теплопродукции (ТП) в различные стадии лихорадки

I стадия. Повышение теплосодержания организма (ТП >ТО)			
↑ ТП		↓ ТО	
↑ образования тепла организмом вследствие:		↓ отдачи тепла организмом (испарением, излучением, конвекцией) путём:	
↑ несократительного термогенеза (за счёт повышения окислительных процессов)	↑ сократительного термогенеза (за счёт терморегуляторного тонуса мышц, появления и усиления дрожи)	сужения периферических сосудов, снижения кровотока в оболочке тела, уменьшения потоотделения, появления «гусиной кожи», ослабления дыхания	
<i>Возникновение, усиление, а затем снижение чувства холода (озноб)</i>			
II стадия. Сохранение повышенного теплосодержания (ТП = ТО)			
Баланс терморегуляции в этой стадии лихорадки устанавливается на более высоком уровне, чем в норме			
↑ ТП		↑ ТО	
↑ образования тепла организмом за счёт:		↑ отдачи тепла организмом (излучением, конвекцией, испарением) путём:	
↑ несократительного термогенеза (↑ окислительных процессов)	↑ сократительного термогенеза (за счёт ↑ ТТМ)	расширения периферических сосудов, ↑ кровотока в оболочке тела	одышки (из-за активации функций дыхания), ↑ потоотделения, во 2-й половине стадии

<i>Возникновение и усиление чувства жара (сначала без потоотделения, затем – с потоотделением)</i>			
III стадия. Снижение повышенного теплосодержания (ТП <ТО)			
ТП		ТО	
Нормализация (↓ повышенного) образования тепла организмом вследствие:		↑ отдачи тепла организмом (испарением, излучением, конвекцией) путём:	
↓ несократительного термогенеза (за счет ↓ окислительных процессов)	↓ сократительного термогенеза (ТТМ)	расширения периферических сосудов, ↑ кровотока в оболочке тела	↑ потоотделения, одышки (за счет ↑ частоты и глубины дыхания), ↑ диуреза
<i>Прогрессирующее уменьшение чувства жара (сопровождающееся потоотделением)</i>			

5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИХОРАДКИ

В настоящее время лихорадку классифицируют следующим образом.

По *этиологии*: 1) ясной этиологии (инфекционная или неинфекционная); 2) неясной этиологии (продолжающаяся более 3 нед. без устранения ее причины в условиях стационарного обследования).

По *степени повышения температуры тела*: 1) субфебрильная (37,0-37,9° С); 2) умеренная (38,0-39,5° С); 3) высокая (39,6-40,9° С); 4) гиперпиретическая (41°С и выше).

По *продолжительности*: 1) кратковременная; 2) длительная; 3) постоянная.

По *характеру температурной кривой*: 1) постоянная (колебания t не более 1°С); 2) послабляющая или ремиттирующая (колебания t 1,5-2°С, по утрам t больше нормы); 3) перемежающаяся или интермиттирующая (колебания t 2-3°С, по утрам t снижается до нормы или ниже нормы); 4) истощающая или гектическая (колебания t 3-5°С, по утрам t выше нормы или около нормы); 5) возрастающая (постепенное повышение t тела); 6) возвратная (чередование высокой и нормальной t); 7) волнообразная (постепенное повышение t тела с последующим ее снижением); 8) атипическая (неправильная или извращенная; ко-

лебания t не имеет закономерного характера).

6. АКТИВНЫЙ ХАРАКТЕР ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

Показано, что увеличение температуры тела при лихорадке в известных пределах не зависит от температуры окружающей среды. Так, в диапазоне температур от 0 до $+28^{\circ}\text{C}$ и от $+28$ до $+42^{\circ}\text{C}$ окружающей среды лихорадка у кролика протекает примерно одинаково.

На рис. 7 представлены температурные кривые при пирогеналовой лихорадке у кроликов, находящихся при разной плюсовой внешней температуре (42°C , 28°C и 0°C). Пик подъема температуры тела в ответ на введение пирогенала при 42°C внешней среды наступает раньше, но она быстрее и снижается, чем при 28°C и 0°C окружающей среды. Более того, при 0°C окружающей среды лихорадка становится выше и держится дольше, хотя в этих условиях у кролика теплоотдача явно выше, чем при $+28^{\circ}\text{C}$, а тем более чем при 42°C , т.е. при разной температуре внешней среды, в том числе на фоне физического охлаждения, организм кролика способен лихорадить в ответ на введение стандартной дозы пирогенала.

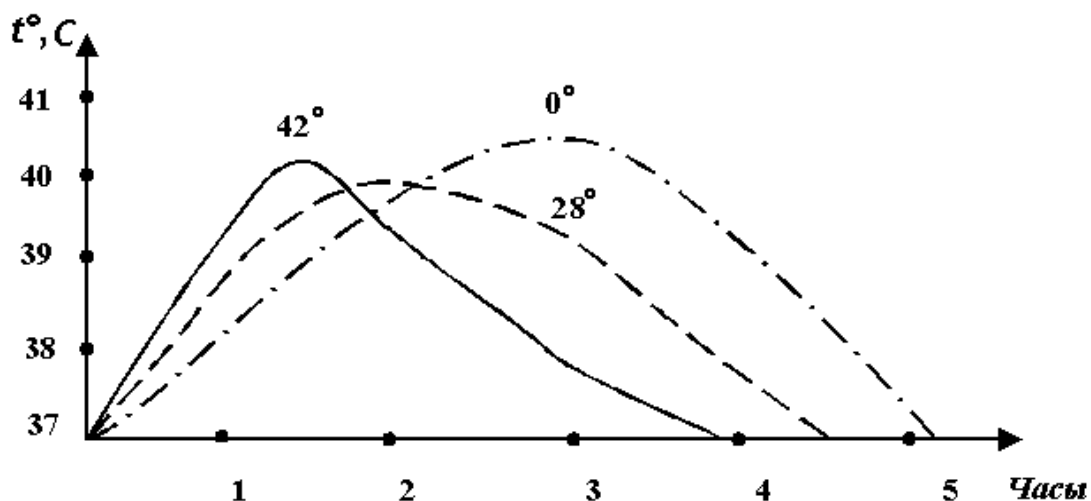


Рис. 7. Температурные кривые при пирогеналовой лихорадке у кроликов, находящихся при разной внешней температуре

У лихорадящего больного сохраняется и способность сопротивляться перегреванию. Это подтверждено тем, что у такого больного усиливается ТО, а значит, больше тепла выводится из организма.

Важно подчеркнуть, что при лихорадке также сохраняется суточная ритмика колебаний температуры тела и увеличивается тепло-

отдача при физической (мышечной) нагрузке.

Уже этот небольшой перечень фактов доказывает активный характер лихорадочной реакции и способность организма при лихорадочной реакции регулировать ТП и ТО.

7. СТАДИЙНОСТЬ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

Лихорадочная реакция носит циклический характер. Каждый цикл, как схематично представлено на рис. 8, включает три стадии.

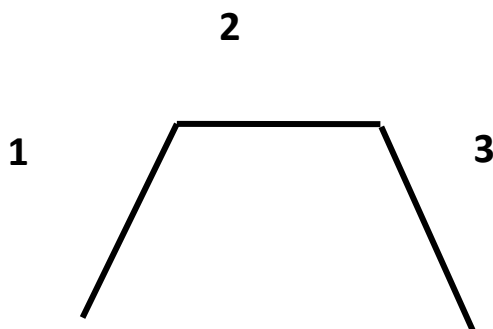


Рис. 8. Основные стадии лихорадочной реакции: 1 стадия – подъема температуры тела, *st. incrementi*; 2 стадия – стояния температуры тела, *st. acme*, *st. fastigi*; 3 стадия – спада температуры, *st. decrementi*

С физической точки зрения, эти изменения температуры тела при лихорадочной реакции упрощенно можно объяснить следующим образом.

В 1-й стадии отмечают преобладание образования тепла над его отдачей.

Во 2-й стадии отдача тепла приблизительно равна теплообразованию, но и тот, и другой процессы находятся на более высоком уровне.

В 3-й стадии тепла выводится больше, чем образуется.

В отличие от этого, в норме наблюдают равновесие между ТП и ТО на относительно стабильном уровне.

Разграничения перечисленных 3-х стадий не представляет затруднений и отчетливо выявляется при оценке температурной кривой при одиночном лихорадочном приступе, длящемся несколько часов (например, при введении пирогенала или ИЛ-1).

Если же лихорадочная реакция в связи с болезнью затягивается, то температурные кривые приобретают более сложные формы. В этом случае ход кривой (зависящий от суточного ритма колебания

температуры тела, динамики и периодов развития болезни) не всегда отражает выраженную цикличность самой лихорадочной реакции.

8. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ КРИВЫЕ

При разных видах патологии, сопровождающихся лихорадкой, выделяют следующие типы температурных кривых (рис. 9).

Температурная кривая постоянного типа – f. continua. Температура, поднявшись, держится на стабильном уровне, незначительно (до 1 градуса) колеблясь как в норме (*пневмония, сыпной тиф и др.*).

Температурная кривая послабляющего (ремиттирующего) типа – f. remittens. Суточные колебания температуры тела превышают 1 градус и достигают 1,5-2,5 градусов, причем по утрам температура тела не опускается до нормальных значений (*бронхопневмония, экссудативный плеврит, бруцеллез*).

Температурная кривая перемежающегося (интермиттирующего) типа – f. intermittens. Суточные колебания температуры тела превышают 1 градус и также достигают 1,5-2,5 градусов, но по утрам происходит ее снижение до нормальных цифр и ниже (*острый туберкулез, острый гепатит, септические заболевания, малярия*).

Температурная кривая изнуряющего типа (гектическая лихорадка) – f. hectica. Отмечают большой размах температуры тела – до 3–5 градусов, причем нередко с наличием нескольких подъемов за одни сутки (*сепсис, тяжелый прогрессирующий туберкулез*).

Температурная кривая возвратного типа – f. recurrens. Характеризуется правильным чередованием периодов высокой температуры тела с аpireксическими периодами (когда температура тела в течение 2–7 сут достигает нормальных значений). Лихорадка обычно как начинается, так и заканчивается внезапно (*возвратный тиф*).

Температурная кривая волнообразного типа (ундулирующего) типа – f. undulans. Характеризуется ежедневно повторяющимся постепенным нарастанием температуры тела до высоких цифр с последующим ее снижением до субфебрильных или нормальных значений (*лимфогранулематоз, бруцеллез, висцеральный лейшманиоз*).

Температурная кривая неправильного (атипичного, извращенного) типа – f. irregularis (f. atypica, f. inversa). Характерно отсутствие регулярного суточного ритма температуры тела. Возможны даже наибольшие подъемы температуры тела по утрам, нередко сочетающиеся с вечерними ее подъемами. Показано, что чем в большей сте-

пени отмечаются суточные колебания температуры тела, тем сильнее нарушена деятельность аппарата терморегуляции. Это служит свидетельством изменения его лабильности (*сепсис, септикотоксемия*

Название лихорадки	Суточные колебания температуры	При каких заболеваниях встречаются
Постоянная (f.continua)	Не более 1°	Сыпной тиф, крупозная пневмония
Послабляющая (f.remittens)	1,5-2°	Экссудативный плеврит, туберкулез
Перебегающая (f.intermittens)	Большое различие со снижением утренней t° до нормы и ниже	Малярия
Изнуряющая (f. hectica)	3-5°	Сепсис
Атипичная (f. atypica)	Незаконмерные колебания	Сепсис

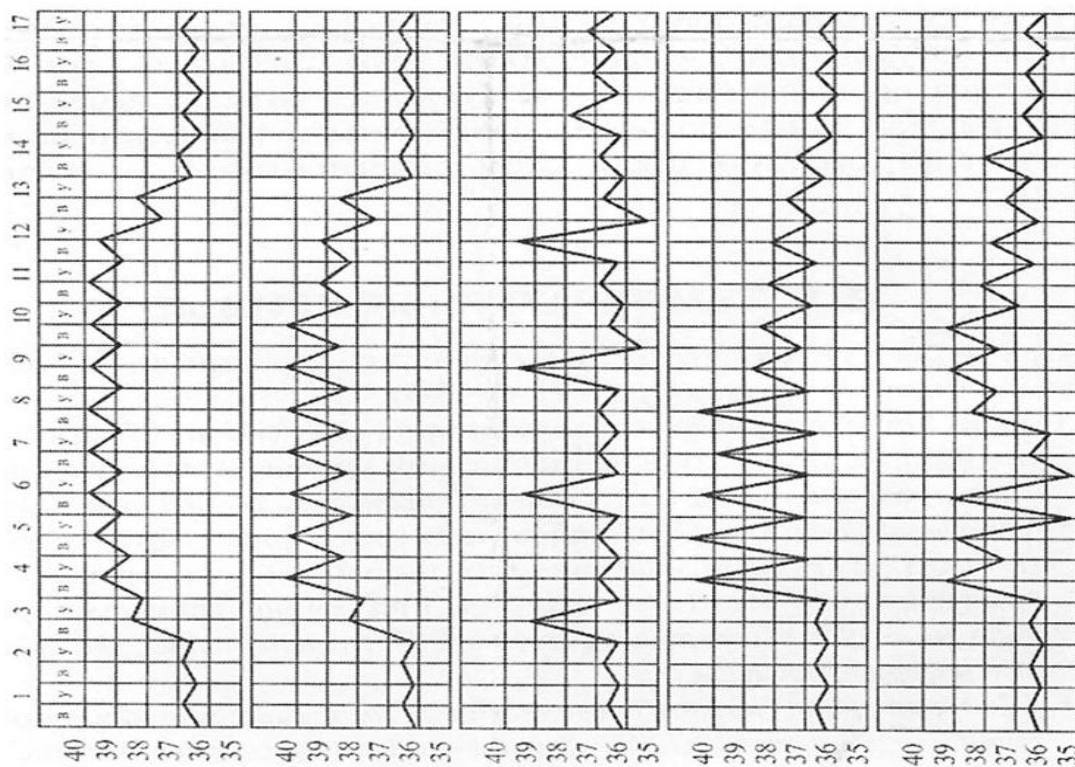


Рис. 9. Типы температурных кривых (цит. по Адо А.Д., 1985)

9. ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ДИНАМИКЕ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

В отличие от перегревания, когда существует прямая зависимость между ростом температуры тела и интенсивностью обмена веществ (чем выше температура тела, тем выше основной обмен), при лихорадке подобной зависимости часто не обнаруживают.

К концу латентного периода и в стадии подъема температуры тела газообмен, процессы гликогенолиза активизируются, уровень основного обмена, содержание сахара, НЭЖК, холестерина, щелочных резервов, Fe^{2+} , коэффициент K^+ / Ca^{2+} и фибринолитическая активность крови увеличиваются, а коэффициент А/Г и общий белок крови уменьшаются.

На высоте лихорадки эти сдвиги в большинстве случаев практически исчезают. Лишь в небольшом проценте случаев газообмен остается несколько повышенным.

В стадии спада температуры основной обмен вновь повышается. В лихорадочный период четких (характерных) изменений дыхательного коэффициента, углеводного, жирового и белкового обмена не обнаружено. Об этом свидетельствует отсутствие резких изменений в выделении недоокисленных продуктов. Однако распад углеводов, жиров и белков все же несколько повышен.

Лихорадка сопровождается активизацией в организме метаболических процессов, в частности гликогенолиза (особенно в печени) и гликонеогенеза, способствующих увеличению образования легко утилизируемого энергетического вещества – глюкозы, а также процессов липолиза (особенно в органах депо). Этому способствуют активизация симпатической нервной системы и системы гипофиз-надпочечники.

При подъеме температуры тела на 1 градус основной обмен повышается на 10-12 %, что обусловлено активизацией окислительных процессов.

Изменения могут быть и другими. Это, главным образом, зависит от степени токсичности веществ, попадающих в организм и образующихся в нем при том или ином лихорадочном заболевании.

При многих заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, в том числе, в послеоперационном периоде, у больных выявляют отрицательный азотистый баланс. Это объясняют не реакцией на лихорадку, а нарушениями кровообращения и трофики тканей, а также активаци-

ей механизмов, усиливающих катаболизм (например, за счет усиления синтеза глюкокортикоидов корой надпочечников) и уменьшающих анаболизм (за счет угнетения образования андрогенов, инсулина и т.д.), обусловленных главным образом воздействием на организм токсических продуктов.

При чистой форме лихорадочной реакции (в эксперименте, например, при введении пирогенов) отрицательного азотистого баланса не выявляют.

10. ИЗМЕНЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ И ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ПРИ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

Следует указать, что при прочих равных условиях повышение температуры тела при лихорадке организм переносит значительно лучше, чем экзогенное перегревание.

Показано также, что при длительной лихорадочной реакции (температура тела не выше 40-41° С), в отличие от перегревания (при котором температура тела даже ниже 40° С), не происходит тяжелых дистрофических изменений в различных тканях и органах.

К сожалению, при гиперпиретической лихорадке в силу «поломки» центральных механизмов терморегуляции возможно развитие перегревания организма. В этом случае лихорадка из преимущественно защитно-приспособительного патологического процесса превращается в преимущественно повреждающий патологический процесс.

Другой отрицательный момент лихорадки – слишком быстрое снижение повышенной температуры тела в третью стадию лихорадочного процесса, нередко приводящее к развитию острой сосудистой недостаточности (коллапса) в силу резкого увеличения объема сосудистого русла, не соответствующего неизменному или сниженному ОЦК.

10.1. Лихорадка и состояние центральной нервной системы

При развитии лихорадки сначала возникают выраженные явления возбуждения, повышенной возбудимости ЦНС, сменяющиеся угнетением деятельности ЦНС (что проявляется развитием различной интенсивности и локализации головной боли, ощущения разбитости, общей слабости, пониженной работоспособности).

В стадии стояния лихорадки все эти явления обычно уменьшаются. При этом возможна незначительно повышенная утомляемость, повышенная возбудимость, плохой сон.

Следует подчеркнуть, что более тяжелые нарушения функционирования ЦНС (заторможенность, спутанность сознания, бред, потеря сознания) не связаны непосредственно ни с нервным механизмом развития лихорадки, ни с ее влиянием на структуры головного и спинного мозга, а отражают, как правило, особенности интоксикации организма и патогенеза болезни, сопровождающейся лихорадкой.

10.2. Лихорадка и эндокринная система

Общеизвестно, что при гипертиреозе лихорадка развивается быстрее и сильнее, в то время как при гипотиреозе она обычно ослаблена.

При избыточном образовании прогестерона лихорадка более высокая, а при повышенном синтезе (или введении извне) глюкокортикоидов – более низкая.

На фоне инсулиновой недостаточности (в частности, при сахарном диабете типа I) лихорадочная реакция (в том числе, сопутствующая асептическому воспалению) ослабевает.

В то же время показано, что лихорадка приводит к значительной эндокринной перестройке в организме. В частности, отмечено, что при лихорадке, индуцированной ИЛ-1, развивается умеренная стрессорная реакция, проявляющаяся усиленным образованием кортиколиберина гипоталамусом, АКТГ – гипофизом, кортикостероидов и катехоламинов – надпочечниками.

10.3. Влияние лихорадки на состояние иммунной системы

При лихорадке обычно отмечают активизацию клеточного, гуморального, специфического и неспецифического иммунитета. При лихорадке, как правило, происходят следующие изменения количества и активности клеток крови: нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов (как фиксированных, так и блуждающих макро- и микрофагов), а также развитие гипертрофии и гиперплазии клеток миелоидной ткани, ответственной за образование моноцитов и нейтрофилов.

Важно отметить, что чувствительность структур ЦНС, обуславливающих лейкоцитарную реакцию в ответ на липиды и полисахариды отчетливо выше, чем теплорегулирующих центров гипоталамуса. С увеличением температуры тела гомойотермного организма, в том числе, человека, существенно (до двух раз) возрастает количество, а, главное, активность лейкоцитов (микро- и макрофагов).

На известную зависимость степени развития иммунитета в ответ на введение антигенов, в том числе, микробов, от выраженности температурной реакции впервые обратил внимание И.И. Мечников. В последующем многими исследователями показано значительно большее и более быстрое повышение титра антител у животных при их иммунизации (например, столбнячным токсином) во время лихорадки.

10.4. Изменения кровообращения и дыхания при лихорадке

Изменения кровообращения и дыхания нельзя считать специфичными для лихорадки. Однако, как правило (особенно в период подъема температуры), отмечают тахикардию, нередкое временное увеличение АД. Циркуляция крови на периферии (в связи с сокращением количества и объема функционирующих периферических сосудов) ограничена. Кровообращение во внутренних органах (почках, печени, селезенке и др.) при лихорадке усиливается, что связано не столько с перераспределением крови, сколько с повышением функциональной активности. Однако при критическом падении температуры тела в третью стадию лихорадки возможно развитие острой сосудистой недостаточности.

Дыхание при лихорадке обычно учащается, причем тем больше, чем выше температура тела. Глубина дыхания обычно уменьшается. Легочная вентиляция незначительно увеличивается или существенно не изменяется.

10.5. Изменения диуреза

В начале первой стадии лихорадки отмечают увеличение диуреза и поллакиурию, что обусловлено усилением кровообращения в почках.

В конце первой и начале второй стадии лихорадки диурез снижается (вплоть до прекращения), что обусловлено в основном активиза-

цией РААС, усиленным синтезом АДГ, а также другими экстраренальными факторами.

В конце второй стадии и, особенно, в третью стадию лихорадки диурез вновь увеличивается в силу ослабления водо- и натрийсберегающих механизмов.

10.6. Изменения потоотделения

В условиях покоя и у экспериментальных животных, и у человека потоотделение при лихорадке (особенно в стадии подъема температуры тела) отсутствует. Оно появляется и постепенно нарастает в конце стадии стояния повышенной температуры и максимально увеличивается в стадию падения температуры.

Однако при высокой температуре внешней среды человек может потеть и в первую стадию лихорадки. Мышечная нагрузка также вызывает усиление потоотделения при лихорадке.

10.7. Изменения аппетита и функций органов пищеварения

Лихорадка всегда сопровождается снижением аппетита. Выраженное угнетение аппетита особенно резко проявляется в первой стадии лихорадки.

Секреция слюны уменьшается. Понижается желудочная секреция и кислотность желудочного сока. Желчеобразование уменьшается, но желчевыделение, как правило, не страдает.

Моторная деятельность желудка и кишечника при лихорадочной реакции характеризуется их дистонией с преобладанием повышенного тонуса и склонностью к спастическим сокращениям. Эвакуация химуса из желудка уменьшается, а продвижение химуса по тонкой кишке увеличивается.

10.8. Влияние лихорадки на функцию и метаболизм печени

Функционирование печени заметно не нарушается. Больше того, при пиротерапии явления печеночной недостаточности уменьшаются, антитоксическая функция печени увеличивается, наблюдают повышение мочевино- и фибринообразовательной ее функций.

Обнаружено также усиление окислительного фосфорилирования в печени. Повышение энергетического обмена в гепатоцитах отража-

ет увеличение их функциональной активности.

При заболеваниях, сопровождающихся отчетливой интоксикацией организма, эти защитно-приспособительные изменения могут ступшеываться и даже исчезать.

11. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Биологическое значение лихорадочной реакции, как правило, связано с универсальным, стимулирующим химические и физико-химические реакции влиянием температурного фактора и специфического влияния пирогенов.

Более высокий уровень гомойотермии создает условия для общей стимуляции обменных и физиологических процессов в организме.

Как уже было указано выше, лихорадочная реакция – преимущественно защитно-приспособительная реакция всего организма.

Подтверждением этого служат следующие процессы, происходящие при лихорадке, не превышающей 40 С°:

- повышение возбудимости и активности регуляторных систем – нервной, эндокринной (особенно, симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) и иммунной систем, что служит одним из патогенетических факторов активного и быстрого приспособления организма к изменившимся условиям;
- развитие мягкого умеренного стресса (эустресса);
- возрастание барьерной и антитоксической функций печени;
- увеличение активности многих ферментов энергетического и пластического обменов;
- активизация процессов окислительного фосфорилирования и обновления фосфолипидов (особенно в печени), последнее предопределяет увеличение метаболической и функциональной активности различных клеточно-тканевых структур, особенно костного мозга;
- усиление образования мочевины в печени и почках;
- усиление антимикробной (антивирусной, антибактериальной, антигрибковой и др.) активности крови и различных тканей (при лихорадке микроорганизмы хуже размножаются, хуже выживают и становятся менее устойчивыми к действию антимикробных лекарственных препаратов);
- снижение в сыворотке крови содержания свободного железа и увеличение концентрации ферритина, что приводит к уменьше-

- нию количества свободного железа, необходимого для развития патогенных микроорганизмов;
- возрастание количества макро- и микрофагоцитов;
 - активизация эмиграции, хемотаксиса и фагоцитоза лейкоцитов;
 - увеличение синтеза антител, интерферонов, интерлейкинов, фибронектина и других ФАВ;
 - ослабление интенсивности отрицательных последствий воспаления;
 - усиление системного, регионального и микроциркуляторного крово- и лимфообращения;
 - снижение сенсibilизации организма;
 - ослабление избыточного разрастания соединительной ткани;
 - активизация регенеративно-репаративных процессов и т.д.

Таким образом, *при лихорадочной реакции происходит активная мобилизация защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов*. Из всего этого можно сделать важный в практическом отношении вывод: *лихорадку необходимо не столько подавлять, сколько регулировать* (во всяком случае, далеко не всегда следует ослаблять лихорадочную реакцию).

Однако, признавая приспособительное (в своей основе) биологическое, значение лихорадочной реакции, неверно считать, что лихорадка должна быть всегда только полезной при любой болезни и в любом частном случае.

Важно также указать, что усиление тяжести заболевания, сопровождающегося развитием лихорадочной реакции, клиницисты нередко связывают с повышением температуры тела. Это, конечно, не так. Ухудшение течения патологического процесса или заболевания зависит не столько от повышения температуры тела, сколько от других моментов (прежде всего, интоксикации организма, психоэмоционального перенапряжения и т.д.).

Коррекция уровня лихорадки требует не шаблонного подхода, а гибкой и обоснованной врачебной тактики и стратегии.

12. ПРИНЦИПЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Следует отметить, что назначение антипиретиков во всех случаях лихорадки неоправданно, так как при этом возможно ингибирование многих эволюционно закрепленных механизмов защиты, компенсации и приспособления в поврежденном организме (гемато-

гистиоцитарные барьеры, клеточный и гуморальный, специфический и неспецифический виды иммунитета, окислительные процессы, кровотоки и т.д.).

Основным показанием для использования лекарственной и нелекарственной терапии, направленной на ослабление лихорадки, считают наличие у больного высокой, особенно гиперпиретической температуры тела. Это сопровождается тяжелыми субъективными ощущениями, выраженными расстройствами регуляторных (особенно центральных нервных образований) и жизненно важных исполнительных (сердечно-сосудистой и дыхательной) систем, наличие судорог, беременности, бактериального шока и др.

В частности, при повышении температуры тела выше 40° и 41° С рекомендуют использование следующих групп антипиретических (жаропонижающих) препаратов:

- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- стероидные лекарственные средства (кортизол, кортизон, дексаметазон, преднизолон, преднизон и др.).

Установлено, что по жаропонижающему действию НПВС можно расположить в следующем порядке: вольтарен > анальгин > индометацин > напроксен > амидопирин > ибупрофен > бутадион > парацетамол > аспирин (ацетилсалициловая кислота).

Анальгин, как и амидопирин, согласно рекомендации ВОЗ, во всех развитых странах мира сняты с производства (в связи с высокой частотой осложнений от их применения).

Все НПВС, обладая разным по степени выраженности жаропонижающим действием, нередко приводят к развитию кожных аллергических реакций, головной боли, головокружению, ускорению и усилению развития диспепсий, воспалений и изъязвлений слизистых оболочек пищевода, желудка, кишок и кровотечений из них, а также увеличению тяжести бронхиальной астмы и хронических болезней почек и печени.

Аспирин среди НПВС обладает наименьшим антипиретическим действием. Причем его нельзя назначать детям до 12 лет, так как в печени возникают токсические метаболиты из-за недостаточной зрелости цитохрома Р 450 и преобладания сульфатного пути метаболизма веществ. Аспирин может вызывать синдром Рея, часто приводящий к гибели детей. При его применении нередко развиваются гастродуодениты, язвы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Аспирин провоцирует развитие бронхиальной астмы. Он мо-

жет усиливать расстройства свертываемости крови (особенно при гемофилии, почечной и печеночной недостаточности).

Среди безрецептурных жаропонижающих средств на первом месте по безопасности стоит *парацетамол*, особенно в виде препарата «Панадол» компании «Смит Кляйн Бичем». Наиболее безопасный аспирин выпускает фирма «Байер».

13. ЛЕЧЕБНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ПИРОГЕНОВ

В клинической практике *экзогенные пирогены* (пирогенал, Россия; пиромен, США; пирексаль, Германия и др.), а также *эндогенные пирогены* (очищенные и рекомбинированные формы ИЛ-1) *применяют* для лечения самых разнообразных (особенно хронических и рецидивирующих) заболеваний *в следующих целях*:

1) повышение неспецифической и специфической резистентности организма и активизация специфической (особенно противоинфекционной) терапии;

2) перестройка обмена веществ на более высокий уровень;

3) повышение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим бактерицидным и бактериостатическим препаратам;

4) подавление процесса размножения микроорганизмов (в частности, репродукция вирусов уменьшается в 50 раз и более);

5) уменьшение вирулентности вирусов (важно помнить, что при адаптации вирусов к теплу вирулентность их повышается);

6) уменьшение токсичности микроорганизмов (бактерий, вирусов и др.) и продуктов их жизнедеятельности;

7) ускорение качественной репаративной регенерации поврежденных структур, особенно периферических нервных волокон;

8) предотвращение образования посттравматических соединительнотканых рубцов;

9) повышение чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии, ионизирующему облучению и т.д.

Пиротерапия нашла широкое применение в лечении хронических форм различных заболеваний терапевтического, дерматологического, неврологического, инфекционного, хирургического и онкологического профиля.

В частности, пиротерапия используют в комплексном лечении следующих заболеваний:

- 1) диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартрит, ревматизм, ревматоидный артрит и др.);
- 2) хронические кожные и венерические заболевания (дерматозы, дерматиты, экзема, псориаз, сифилис, гонорея и др.);
- 3) хронические нефриты, пиелонефриты, нефрозонофриты;
- 4) хронические воспаления легких, бронхов, бронхиол, бронхиальная астма и др.;
- 5) хронический туберкулез (особенно костно-суставная форма);
- 6) спаечная болезнь, а также ее профилактика при проведении полостных операций;
- 7) злокачественные опухоли (для торможения, как роста, так и метастазирования опухолевых клеток) и т.д.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте современное толкование термина «лихорадка» (лихорадочная реакция).
2. Чем лихорадка отличается от перегревания организма?
3. Какова этиология лихорадки?
4. Назовите и кратко охарактеризуйте экзогенные первичные и эндогенные первичные пирогены.
5. Перечислите основные эндогенные вторичные пирогены и объясните механизмы их действия.
6. Как лихорадочная реакция изменяется в процессе эволюции (фило- и онтогенезе)?
7. Что следует понимать под активным характером лихорадочной реакции?
8. Каков патогенез лихорадки? Опишите механизмы изменения процессов теплопродукции и теплоотдачи в разные стадии лихорадки.
9. Назовите и охарактеризуйте стадии лихорадочной реакции.
10. Дайте классификацию лихорадки.
11. Перечислите и охарактеризуйте температурные кривые, характерные для разных видов лихорадки.
12. Опишите механизмы действия вторичных эндогенных пирогенов.
13. Как изменяется обмен веществ в динамике лихорадочной реакции?
14. Перечислите и кратко охарактеризуйте изменения деятельности регуляторных и исполнительных систем в динамике лихорадочной реакции.

15. Каково биологическое значение лихорадки?
16. Назовите и охарактеризуйте принципы жаропонижающей терапии.
17. С какой целью и для лечения каких форм патологии используется пиротерапия?

ЛЕКЦИЯ 12

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Инфекционный процесс (ИП) – выработанный в процессе эволюции типовой патологический процесс, возникающий при взаимодействии микроорганизма с макроорганизмом, особенно в неблагоприятных условиях внешней и / или внутренней сред.

ИП – комплекс патологических и защитно-компенсаторно-приспособительных реакций различных уровней организации взаимосвязанных морфологических, метаболических, исполнительных и регуляторных (особенно иммунной) физиологических систем, лежащих в основе тех или иных инфекционных болезней (ИБ).

По распространенности ИБ (вместе с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями) устойчиво входят в группу наиболее часто возникающих в мире заболеваний и занимают среди них в различные периоды онтогенеза лидирующее положение.

Более половины населения мира – носители вирусов различных инфекционных гепатитов. Появились и интенсивно увеличиваются ИБ, вызванные новыми инфекционными возбудителями (ВИЧ, арбовирусами, прионами и др.). Продолжает расти заболеваемость туберкулезом, гриппом, острыми и хроническими респираторными, кишечными и кожными заболеваниями.

Только в России ежегодно регистрируют более 30 млн. больных гриппом и острыми респираторными заболеваниями.

1. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Различают следующие основные виды ИП.

Бактериемия, вирусемия – наличие в крови бактерий и / или вирусов без признаков их размножения. Представляет собой один из этапов развития ряда ИП и ИБ.

Сепсис – тяжелая генерализованная форма ИП, обусловленная размножением микроорганизмов в крови, нередко и в других биологических жидкостях организма.

Септикопиемия – вид ИП, характеризующийся вторичным развитием гнойных очагов в различных органах и тканях у пациентов с сепсисом.

Микстинфекция – вид ИП, вызванный одновременно двумя и более микроорганизменными возбудителями.

Реинфекция – повторное (после выздоровления) возникновение у пациента ИП, вызванного тем же микроорганизмом.

Суперинфекция – повторное инфицирование организма тем же микроорганизменным возбудителем до периода выздоровления.

Вторичная инфекция – ИП, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) инфекционной болезни, вызванной другим микроорганизмом.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Инфекционную болезнь (ИБ) классифицируют по клиническим формам, особенностям клинического течения и степени тяжести.

Различают следующие **основные клинические формы ИБ.**

Здоровое носительство микроорганизма (бациллоносительство) – пребывание в течение различного времени микроорганизма (потенциального возбудителя инфекции) в тканях и органах, не сопровождающееся выраженными структурными, метаболическими, функциональными, иммунологическими реакциями организма-хозяина. Представляет особую форму адаптации и устойчивого взаимодействия микро- и макроорганизма. Характеризуется наличием достаточно высокого титра иммунных антител и клеток-киллеров, приводящих к быстрой элиминации (удалению) из макроорганизма микроорганизмов.

Субклиническая форма инфекции – при отсутствии клинических симптомов заболевания отмечают наличие неспецифических (разнообразных по степени выраженности) структурных, метаболических, иммунологических и различных функциональных реакций макроорганизма. Такая субклиническая циклическая форма инфекции развивается в результате следующих возможных взаимоотношений макроорганизма и патогенного микроорганизма: 1) низкая антигенность инфекционного возбудителя при нормергическом или гиперергическом типе иммунного ответа макроорганизма; 2) низкая вирулентность патогенного микроорганизма при нормергическом или гиперергическом типе иммунного ответа макроорганизма; 3) недостаточное количество инфекционного возбудителя при нормергическом типе иммунного ответа макроорганизма; 4) сниженный иммунный ответ макроорганизма, обусловленный сопутствующими

заболеваниями и токсическим действием различных (в том числе лекарственных) средств и т.д.

Клиническая циклическая форма инфекции – в разной степени выражены специфические клинические симптомы и неспецифические реакции организма. Характеризуется адекватным иммунным ответом макроорганизма на инфекционный возбудитель с выраженной антигенностью и вирулентностью.

Выделяют следующие **виды клинического течения ИБ**.

Молниеносное течение – характеризуется стремительным развитием, особой выраженностью симптомов заболевания и обычно неблагоприятным исходом.

Острое течение – отличается быстрым развитием, достаточной выраженностью симптомов болезни и различными исходами.

Хроническое течение – характеризуется медленным развитием, разной степенью выраженности симптомов болезни и различными исходами. Хроническое течение ИБ часто проявляется чередованием ремиссий и рецидивов, а также различных по характеру и степени выраженности обострений и осложнений.

По степени тяжести ИБ может быть легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой.

3. ФОРМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАКРООРГАНИЗМА И МИКРООРГАНИЗМОВ

Паразитизм – форма антагонистического взаимоотношения макроорганизма и патогенного микроорганизма, при которой микроорганизм, *во-первых*, использует организм-хозяина как источник питания и место постоянного или временного обитания, *во-вторых*, обязательно наносит тот или иной ущерб макроорганизму, в том числе путем образования экзо- и / или эндотоксинов.

Комменсализм – форма промежуточного типа взаимодействия макроорганизма и условно патогенных микроорганизмов, при которой размножающиеся в обычных условиях микроорганизмы не наносят организму-хозяину вреда.

Мутуализм – форма взаимовыгодного отношения макроорганизма и непатогенных микроорганизмов.

4. ПЕРИОДЫ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

В развитии ИБ выделяют следующие периоды (стадии): инкубационный, продромальный, основных клинических проявлений (разгара), завершения (исхода).

4.1. Инкубационный период

Инкубационный (скрытый) период – интервал времени от момента попадания микроорганизма в макроорганизм до появления первых неспецифических признаков ИБ.

Этот период характеризуется следующими изменениями: 1) локальным повреждением клеточно-тканевых структур организма; 2) активацией защитных клеточных и гуморальных механизмов макроорганизма (если этот период превышает 1 неделю).

Длительность инкубационного периода составляет часы (при пищевых токсикоинфекциях), дни, недели, месяцы и даже годы (при ВИЧ-инфекции и прионных инфекциях). Длительность зависит от биологических свойств (вида) возбудителя, а также состояния макроорганизма и входных ворот возбудителя. Продолжительность инкубационного периода преимущественно рассматривают как видовой признак возбудителя.

4.2. Продромальный период

Продромальный период (период предшественников) – интервал времени от появления первых неспецифических общих признаков (общего недомогания, снижения аппетита, нарушение сна, головной боли, миалгии, артралгии, дискомфорта, лихорадки) до полного развития (разгара) ИБ.

Этот период характеризуется следующими признаками:

- 1) снижением эффективности защитных реакций организма;
- 2) нарастанием степени патогенности возбудителя (активизация процесса размножения и развития микроорганизмов и выделения ими экзо- и эндотоксинов);
- 3) генерализацией инфекционного патологического процесса, вплоть до развития бактериемии и вирусемии (например, при гриппе, кори, оспе, брюшном тифе и т.д.);

4) усилением структурных, метаболических и функциональных изменений в организме.

Длительность продромального периода колеблется от нескольких часов до нескольких суток. При некоторых инфекциях (холере, дизентерии) этот период может быть стертым или даже отсутствовать.

4.3. Период основных клинических проявлений

Период основных клинических проявлений (период разгара) – интервал времени от появления первых специфических признаков ИБ до начала спада клинических проявлений. Для него характерно развитие (появление и усиление) типичных для ИБ признаков.

Данный период характеризуется такими изменениями: 1) наибольшим накоплением возбудителя и его токсинов; 2) выраженными как патологическими (первичными и вторичными морфологическими, метаболическими и функциональными нарушениями), так и наибольшими защитно-приспособительными реакциями макроорганизма.

Продолжительность периода разгара ИБ определяется ее нозологической формой, зависит от состояния макроорганизма и колеблется в широких пределах.

В развитии ИБ возможны различные обострения (нарастание клинических симптомов заболевания или появление новых), рецидивы и осложнения.

4.4. Период завершения

Период завершения (исхода) ИБ может быть различным. Наряду с выздоровлением (полным или неполным) возможны бациллоносительство, а также развитие рецидивов, осложнений и даже гибели.

4.4.1. Выздоровление

Выздоровление рассматривают как благоприятное окончание ИБ. При этом происходит постепенное ослабление и исчезновение основных клинических признаков заболевания. Выздоровление может быть полным и неполным.

Полное выздоровление завершается удалением из макроорганизма инфекционного возбудителя (санацией). Причем клинически выздо-

ровление наступает значительно раньше, чем ликвидируются структурные, метаболические и функциональные нарушения в организме. Обычно завершение ИБ характеризуется формированием стойкого и длительного иммунитета, обеспечивающего невосприимчивость макроорганизма к возбудителям при их повторном внедрении в организм хозяина (например, при натуральной оспе и кори). Кроме этого, ИБ может завершаться и нестойким (слабым и кратковременным) иммунитетом, допускающим возможность повторного возникновения болезни через определенное время (например, при дизентерии, брюшном тифе, гепатите).

Неполное выздоровление характеризуется сохранением на продолжительный срок остаточных морфофункциональных проявлений ИБ.

4.4.2. Бациллоносительство

Бациллоносительство – нередкое завершение различных видов ИБ. *Бациллоносительство обычно возникает, когда макроорганизм при взаимодействии с микроорганизмами адаптируется к ним.* Следует отметить, что бациллоносительство характеризуется, с одной стороны, отсутствием эффективных специфических иммунных реакций, с другой – формированием ограниченной первичной адгезии возбудителя.

4.4.3. Рецидивы

Некоторые ИБ могут рецидивировать (возвращаться). При этом *отмечают повторное* (через определенное или неопределенное время после ремиссии) *появление признаков заболевания* (например, возвратный тиф, малярия и др.).

4.4.4. Осложнения

В любом периоде ИБ могут развиваться различные как специфические, так и неспецифические осложнения (присоединение к основному заболеванию разных специфических и / или неспецифических патологических процессов и реакций).

Специфические осложнения – это такие осложнения, развитие которых непосредственно связано с основным заболеванием различ-

ными его патогенетическими факторами. В качестве примеров можно привести перфорацию стенки кишки, приводящую к кишечному кровотечению при брюшном тифе, артериальную гипотензию и гиповолемический шок при холере и т.д.

Неспецифические осложнения – это такие осложнения, развитие которых прямо не связано с основным заболеванием (например, активизация либо вторичной инфекции, либо имеющихся тех или иных патологических процессов).

5. ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Причиной возникновения ИП (как и ИБ) бывают различные инфекционные возбудители, к которым *относят самые различные микроорганизмы*: простейшие, грибы, бактерии, риккетсии, вирусы, арбовирусы, прионы. Каждый из перечисленных возбудителей определяет специфические, а также неспецифические черты инфекционной патологии.

Характер и выраженность ИП (как и ИБ) зависит от следующих факторов: 1) основные свойства инфекционного возбудителя; 2) патогенность и вирулентность; 3) особенности взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма; 4) тропность микроорганизмов к определенным тканям макроорганизма; 5) исходное состояние макроорганизма (особенно его иммунной системы); 6) исходное состояние внешней среды.

5.1. Патогенность инфекционного возбудителя

Патогенность – способность микроорганизма вызывать определенную ИБ. Минимальное количество возбудителя, необходимое для развития ИБ, именуют *инфицирующей дозой*. Патогенность – видовой признак возбудителя, закрепленный в его генетической программе. Патогенность определяется способностью возбудителя проникать в макроорганизм (т.е. инфективностью), размножаться в нем и вызывать ИБ, патогенез которой характерен для данного возбудителя. Мера патогенности служит вирулентность.

5.2. Характеристика факторов патогенности микроорганизмов

К ведущим факторам патогенности микроорганизмов относят ви-

рулентность, инвазивность, факторы распространения, адгезии, колонизации, защиты микробов и их токсины (экзо- и эндотоксины).

Вирулентность – фенотипическое свойство, характеризующее степень болезнетворности, присущей индивидуальному конкретному штамму патогенного микроорганизма. Она зависит не только от его вида и функциональных особенностей, но и от восприимчивости к нему макроорганизма. В процессе жизни вирулентность микроорганизма может меняться (и повышаться, и понижаться).

Инвазивность – способность микроорганизма к проникновению в ткани и органы макроорганизма и распространению в них.

Факторы распространения обеспечивают или облегчают проникновение возбудителя во внутренние среды организма и распространение в них. К этим факторам относят ферменты (гиалуронидазу, коллагеназу, нейраминидазу), жгутики (у холерного вибриона, протей и др.), ундулирующую мембрану, имеющую нечеткие волнистые края (у спирохет, некоторых простейших).

Факторы адгезии и колонизации способствуют попавшим в организм хозяина микроорганизмам взаимодействовать с адгезивными молекулами клеток и обеспечивать возможность паразитирования, размножения и образования микробных колоний.

Факторы защиты возбудителя от бактерицидных механизмов организма хозяина включают капсулы, механически защищающие микроорганизм от фагоцитирующих клеток макроорганизма; синтезируемые микробами ФАВ (например, каталазу, протеазу, коагулазу и др.), угнетающие как фагоцитоз, так и другие реакции иммунитета организма-хозяина.

Токсигенность – способность микроорганизма к выработке и выделению в биосреды макроорганизма различных экзо- и эндотоксинов.

Токсины, выделяемые микроорганизмами, оказывают разнообразное локальное и системное либо специфическое, либо неспецифическое повреждающее действие на те или иные клеточно-тканевые структуры макроорганизма. Описано более 50 разновидностей микробных токсинов, по происхождению их подразделяют на эндогенные (эндотоксины) и экзогенные (экзотоксины).

Экзотоксины – токсические вещества, секретируемые микроорганизмами в окружающую их среду в процессе жизнедеятельности. Объектом их повреждающего действия становятся клеточные, субклеточные мембраны и различные органеллы.

Мембранотоксины действуют на цитолемму клеток и обеспечивают либо повышение ее проницаемости для различных веществ, либо ее деструкцию. К этим токсинам относят: 1) порообразующие неферментные вещества; 2) ферменты, разрушающие мембраны (например, гиалуронидазу, нейраминидазу, фосфолипазы и др.); 3) вещества, оказывающие детергентное (от лат. *detergere* – очищать) действие на липидный слой клеточных мембран.

Токсины, повреждающие внутриклеточные структуры, имеют две различные части – рецепторную и каталитическую.

Взаимодействие экзотоксинов с клеткой проходит в четыре этапа: 1) связывание со специфическими рецепторами; 2) интернализация (инвагинация токсин-рецепторного комплекса с последующими его везикуляцией и поступлением в цитозоль клетки); 3) транслокация (перемещение) токсин-рецепторного комплекса в цитозоле клетки; 4) внутриклеточное каталитическое повреждение структуры – мишени клетки.

Эндотоксины – токсические вещества, попадающие в биосреды организма в результате разрушения микроорганизма. Эндотоксинам присущи признаки, характерные для ядов (их токсическое действие проявляется в минимальных дозах, они взаимодействуют со строго специфическими рецепторами, проявляют селективность действия, они термостабильны).

Ведущее значение среди эндотоксинов принадлежит липополисахаридам (ЛПС) внешней мембраны, в том числе липоиду А и др. ЛПС поглощаются в макроорганизме различными фагоцитами, которые выделяют различной природы (липидной, белковой и др.), ФАВ (цитокины), оказывающие иммуностимулирующее действие. ЛПС связываются как в крови (с ЛПВП и соответствующими белками), так и на клеточных мембранах (с липопротеинсвязывающим белком, выполняющим роль «рецептора-мусорщика», ответственного за удаление молекул эндотоксина с поверхности клетки с помощью эндоцитоза) и т.д. Показано, что повреждающий эффект микробных ЛПС реализуется с участием ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α и других цитокинов.

Развитие ИП (как и ИБ) зависит от наличия не только микроорганизмов, но и соответствующих состояний макроорганизма: наличия входных ворот для возбудителей, путей их распространения по организму хозяина, а также ослабления механизмов его противомикробной резистентности.

5.3. Входные ворота инфекционных возбудителей и их пути распространения по макроорганизму

Входными воротами считают места проникновения микробов в макроорганизм: 1) кожа (для возбудителей малярии, сыпного тифа и др.); 2) слизистые оболочки дыхательных путей (для вирусов гриппа, кори, скарлатины и др.); 3) слизистые оболочки пищеварительного тракта (для возбудителей дизентерии, брюшного тифа и др.); 4) слизистые оболочки мочевыводящих путей (для возбудителей гонореи, сифилиса и др.); 5) стенки кровеносных и / или лимфатических сосудов, через которые возбудители проникают в кровь и / или лимфу и с ними распространяются по организму (это происходит как при укусах членистоногих и млекопитающих, так и при нестерильных инъекциях и хирургических вмешательствах).

Входные ворота могут определять нозологическую форму ИБ. Так, при внедрении микроба через кожу развивается пиодермия, рожа, в миндалины – ангина, в матку – эндо- и / или миометрит и т.д.

Пути распространения микробов по организму могут быть следующими: 1) межклеточный и / или трансклеточный; 2) лимфогенный; 3) гематогенный; 4) периневральный; 5) через спинномозговую жидкость; 6) через жидкости серозных полостей.

5.4. Ослабление противoinфекционной резистентности макроорганизма

Ослабление *механизмов противoinфекционной резистентности* организма-хозяина способствует проникновению возбудителей в организм, колонизации, способности микроорганизмов избирательно размножаться на поверхности клеток макроорганизма и реализации патогенного действия. Так, в ротовой полости и глотке может быть ослаблена активность лизоцима, нуклеаз, секреторного IgA, снижен рН слюны, а в желудке возможно не только ослабление кислой среды, но и активности пепсинов и моторной деятельности. В тонкой кишке может быть недостаточное количество желчи, сока поджелудочной и кишечных желез, секреторного Ig A, муцина, а также повреждение слизистой оболочки, нарушение перистальтики. В толстой кишке возможно угнетение сапрофитной микрофлоры, секреторных Ig, муцина, повреждение слизистой оболочки, нарушение синтеза витаминов, расстройство перистальтики. Все это способствует развитию и

усилению дисбактериоза пищеварительного тракта.

6. ЭТАПЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Адгезия микроорганизмов к эпителию и эндотелию тканей и органов макроорганизма (хозяина).

Инвазия (внедрение) микроорганизмов во внутренние среды хозяина.

Пролиферация микроорганизмов во внутренних средах хозяина.

Продукция микроорганизмами экзо- и эндотоксинов.

Формирование специфического иммунитета (продукция микроорганизмом специфических антител).

7. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

В патогенезе развития ИП ведущую роль играют характер и интенсивность взаимодействия возбудителей инфекций и иммунной системы макроорганизма.

Показано, что при снижении иммунитета (клеточного, гуморального, специфического, неспецифического) усиливается патогенное действие микробов на организм человека. Так, снижение количества и активности только фагоцитов (как макро-, так и микрофагов) способствует возникновению и активизации ИП, особенно его патологических проявлений.

Некоторые микроорганизмы (вирусы герпеса, риккетсии Прованса, туберкулезные микобактерии, микобактерии лепры, бруцеллы, лейшмании, трипаномы и др.) могут внедряться в макрофаги, там размножаться и повреждать эти жизненно важные клетки.

Многие вирусы способны существенно снижать различные функции полиморфноядерных лейкоцитов в условиях *in vitro*, и *in vivo*. В частности, вирусы гепатита В, гриппа, цитомегаловирус способны угнетать процессы хемотаксиса, окислительный метаболизм, бактерицидную активность, фагоцитоз гранулоцитов и т.д.

В патогенезе ИП важную роль играют характер, выраженность и длительность воспаления, лихорадки, гипоксии, расстройств метаболизма, функции как исполнительных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной, детоксицирующей), так и регуляторных систем (иммунной, эндокринной, нервной).

В условиях снижения защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов усиливается повреждающее действие микроорганизмов (их экзо- и эндотоксинов) на метаболизм, структуру и функции различных уровней организации макроорганизма.

На фоне ослабления способности макроорганизма локализовать инфекцию происходит ее генерализация, приводящая к выраженным и нарастающим не только местным, но и общим расстройствам различных тканей, органов и систем. Это проявляется развитием микробоносительства (бациллоносительства), увеличением тяжести течения, развитием осложнений, ухудшением исхода ИБ, вплоть до гибели больного.

8. МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ

Различный спектр клинических проявлений ИБ зависит, *во-первых*, от вида, патогенности, вирулентности инфекционного возбудителя; *во-вторых*, от внешних и внутренних условий макроорганизма (особенно условий взаимодействия макро- и микроорганизма); *в-третьих*, от выраженности функционирования защитных систем организма-хозяина.

Известно, что развитие ИБ в большинстве случаев сопровождается активизацией защитных специфических и неспецифических реакций и механизмов макроорганизма, направленных на обнаружение, уничтожение (или ослабление действия) и удаление возбудителя из организма хозяина, а также на восстановление нарушенных инфекцией структурных, метаболических и функциональных процессов.

Механизмы защиты макроорганизма от проникновения и жизнедеятельности в нем многообразных патогенных микроорганизмов, способных привести к развитию ИП или ИБ, делят на две группы: *неспецифические* (направленные против различных микроорганизмов) и *специфические* (направленные против конкретного микроорганизма).

8.1. Неспецифические формы защиты макроорганизма

Ряд микроорганизмов не проходит через ненарушенный гематоэнцефалический, гематолабиринтный и другие барьеры, в том числе,

через мембраны клеток.

Неспецифическая защита организма-хозяина от многообразных возбудителей ИП или ИБ включает следующие механизмы.

Механические барьеры и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек представляют *первую линию* неспецифической защиты макроорганизма от разнообразных микроорганизмов. Большая часть микробов через неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз, воздухоносных путей, пищеварительного тракта (в силу особенностей их строения) не проникает.

Протективную роль выполняют микроорганизмы кожи и слизистых оболочек. Здоровая кожа и слизистые оболочки обладают бактерицидными свойствами. Это обусловлено наличием на их поверхности секретов, содержащих лизоцим, секреторные Ig A и Ig M, гликопротеины, жирные кислоты, молочную кислоту.

Защитную (бактерицидную и бактериостатическую) роль выполняют также желудочный и кишечный соки.

Механические барьеры и бактерицидные факторы внутренних барьеров макроорганизма представляют *вторую линию* неспецифической защиты макроорганизма от разных микроорганизмов.

Макро- и микрофаги представляют *третью линию* защиты макроорганизма от разных возбудителей.

Макрофаги (моноциты, клетки фон Купфера, клетки Лангерганса, гистиофаги, альвеолоциты и др.) способны эффективно захватывать и внутриклеточно разрушать различные микробы и поврежденные структуры.

Микрофаги (гранулоциты: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, эндотелиоциты, клетки микроглии и др.) в меньшей степени, но также способны захватывать и повреждать микробы.

В фагоцитах в процессе всех стадий фагоцитоза микробов активизируется как кислородзависимая, так и кислороднезависимая микробицидная система.

Главные компоненты кислородзависимой микробицидной системы фагоцитов – каталаза, пероксидаза, миелопероксидаза, и активные формы кислорода (синглетный кислород – $^1\text{O}_2$, радикал супероксида – O_2^- , гидроксильный радикал – OH^- , гидропероксидный радикал HO_2^- , перекись водорода – H_2O_2).

Основные компоненты кислороднезависимой микробицидной системы фагоцитов – лизоцим (мурамидаза), лактоферрин, катионные белки, H^+ ионы (ацидоз), гидролазы лизосом.

Гуморальные бактерицидные и бактериостатические факторы также представляют важную линию защиты макроорганизма от возбудителей. К ним относят: 1) лизоцим (разрушает мураминовую кислоту пептидогликанов стенки грамположительных бактерий и вызывает их осмотический лизис; 2) лактоферрин (изменяет метаболизм железа в микробах, нарушает их жизненный цикл и нередко приводит к их гибели); 3) β -лизины (они бактерицидны для большинства грамположительных бактерий); 4) факторы комплемента (оказывают опсонизирующее действие, активизируют фагоцитоз микробов); 5) интерфероны (особенно α и γ) проявляют отчетливую неспецифическую противовирусную активность; 6) деятельность микроворсинок и железистых клеток слизистой оболочки воздухоносных путей, потовых и сальных желез кожи (выделяют соответствующие секреты: мокроту, пот и сало и, тем самым, способствует удалению из организма определенного количества различных микроорганизмов).

8.2. Специфические формы защиты макроорганизма

Специфические формы защиты макроорганизма осуществляются с участием иммунной системы и служат наиболее эффективными механизмами его защиты при развивающемся ИП.

Общеизвестно, что микробы содержат различные чужеродные антигенные детерминанты, которые здоровая иммунная система макроорганизма не только распознает, но и стремится уничтожить.

В ответ на внедрение микроорганизмов в организм человека (через те или иные входные ворота) формируется иммунный ответ с участием как клеточных, так и гуморальных механизмов.

Показано, что в ответ на внедрение микробов, размножающихся в организме хозяина внеклеточно, преимущественно формируется гуморальный иммунный ответ.

В ответ же на поступление в макроорганизм микробов, размножающихся в нем внутриклеточно, преимущественно развивается клеточный иммунный ответ.

Возникающие в инфицированном организме (при столбняке, дифтерии, газовой гангрене) экзотоксины со временем нейтрализуются образующимися антитоксинами (специфическими антителами). В связи с этим патогенное действие токсинов ослабевает и может исчезать.

При гематогенном распространении вирусов по организму (например, при кори, полиомиелите, эпидемическом паротите) формируется преимущественно системный гуморальный ответ.

При размножении микробов в месте внедрения (например, при гриппе) включаются механизмы местного иммунитета (с участием Ig A).

При внутриклеточном размножении вирусов, как и при грибковых заболеваниях, активизируется преимущественно клеточный иммунитет.

В ответ на внедрение в организм возбудителей протозойных инфекций (например, при глистных инвазиях) активизируется как специфический (с участием IgE, а также Т-лимфоцитов), так и неспецифический (с участием различных макро- и микрофагов) иммунный ответ.

Доказано, что в ответ на одни инфекционные возбудители может развиваться кратковременный иммунитет, на другие – непродолжительный, на третьи – длительный или пожизненный. Это зависит не только от вида возбудителя, его входных ворот и путей распространения и колонизации, но и от состояния иммунной системы макроорганизма.

9. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА (ИП) И ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (ИБ)

В терапии ИП и ИБ выделяют этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы.

Этиотропная терапия направлена на ослабление жизнедеятельности и даже повреждение инфекционного возбудителя, а также на создание благоприятных для жизни макроорганизма условий. Это достигается назначением следующих групп лекарственных препаратов: 1) противовирусного действия (соответствующие сыворотки, производные адамантана, ремантадин, интерфероны, ингибиторы траскриптазы и ДНК-полимераз); 2) антибактериального действия (соответствующие антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, бактериофаги, иммуноглобулины); 3) противогрибкового действия (азолы, фторцитозин, аморолфин, гризеофульвин); 4) антипротозойного действия (сульфоны, хинин, метронидазол, хлорохин, сульфаниламиды).

Патогенетическая терапия призвана блокировать основное, ведущие и второстепенные звенья патогенеза ИП и ИБ.

Для этого назначают следующие средства: 1) детоксицирующего действия (антитоксические сыворотки, гемодиализ, плазмаферез, плазмозамещающие растворы и др.); 2) противовоспалительного действия (ослабляющие процессы альтерации, экссудации, метаболические расстройства, улучшающие процессы микроциркуляции, эмиграции фагоцитов и их фагоцитарную активность); 3) иммунотерапевтического действия (введение специфических сывороток, вакцин, интерферонов и др.); 4) иммунокорректирующего действия (применение иммуномодуляторов, средств десенсибилизирующего воздействия, фитоадаптогенов: препаратов семейства аралиевых, толокнянковых и др.); 5) восстанавливающие нарушенные основные гомеостатические параметры (в том числе, кислотно-основное состояние, водно-электролитный баланс, pO_2 , pCO_2 , ОЦК, реологические свойства крови и др.).

Саногенетическая терапия ИП и ИБ направлена на активизацию защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов, в том числе на ускорение процессов репаративной регенерации.

Симптоматическая терапия ИП и ИБ призвана облегчить общее состояние больного, уменьшить или устранить у него различные симптомы, в том числе, субъективно негативные ощущения. Для этого, в частности, проводят мероприятия и назначают средства, ослабляющие или ликвидирующие головную и другие виды боли, страх, нарушения сна, аппетита, общую слабость и др.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятия «инфекционный процесс».
2. Назовите основные виды инфекционного процесса.
3. Дайте классификацию инфекционных болезней.
4. Назовите и охарактеризуйте основные формы взаимоотношения макроорганизма и микроорганизмов.
5. Назовите и охарактеризуйте периоды течения инфекционной болезни.
6. Что следует понимать под терминами «бациллоносительство», «патогенность», «вирулентность», инвазивность, токсичность?
7. Какие виды осложнений могут возникать при инфекционных болезнях?
8. Какие факторы определяют характер и выраженность инфекционного процесса?
9. Каков общий патогенез развития инфекционного процесса?

10. Назовите и охарактеризуйте неспецифические и специфические механизмы защиты макроорганизма от микроорганизмов.

11. Назовите и охарактеризуйте основные принципы лечения инфекционного процесса.

ЛЕКЦИЯ 13

ГИПОКСИЯ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «ГИПОКСИЯ»

Термин «гипоксия» происходит от греческого слова *hupo* – мало, ниже и латинского *oxxygenium* – кислород, O_2 .

Гипоксия, или кислородное голодание, – типовой патологический процесс, возникающий в результате снижения содержания или использования O_2 в тканях, а также чрезмерной нагрузки (когда возросшего количества O_2 не хватает для обеспечения еще более возросших потребностей тканей организма).

Термин «гипоксия» введен в научную литературу **Виггерсом** в 1941 г. вместо использовавшегося ранее термина *аноксемия* (*аноксия*), введенного **Журданэ** в 1863 г., условно обозначающего отсутствие кислорода в крови (тканях), чего фактически не бывает при жизни организма, даже в период его умирания.

У одноклеточных организмов гипоксия развивается из-за недостатка кислорода в воздухе или другой среде обитания или из-за нарушения самого биохимического процесса дыхания. У многоклеточных к этому добавляются еще нарушения систем доставки O_2 (систем дыхания, кровообращения, кроветворения, связывания с Hb) и расстройства аэробных (окислительных) процессов. Это обычно сопровождается активацией процессов гликолиза, а также уменьшением активности пентозофосфатного цикла и окислительного фосфорилирования.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИИ

Начальник кафедры общей и экспериментальной патологии Медико-хирургической академии академик **В.В. Пашутин** еще в конце XIX в. предложил выделять два типа кислородного голодания: 1) экзогенное – в результате уменьшения pO_2 во вдыхаемом воздухе; 2) эндогенное – в результате нарушения доставки O_2 тканям.

Ученик и преемник В.В. Пашутина профессор **П.М. Альбицкий** в 1905 г. причиной развития кислородного голодания наряду со снижением доставки O_2 тканям назвал еще *нарушение процессов утилизации O_2 тканями*.

Согласно этиопатогенетической классификации **Дж. Баркрофта**, предложенной в 1922 г. и базировавшейся на изменении количества и качества гемоглобина, служащего основным переносчиком O_2 , гипоксия (аноксия) бывает следующих видов:

- аноксическая – возникает вследствие недостаточной оксигенации Hb из-за снижения pO_2 во вдыхаемом воздухе, альвеолярном воздухе и артериальной крови);
- анемическая – возникает в результате уменьшения количества Hb либо его способности переносить O_2 ;
- циркуляторная – возникает вследствие нарушения циркуляции крови по сосудам.

Термин «*гистотоксическая гипоксия*» (тканевая гипоксия) предложен в 1922 г. **М. Питерсом** и **Ван Слайком**, а также **П.М. Альбицким** для обозначения гипоксии, вызванной повреждением дыхательных ферментов, ответственных за утилизацию O_2 клетками организма.

По предложению профессора (в последующем академика АМН СССР) **Н.Н. Сиротинина**, на международной конференции по гипоксии, проходившей в Киеве в 1949 г., выделены следующие типы гипоксии:

- гипоксический – в результате понижения pO_2 во вдыхаемом воздухе;
- респираторный – вследствие расстройств внешнего дыхания;
- гипоксия в результате нарушения дыхательной функции крови (анемический тип – из-за уменьшения количества гемоглобина в крови, гемический тип – из-за инактивации гемоглобина);
- циркуляторный (ишемический тип – из-за затруднения притока крови, застойный тип – из-за нарушения венозного оттока крови).

Согласно международной классификации выделяют следующие типы гипоксии:

- гипоксическая гипоксия – развивается вследствие недостаточности O_2 в окружающей среде (воздухе) и в результате нарушения внешнего дыхания;
- анемическая (гемическая) гипоксия – связана с уменьшением количества Hb, обусловленным кровопотерей, развитием аутоиммунной анемии, уменьшением эритропоэза, нарушением качества Hb, в частности образованием MetHb;

- застойная гипоксия – при недостаточности сердечно-сосудистой системы;
- гистотоксическая гипоксия – при нарушениях ферментных систем, ответственных за процессы окисления и окислительного фосфорилирования.

Начальник кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии профессор (в последующем академик АМН СССР) **И.Р. Петров** предложил следующую классификацию гипоксии.

- I. *Гипоксия в результате понижения pO_2 во вдыхаемом воздухе (гипоксический тип).*
- II. *Гипоксия, при патологических процессах:*
 - дыхательный (респираторный) тип;
 - циркуляторный (застойный или ишемический) тип;
 - кровяной (анемический или гемический) тип;
 - тканевой тип (из-за угнетения дыхательных ферментов);
 - смешанный тип.

На Всесоюзной конференции по специальной и клинической физиологии в 1979 г. **А.З. Колчинская** и **Н.Н. Сиротинин** предложили следующую классификацию гипоксических состояний.

III. *Гипоксия, вызванная возмущающими воздействиями на входе системы дыхания:*

- гипоксический тип (снижение pO_2 в воздухе);
- гипероксический тип (повышение pO_2 в воздухе);
- гипербарический тип (резкое увеличение барометрического давления).

IV. *Гипоксия, вызванная возмущениями в отдельных звеньях системы дыхания:*

- респираторный тип (патология органов дыхания);
- циркуляторный тип (патология сердечно-сосудистой системы, нарушения сердечной деятельности и циркуляции крови);
- гемический тип (патология крови, снижение ее кислородной емкости, способности гемоглобина переносить кислород);
- цитотоксический, или тканевой, тип (поражение клеточного аппарата дыхания цитотоксическими веществами), может быть в виде первичной или вторичной тканевой гипоксии.

V. Гиперметаболическая гипоксия, или гипоксия нагрузки (повышение скорости потребления O_2 и образования CO_2 клеточно-тканевыми структурами, превышающие возможности по обеспечению кислородом и выведению углекислого газа, например при чрезмерной функциональной нагрузке, в том числе при избыточной мышечной деятельности).

В настоящее время в зависимости от особенностей течения выделяют также следующие виды гипоксии.

I. По характеру развития гипоксии:

- скрытая;
- компенсированная;
- некомпенсированная (декомпенсированная).

II. По скорости развития гипоксии:

- молниеносная (секунды; например, при обморочной форме высотной болезни или разгерметизации летательного аппарата, особенно космического, на высоте более 19 км и т.д.);
- острая (минуты; например, при коллаптоидной форме высотной болезни, острой массивной кровопотере, удушении или асфиксии);
- подострая (часы и дни; при непродолжительном пребывании в условиях высокогорья, острой пневмонии, острой сердечной или дыхательной недостаточности и т.д.);
- хроническая (недели, месяцы и даже годы и десятилетия; при длительном пребывании в условиях высокогорья, хронической анемии, хронической сердечной, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности и т.д.).

III. По степени тяжести (в зависимости от pO_2 в артериальной крови) гипоксия бывает легкой, средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой. При этих степенях гипоксии pO_2 в артериальной крови соответственно равно 60-50 мм рт.ст., 50-40 мм рт.ст., 40-20 мм рт.ст. и менее 20 мм рт.ст.

IV. По распространенности (объему) гипоксии:

- локальная;
- распространенная (генерализованная).

3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИИ

Гипоксия возникает в результате нарушения функциональной системы поддержания оптимального газового состава (pO_2 , pCO_2), pH

внутри и вне клеток. Газовый состав в организме нарушается чаще всего в результате расстройств доставки O_2 к тканям. Важнейшая роль в этом принадлежит расстройствам функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем, системы крови либо их различным сочетаниям.

Гипоксия также может развиваться по следующим причинам: 1) дефицит субстратов окисления; 2) угнетение или разобщение процессов окисления и фосфорилирования; 3) чрезмерная активация процессов анаэробного гликолиза.

Основное звено патогенеза любого вида гипоксии – абсолютная или относительная недостаточность процессов биологического окисления O_2 в клетках и внеклеточных структурах организма, приводящая к расстройству в них энергетического и пластического обменов. Эти нарушения сопровождаются накоплением продуктов неполного окисления, развитием ацидоза, протеолиза, повреждением лизосом, аутолизом клеток.

Дефицит O_2 сопровождается снижением ресинтеза различных макроэнергетических (АТФ, АДФ, КРФ, ГТФ, ГДФ), особенно в митохондриях, что приводит к возникновению дефицита этих соединений в клетках, характеризуется недостатком энергообеспечения различных метаболических, структурных и физиологических процессов в организме. При этом уменьшается не только окислительное фосфорилирование, но и свободное окисление (в силу чего уменьшаются основной обмен, теплопродукция и другие функции), активизируются анаэробные процессы, накапливаются недоокисленные метаболиты в средах организма.

На фоне дефицита макроэнергов, особенно АТФ и КРФ (в условиях уменьшения, но не отсутствия O_2 в организме), активизируется генетический аппарат, увеличивается интенсивность функционирования структур клеток, повышается биогенез митохондрий и других клеточных органелл, увеличивается их функционирование. Это приводит к устранению дефицита АТФ и развитию гипертрофии, а затем – к уменьшению интенсивности функционирования структур, снижению использования макроэнергов, особенно АТФ, ликвидации нарушений жизнедеятельности. В итоге развивается адаптация к недостатку O_2 .

Можно утверждать, что основу долговременного приспособления организма к гипоксии составляет структурно обеспеченная гиперфункция систем транспорта и утилизации O_2 , что обусловлено активизацией генетического аппарата клетки, повышением синтеза

нуклеиновых кислот, белка, мощности митохондрий и развитием гипертрофии клеточно-тканевых структур. Но такое приспособление обмена веществ возможно главным образом при хронической гипоксии.

При острой гипоксии, в силу острого дефицита O_2 , может произойти резкое нарушение метаболизма, структуры и функций клеток, что нередко приводит к их гибели.

Рассматривая влияние недостатка O_2 на организм, необходимо учитывать различную чувствительность его органов и тканей к гипоксии. Обычно характерна следующая закономерность: *чем выше обменные процессы в тканях и органах, тем ниже их устойчивость к кислородному голоданию*. Важную роль в обеспечении устойчивости играет мощность гликолитической системы (способность вырабатывать энергию при низком содержании O_2 или даже без его участия), а также запас макроэргов и их субстратов.

Общеизвестно, что при одинаковой степени кислородной недостаточности потенциальные возможности генетического аппарата по обеспечению пластического закрепления гиперфункции существенно различаются.

По степени чувствительности к гипоксии органы можно распределить в следующей убывающей последовательности: 1) кора больших полушарий головного мозга (ее структуры без кислорода погибают в течение 3-6 мин); 2) подкорковые центры (особенно стволые и спинномозговые могут существовать без кислорода примерно 15-20 мин); 3) миокард (в ответ на гипоксемию, ишемию, венозную гиперемию в нем довольно быстро развиваются дистрофические, некробиотические и некротические процессы); 4) эндокринные железы и паренхиматозные органы (среди них наиболее устойчивы к гипоксии почки и надпочечники); 5) кожа, волосы, сухожилия, хрящи, кости.

При развитии гипоксии в организме формируются различные как компенсаторно-приспособительные, так и патологические реакции.

3.1. Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии

Бывают двух видов: экстренные и инертные.

Экстренные, лабильные или аварийные компенсаторно-приспособительные реакции характерны главным образом для острой гипоксии. К ним относят реакции со стороны дыхательной сис-

темы (ДС), сердечно-сосудистой системы (ССС) и системы крови (СК).

Изменения функций дыхательной системы проявляются развитием одышки в виде глубокого частого дыхания, сопровождающегося гипервентиляцией.

Изменения функций сердечно-сосудистой системы характеризуются тахикардией, увеличением сердечного выброса и минутного объема крови (МОК), централизацией кровообращения (усилением кровотока в мозге, сердце, легких за счет уменьшения кровотока в коже, подкожной клетчатке, органах брюшной полости и др.), выбросом крови из органов депо (синусов костного мозга, селезенки, печени).

Изменения состояния системы крови проявляются ускорением процесса связывания Hb с O₂ крови, активизацией процесса диссоциации HbO₂ в капиллярной крови тканей, появлением в крови фетального Hb (способен выполнять дыхательную функцию при относительно низком напряжении O₂ в циркулирующей крови).

В результате этих реакций ткани организма, особенно жизненно важные, получают кислород быстрее и в большем количестве, что сопровождается увеличением артерио-венозной разницы по кислороду.

Инертные, стабильные и мощные компенсаторно-приспособительные реакции характерны главным образом для хронических форм патологии (средне- и высокогорной гипоксии, нарушений дыхания, кровообращения и т.д.).

К ним относят реакции со стороны эндокринной и иммунной систем, а также ряда исполнительных систем (системы крови, энергетического и пластического обеспечения организма, утилизации кислорода тканями и др.).

Изменения функций эндокринной системы проявляются активной перестройкой ряда ее комплексов и звеньев, в частности повышенным синтезом АКТГ, кортизола, тиреотропина (ТТГ) и сниженной секрецией трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄). Эти гормональные сдвиги позволяют тканям организма экономнее использовать кислород, облегчать работу сердца и обеспечивать выполнение значительной физической работы.

Изменения функций иммунной системы характеризуются перестройкой (преимущественно уменьшением) гуморального и клеточного звеньев иммунитета (состояние последних определяют по активности системы комплемента, лизоцима, β-лизинов; количеству

нейтрофилов и моноцитов и способности их к адгезии, распластыванию и фагоцитозу; содержанию Ig M и титрам стафилококкового антитоксина, антистрептолизина O; содержанию в крови T-лимфоцитов, особенно T-хелперов, и B-лимфоцитов); снижением устойчивости организма к бактериальной и паразитарной инфекциям и повышением в крови количества T-супрессоров, Ig A, Ig G и устойчивости организма к вирусной (гриппозной) инфекции. В целом гипореактивность иммунной системы можно рассматривать как приспособительный механизм, отражающий более экономное ее функционирование в условиях недостатка кислорода.

Изменения функций системы крови проявляются активизацией кроветворения (главным образом эритропоэза) на фоне недостатка кислорода, увеличения концентрации продуктов распада эритроцитов, недоокисленных метаболитов и различных ФАВ, в том числе эритропоэтинов. Все это сопровождается увеличением количества эритроцитов в крови, повышением содержания гемоглобина и миоглобина в организме, улучшением переноса O₂ и снабжения им различных клеточно-тканевых структур организма.

Изменения состояния метаболических систем и процессов направлены на улучшение энергетического и пластического обеспечения длительной гиперфункции систем транспорта и утилизации кислорода. Постепенно происходит перестройка обмена веществ, сначала активируются процессы анаэробного обмена (анаэробного гликолитического обеспечения жизненных функций), а затем и аэробного обмена. Стимулируется синтез дыхательных ферментов, РНК, ДНК, митохондрий, рибосом, микросом и других органелл, обеспечивающих длительную акклиматизацию организма, прежде всего в сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Далее обмен веществ перестраивается, становится более экономным.

Изменения состояния систем утилизации кислорода тканями проявляются увеличением способности тканевых ферментов утилизировать кислород (качественные изменения конечных ферментов дыхательной цепи – цитохромоксидазы и других; увеличение их сродства к кислороду), повышением эффективности и сопряжения процессов окисления и фосфорилирования, активизацией анаэробного гликолиза.

Все это служит основой для длительного стабильного функционирования клеточно-тканевых структур исполнительных (серечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной, репро-

дуктивной) и регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной, наследственной) систем организма.

3.2. Патологические реакции при гипоксии

Патологические реакции при гипоксии могут проявляться в виде тех или иных расстройств деятельности регуляторных, исполнительных и метаболических систем.

Расстройства функций нервной системы обусловлены высокой чувствительностью, малой устойчивостью, особенно центральных ее отделов, к гипоксии. Скорость и степень их развития находятся в прямой зависимости от скорости и выраженности нарушений центрального мозгового кровообращения (поверхностных, центральных и глубоких слоев коры больших полушарий, особенно области двигательного анализатора и мозжечка, затем гипоталамуса, гиппокампа, ствола мозга и, наконец, спинного мозга). Основу нарушений ЦНС составляют морфологические и метаболические изменения нейронов (увеличение объема и деструкция крист митохондрий, саркоплазматического ретикулума, утолщение их мембран, сдвиг рН в кислую сторону, фрагментация, сморщивание и лизис органелл и целых клеток и др.).

Нарушение деятельности ЦНС проявляется в ослаблении процессов внутреннего торможения, что приводит к развитию эйфории, снижению критического отношения к окружающей действительности, а также к оценке своего состояния (т.е. самокритики), двигательному возбуждению, сменяющемуся грубыми расстройствами координации и активности мышечных сокращений (т.е. движений) вплоть до развития судорог, а также к возникновению нарушения и потери сознания.

Расстройства функций эндокринной системы возникают по мере ослабления адаптивных перестроек и нарастания дизадаптивных сдвигов со стороны гипоталамуса, гипофиза, щитовидной, поджелудочной, надпочечниковых и половых желез. Эти расстройства обусловлены главным образом скоростью и степенью нарушений кровообращения. Сначала выявляют расстройства различных звеньев внежелезистого отдела (гормон-рецепторного взаимодействия, метаболизма, выделения и транспорта гормонов), затем – железистого отдела (в виде снижения и / или качественного расстройства синтеза гормонов), позже всего – центрального отдела того или иного эндокрин-

ного комплекса (особенно ответственного за сохранение и поддержание жизни организма).

Расстройства функций иммунной системы обусловлены разной устойчивостью и чувствительностью ее центральных и периферических звеньев, как к недостатку кислорода, так и к продуктам промежуточного обмена, особенно к действию стресс-гормонов (особенно глюкокортикоидов коры надпочечников). По мере нарастания гипоксии, метаболических расстройств и чрезмерного синтеза глюкокортикоидов развивается и усиливается иммунодефицит (как клеточный, так и гуморальный) со всеми его отрицательными последствиями (инфекции, интоксикаций и др.).

Расстройства функций системы кровообращения при гипоксии обусловлены нарушениями деятельности сердечно-сосудистого центра, функционирования сердца (например, аритмии и слабость мышечных сокращений, возникающие в результате нарушений возбудимости, автоматизма, проводимости и сократимости сердца), тонуса сосудов (ослабление прессорных и усиление депрессорных нервно-гуморальных влияний на них), костного мозга, объема и состава крови (например, увеличение депонирования, концентрации и замедление движения крови, уменьшение содержания HbO_2 , увеличение количества восстановленного Hb). Все это приводит к развитию и усилению расстройств системного, органного кровообращения и, особенно, микроциркуляторного русла, а также снижению способности гемоглобина эритроцитов переносить как O_2 , так и CO_2 .

Расстройства функций дыхательной системы при гипоксии проявляются нарушениями активности и взаимосвязи различных отделов дыхательного центра и основных процессов внешнего дыхания (вентиляции, диффузии и перфузии). Сначала возникает одышка в виде частого поверхностного дыхания, развивающаяся в результате повышения возбудимости дыхательного центра к CO_2 и недоокисленным метаболитам. Затем появляются периодическое и терминальное дыхание, возникающее вследствие снижения возбудимости и лабильности дыхательного центра. Финалом может стать остановка дыхания в результате дезинтеграции деятельности инспираторных и экспираторных дыхательных нейронов, а также нарушения эфферентации к дыхательным мышцам. Все это приводит к развитию и нарастанию дыхательной недостаточности.

Расстройства функций системы пищеварения при гипоксии, как правило, сопровождаются развитием и усилением нарушений взаи-

мосвязи моторики, секреции соков, образования ФАВ, всасывания питательных и регуляторных веществ в различных отделах пищеварительного тракта. Последнее завершается развитием и прогрессированием недостаточности системы пищеварения.

Расстройства деятельности метаболических систем и состояния метаболических процессов сопровождаются нарушениями как энергетического, так и пластического обмена. Практически во всех органах и тканях отмечают нарушения процессов митохондриального и микросомального окисления, а также сопряженного окислительного фосфорилирования (сопровождающегося снижением не только биосинтеза, но и транспорта, и утилизацией различных макроэргов, особенно АТФ и КРФ). Одновременно, хотя и в разной степени, развиваются расстройства практически всех видов обмена веществ, проявляющиеся активизацией катаболических и торможением анаболических процессов. Так, нарушение обмена углеводов, липидов, белков и их комплексных соединений в результате недостаточности кислорода в организме сопровождаются накоплением в тканях и крови их недоокисленных веществ (лактата, пирувата, кетоновых тел, кетокислот и др.) и дефицитом буферных оснований. Это приводит к развитию и прогрессированию метаболического ацидоза, накоплению токсических, особенно азотистых метаболитов, что способствует еще большему повреждению структур и функций клеток, тканей, органов, систем и всего организма.

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОГЕННЫХ (ГИПЕРОКСИЧЕСКОГО, ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО И ГИПОКСИЧЕСКОГО) ТИПОВ ГИПОКСИИ

4.1. Гипероксическая гипоксия

Гипероксическая гипоксия развивается в результате патогенно высокого парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе. Это приводит к значительному повышению напряжения O_2 в различных тканях организма, что и становится основным звеном патогенеза гипероксической гипоксии.

В патогенезе данной гипоксии основное место отводят следующим факторам: 1) токсическому действию, как на клеточные, так и интерстициальные структуры организма кислорода, его свободных радикалов и перекисей; 2) недостатку (угнетению) антиоксидантной

системы (SH-содержащих энзимов, глутатионов, пероксидазы, каталазы, супероксид-дисмутазы и др.); 3) снижению в спинном и головном мозге содержания тормозных медиаторов – глицина и ГАМК (нередко обуславливающему развитие судорожного синдрома, так называемой кислородной эпилепсии); 4) угнетению синтеза ДНК и РНК в тканях, а значит угнетению и извращению образования и действия внутриклеточных белков и различных пептидных ФАВ, в том числе гормонов; повреждению клеточных и субклеточных мембран различных тканей и органов (мозга, печени, почек и, особенно, легких) и т.д.

Известно, что *при дыхании чистым кислородом* (даже в условиях нормального атмосферного давления) довольно быстро выявляют следующие нарушения: 1) разрушение сурфактанта, альвеолоцитов, эндотелиоцитов микрососудов и других клеточно-тканевых структур; 2) развитие отека и многочисленных участков ателектаза легких; 3) расстройства процессов вентиляции, диффузии, перфузии и величины вентиляционно-перфузионного отношения; 4) утолщение альвеоло-капиллярных мембран; 5) замещение паренхиматозной ткани соединительной, с развитием фиброза легких.

Наряду с прямым токсическим действием O_2 , многочисленные расстройства метаболизма, структуры и функций различных субклеточных образований, клеток, тканей и органов организма возникают и усиливаются вследствие увеличения в средах организма количества лизосомальных ферментов (усиливающих аутолиз тканей), гемового железа (активирующего процессы оксигенации клеток и интерстиция), продуктов промежуточного (неполного) окисления, повышения инфильтрации стенок микрососудов, угнетения синтеза простаглицина и других ФАВ.

4.2. Гипербарическая гипоксия

Гипербарическая гипоксия возникает вследствие повышенного парциального давления воздуха (смеси газов). Известно, что повышение давления вдыхаемого воздуха (например, в барокамере) на 1 атм (т.е. при 1 АТИ) при неизменной температуре среды приводит, согласно закону Генри-Дальтона, к дополнительному растворению в 100 мл крови 2,3 мл O_2 . Это сопровождается увеличением напряжения O_2 как в артериальной крови, так и в тканях.

Основное звено патогенеза гипербарической гипоксии – повышение напряжения O_2 в тканях, обусловленное увеличением его растворимости в различных биологических средах организма.

4.3. Гипоксическая гипоксия

Гипоксическая гипоксия развивается в результате снижения pO_2 во вдыхаемом воздухе, возникающая в следующих случаях:

1) горная болезнь (при длительном подъеме в горы, пребывании в условиях высокогорья или барокамере при сниженном барометрическом давлении, т.е. при гипобарии);

2) высотная болезнь (при быстром подъеме на самые различные высоты разных летательных аппаратов и их разгерметизации);

3) дыхание газовыми смесями с недостаточным pO_2 , в том числе, при неисправной дыхательной аппаратуре;

4) дыхание в замкнутых помещениях (подводных лодках, танках, бункерах, ангарах, хранилищах).

При гипоксической гипоксии снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе приводит к уменьшению pO_2 в альвеолах, артериальной крови и разных тканях, сопровождающемуся:

- уменьшением содержания в крови связанного с гемоглобином и физически растворенного в плазме O_2 (в норме составляет 0,3 %);
- раздражением чувствительных к недостатку O_2 хеморецепторов (особенно синокаротидных образований);
- увеличением возбудимости дыхательного центра;
- развитием гипервентиляции, приводящей к следующим дополнительным изменениям в организме:
 - уменьшению pCO_2 в артериальной крови и тканях (т.е. гипокапнии);
 - дыхательному алкалозу;
 - увеличению экскреции бикарбонатного аниона, затем катиона Na^+ и, наконец, воды почками (приводящему к расстройству КОС и снижению ОЦК);
 - уменьшению диссоциации оксигемоглобина (HbO_2);
 - падению тонуса сердечно-сосудистого и дыхательного центров;
 - ослаблению кровообращения в мозге, сердце и других органах.

Таким образом, *важную роль в патогенезе и клинических проявлениях гипоксической гипоксии играет снижение в биосредах организма и pO_2 , и pCO_2 .*

При подъеме человека в горы в зависимости от уровня pO_2 артериальной крови Н.Н. Сиротинин, А.З. Колчинская с соавт. (1979-1999) выделяют 5 степеней тяжести гипоксической гипоксии.

I степень (латентная гипоксия) развивается при подъеме на высоту до 1,5 км над уровнем моря и характеризуется следующими изменениями: 1) падением pO_2 во вдыхаемом воздухе до 150-135 мм рт.ст. (т.е. не более чем на 30 мм рт.ст.); 2) снижением pO_2 артериальной крови не более чем на 15 мм рт.ст.; 3) уменьшением насыщения артериальной крови кислородом до 96-94 %; 4) отсутствием субъективных проявлений гипоксии, за исключением ощущения прилива энергии в теле, приподнятого настроения, ускорения речи и движений; 5) развитием одышки и тахикардии только при физической нагрузке.

II степень гипоксии (компенсированная гипоксия) развивается при подъеме на высоту от 1,5 до 3,5 км над уровнем моря и характеризуется:

- 1) падением pO_2 во вдыхаемом воздухе до 135-100 мм рт.ст.;
- 2) снижением pO_2 артериальной крови не более чем на 20-30 мм рт.ст.;
- 3) уменьшением насыщения артериальной крови кислородом до 94-90 %;
- 4) отсутствием субъективных ощущений «нехватки воздуха» (состояние организма оценивают как хорошее);
- 5) активацией процессов возбуждения в ЦНС;
- 6) ускорением темпа речи и движений;
- 7) развитием полипноэ (повышение ДО и МОД);
- 8) нарушением тонкой координации движений;
- 9) появлением тахикардии, увеличением МОК;
- 10) снижением шунтирования крови в легких;
- 11) выбросом крови из органов депо, повышением ОЦК и кислородной емкости крови;
- 12) усилением работы дыхательных мышц;
- 13) повышением потребления кислорода организмом и т.д.

III степень гипоксии (субкомпенсированная гипоксия) развивается при подъеме на высоту от 3,5 до 5 км и характеризуется следующими изменениями: 1) падением pO_2 во вдыхаемом воздухе до 95-85 мм

рт.ст.; 2) снижением pO_2 артериальной крови на 35-45 мм рт.ст.; 3) уменьшением насыщения артериальной крови кислородом до 88-80 % и т.д.

Несмотря на напряженную деятельность компенсаторных механизмов, pO_2 снижается до величины ниже критической, уменьшается не только поэтапная доставка O_2 тканям, но и использование O_2 тканями, развиваются тканевая гипоксия и венозная гипоксемия.

Появляются и нарастают субъективные ощущения нехватки воздуха и усиливаются объективные признаки гипоксии, характеризующиеся такими признаками:

- 1) нарушением высшей нервной деятельности;
- 2) снижением умственной и физической работоспособности (на 20-40 % по сравнению с исходными данными);
- 3) расстройством процессов торможения;
- 4) ухудшением кратковременной памяти;
- 5) появлением и усилением гипноидного торможения и сонливости;
- 6) снижением и потерей чувствительности;
- 7) замедлением, ослаблением и нарушением координации произвольных движений;
- 8) появлением и нарастанием признаков сердечной и дыхательной недостаточности.

У пострадавшего развивается прекоматозное состояние.

IV степень гипоксии (декомпенсированная гипоксия) развивается при подъеме на высоту от 5 до 8 км и характеризуется такими изменениями: 1) падением pO_2 во вдыхаемом воздухе до 85-55 мм рт.ст.; 2) снижением pO_2 артериальной крови на 50-65 мм рт.ст.; 3) уменьшением насыщения артериальной крови до 78-60 %; 4) нарастанием гипоксии мозга, сердца и других органов и тканей; 5) снижением частоты дыхания и пульса; 6) резким снижением скорости поэтапной доставки кислорода тканям и использования его последними; 7) резким усилением тканевой гипоксии; 8) потерей сознания, ригидностью мышц, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией; 9) появлением судорог и возможной остановкой сердца.

У пострадавшего развивается церебральная кома.

V степень гипоксии (терминальная гипоксия) развивается при подъеме на высоту до 9-11 км над уровнем моря и характеризуется следующими изменениями: 1) падением pO_2 во вдыхаемом воздухе ниже 50 мм рт.ст.; 2) снижением pO_2 артериальной крови до 25-20 мм

рт.ст.; 3) уменьшением насыщения артериальной крови до 60-50 % и ниже.

При этом резко нарушается сердечная деятельность, дыхание замедляется, становится агональным (апнейзис, или гаспинг) и, наконец, полностью исчезает. Наступает клиническая, а если не оказать своевременную помощь, то и необратимая биологическая смерть.

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННЫХ (РЕСПИРАТОРНОГО, ЦИРКУЛЯТОРНОГО, КРОВЯНОГО, ТКАНЕВОГО) ТИПОВ ГИПОКСИИ

5.1. Респираторный тип гипоксии

Респираторная гипоксия (дыхательный тип гипоксии) развивается на фоне нарушения основных процессов внешнего дыхания (вентиляции, диффузии и перфузии). Может иметь различное (деструктивное, воспалительное, дистрофическое, опухолевое) происхождение.

Возникает преимущественно в результате расстройств:

- 1) центральных и периферических механизмов регуляции внешнего дыхания;
- 2) строения костно-хрящевого аппарата грудной клетки;
- 3) функций дыхательных мышц (межреберных, диафрагмы и вспомогательных);
- 4) проходимости верхних и нижних дыхательных путей (их сужении);
- 5) эластичности ткани легких (уменьшение их дыхательной поверхности);
- 6) изменения толщины и плотности альвеолярно-капиллярной диффузионной мембраны;
- 7) состояния кровотока в обменных и шунтирующих микрососудах легочного круга в виде ишемии или застоя;
- 8) герметичности плевральной полости и т.д.

Респираторная гипоксия характеризуется резко выраженной активизацией компенсаторно-приспособительных механизмов со стороны различных систем (сердечно-сосудистой, метаболической, крови).

Данная гипоксия приводит к развитию следующих патологических изменений:

- 1) уменьшению оксигенации крови (гипоксемии);
- 2) снижению доставки кислорода в связанном с гемоглобином и растворенном в плазме крови состоянии;
- 3) падению напряжения кислорода в тканях;

- 4) уменьшению процессов окислительного фосфорилирования в тканях с нарушением образования макроэргов;
- 5) активированию анаэробных процессов (с накоплением недоокисленных метаболитов);
- 6) нарушению метаболизма, структуры и функций различных клеток, тканей, органов и всего организма.

5.2. Циркуляторный тип гипоксии

Циркуляторный тип кислородного голодания может возникать не только при абсолютной, но и при относительной недостаточности кровоснабжения органов как большого, так и малого круга. При относительной недостаточности кровообращения потребности тканей в кислороде всегда превышают его доставку к ним.

Циркуляторная гипоксия развивается в результате расстройств деятельности сердца (как левого, так и правого его отделов), кровеносных сосудов (артерий, вен, капилляров), лимфатических сосудов (особенно их лимфангионов), уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК) либо различных их сочетаний.

При расстройствах кровообращения в сосудах большого круга pO_2 артериальной крови обычно нормальное, но доставка кислорода к тканям снижена. При расстройствах кровообращения в сосудах малого круга главным образом снижается оксигенация крови. Этот тип гипоксии развивается вследствие не только системных, но и региональных (местных) нарушений кровообращения.

Циркуляторная гипоксия может возникать в результате развития либо ишемии, либо венозной гиперемии, либо стаза (ишемического, венозного или капиллярного). При таком типе гипоксии как pO_2 в легких, так и насыщение гемоглобина кислородом в крови капилляров и вен легкого соответствует нормальным значениям.

При циркуляторной гипоксии, так же, как и при дыхательной гипоксии, отмечают интенсивное (хотя и менее выраженное) включение компенсаторно-приспособительных механизмов, ответственных за улучшение обеспечения тканей кислородом. В частности, активизируются дыхание, сердечная деятельность, происходит выброс крови из депо.

На фоне снижения pO_2 в артериальной крови отмечают увеличение диссоциации HbO_2 (в результате нарастания времени контакта HbO_2 с клеточно-тканевыми структурами и повышения утилизации

последними кислорода). В итоге увеличивается артериовенозная разница по кислороду и снижается pO_2 в венозной крови. При этом общая доставка кислорода к тканям снижается, и они испытывают ту или иную степень кислородного голодания.

В динамике нарастающей циркуляторной гипоксии сначала развивается компенсированная, затем субкомпенсированная и, наконец, некомпенсированная ее форма.

5.3. Кровяной тип гипоксии

Кровяной (гемический) тип гипоксии возникает из-за уменьшения кислородной емкости крови, обусловленного снижением количества эритроцитов и функционально активного гемоглобина крови. В норме гемоглобин, находящийся в 100 мл крови, связывает около 20,1 мл кислорода (O_2).

Основными причинами уменьшения кислородной емкости крови могут быть:

- 1) острая или хроническая кровопотеря (вызываемая повреждением стенок кровеносных сосудов);
- 2) разрушение эритроцитов крови (возникающее под влиянием температурных, токсических, осмотических, гемолитических повреждающих агентов);
- 3) деструкция или инактивация гемоглобина под действием различных патогенных факторов (обычно при контакте с различными активными токсическими химическими веществами и соединениями);
- 4) угнетение эритропоэза (обусловленное действием гемопоэтических ядов, повреждением, вплоть до разрушения красного кровяного ростка, дефицитом субстратов, витаминов, особенно витамина B_{12} , B_6 , B_1 , фолиевой и аскорбиновой кислот, а также недостатком эритропоэтинов и избытком эритрогенинов).

Так, при отравлениях различными сильными окислителями и восстановителями, в частности нитратами и нитритами, образуется метгемоглобин, трехвалентное железо которого не способно присоединять и переносить к тканям O_2 .

В патогенезе гипоксических состояний большое значение имеет накопление в организме (в том числе в мозге) оксида азота (NO), ионов NO_2 и NO_3 . NO образуется в результате восстановления в крови и тканях NO_2 в NO (происходящего с участием НАДФ, НАДФН, фла-

вопротеидов, цитохромоксидазы, цитохрома Р-450 и дезоксигемоглобина). В крови увеличивается содержание комплексов HbNO , HbNO_2 и HbNO_3 . NO_2 образуется в результате окисления NO . Накопление в крови и тканях NO , NO_2 и NO_3 , которые являются свободнорадикальными соединениями, сопровождается повреждением белков, ненасыщенных жирных кислот, снижением активности многих ферментов, разобщением окислительного фосфорилирования, уменьшением количества тканевых и кровяных макрофагов, нарушением целостности клеточных мембран и органелл, а также окислением гемоглобина.

Гемическая гипоксия может развиваться и в результате действия на организм соединений, содержащих группы NO_2 .

При отравлении организма оксидом углерода (CO , угарный газ), возникающем при концентрации его в воздухе 0,1 % и более, образуется прочное соединение – карбоксигемоглобин. Известно, что сродство гемоглобина к CO примерно в 300 раз выше, чем к O_2 .

При избытке CO_2 во вдыхаемом воздухе или крови образуется довольно прочное соединение – карбгемоглобин, который приводит к развитию гемической гипоксии.

Возможны и наследственно обусловленные дефекты строения гемоглобина, например, образование HbS , способность которого связывать и переносить с кровью кислород мала. Последнее также способствует развитию гемической гипоксии.

Кровяной тип гипоксии, в отличие от дыхательного и циркуляторного, характеризуется незначительной (слабо выраженной) активизацией компенсаторно-приспособительных механизмов. Такая гипоксия протекает относительно бессимптомно, так как количество доставляемого легкими в кровь O_2 в целом нормальное, следовательно, в крови присутствует и нормальное количество физически растворенного кислорода.

5.4. Тканевой тип гипоксии

Тканевую гипоксию делят на первичную (цитотоксическую) и вторичную (как следствие гипоксической, респираторной, циркуляторной и / или гемической гипоксии).

Первичная тканевая гипоксия развивается в результате первичного повреждения аппарата клеточного дыхания на субклеточном (митохондрии), молекулярном (ферменты) уровне. В частности, она возникает при отравлении организма цианидами, спиртами, уретаном и

различными лекарственными веществами, а также при дефиците витаминов, особенно рибофлавина (витамина В₂) и никотиновой кислоты (витамина РР). При этом происходит инактивация или снижение синтеза дыхательных ферментов (дегидрогеназ, цитохромоксидазы, цитохрома С и др.), коферментов, повреждение системы НАД-НАДФ, образуется избыток НАДН (восстановленного НАД) и т.д. В результате развивающейся биоэнергетической и метаболической гипоксии уменьшается образование и использование макроэргов (АТФ и др.), накапливаются АДФ, АМФ, цАМФ, активизируется анаэробный гликолиз (сопровождающийся накоплением недоокисленных продуктов, приводящих к развитию ацидоза). Недоокисленные метаболиты вместе с образующимися и накапливающимися свободными радикалами и перекисями (особенно перекисями липидов) вызывают активизацию фосфолипаз, повреждение мембран клеток и органелл (особенно митохондрий и лизосом). Многообразные структурные, метаболические и функциональные расстройства нарастают при угнетении антиоксидантных систем (СОД, каталазы, пероксидазы, глутатионовой системы и др.).

При первичной (цитотоксической) гипоксии напряжение кислорода в артериальной крови и тканях соответствует нормальным значениям, в венозной – возрастает. Уменьшается артерио-венозная разность по кислороду. Это связано с существенным снижением потребления О₂ тканями, а также падением образования в них макроэргов.

Вторичная тканевая гипоксия возникает, когда потребление О₂ тканями (и потребность их в О₂) превышает способность дыхательной, сердечно-сосудистой системы и системы крови обеспечивать их адекватным количеством кислорода.

Такой вид гипоксии характеризуется снижением: 1) напряжения кислорода в тканях; 2) активности дыхательных ферментов; 3) антиокислительных процессов в тканях; 4) синтеза макроэргических соединений; 5) функциональной активности клеточно-тканевых структур.

При вторичной тканевой гипоксии напряжение кислорода как в крови, так и в тканях снижено (ниже критического уровня) и также уменьшено образование в тканях макроэргов. В механизме снижения синтеза АТФ в тканях при вторичной гипоксии важное место занимает дефицит АДФ, КРФ и неорганического фосфора, а также цитохрома С. Критический уровень потребления кислорода при вторичной

тканевой гипоксии соответствует его напряжению в артериальной крови, равному 50 мм рт.ст.

6. ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ, ИЛИ ГИПОКСИИ НАГРУЗКИ

Гиперметаболическая гипоксия возникает при неадекватности доставки кислорода тканям организма при резко возросшем потреблении его последними. Это происходит при значительном усилении функций различных тканей, особенно мышечной, повышении их потребностей в кислороде и неспособности организма адекватно увеличить к ним приток крови, богатой кислородом. При гипоксии нагрузки скорость доставки кислорода к тканям отстает от скорости его потребления последними, что проявляется снижением запасов кислорода и макроэргов в гиперфункционирующих клеточно-тканевых структурах организма.

Усиленно работающие ткани, особенно мышечная, потребляют из притекающей к ним крови большое количество кислорода, что сопровождается временным снижением насыщения кислородом венозной крови (т.е. проявляется развитием венозной гипоксемии). *Это характерно для первой (скрытой, латентной) степени гипоксии нагрузки.*

В дальнейшем в результате активизации компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов в организме отмечают усиление доставки кислорода к тканям, соответствующее их кислородным запросам. *Это характерно для второй (компенсированной) степени гипоксии нагрузки.* Отмечают ослабление венозной гипоксемии и тканевой гипоксии. Компенсаторно-приспособительные изменения проявляются высокой эффективностью и экономичностью (увеличение легочной вентиляции, МОД, кислородного эффекта каждого дыхательного цикла, МОК, артерио-венозной разницы по кислороду, кислородного пульса, перераспределение кровотока в пользу усиленно работающих мышц и т.д.). Все эти изменения способствуют поддержанию достаточного для работы мышечных тканей pO_2 , превышающего критический его уровень, что обеспечено существенно возрастающей скоростью поэтапной доставки кислорода к работающим тканям. Дефицит АТФ и КРФ в тканях уменьшается.

При дальнейшем увеличении мышечной нагрузки скорость поэтапной доставки кислорода снижается, потребность организма в ки-

слороде растет. *Развивается третья (субкомпенсированная) степень гипоксии нагрузки.* Энергия дополнительно получается за счет активизации анаэробного гликолиза. Нарушается кровоток в легких (усиливается активность шунтирования крови). Развивается артериальная гипоксемия. В крови накапливаются недоокисленные метаболиты. Ослабляются компенсаторные механизмы (отсутствует увеличение ДО, кислородного эффекта дыхательного цикла, УО и нарастает ЧСС и т.д.). Усиливается несоответствие между уменьшающейся доставкой кислорода к тканям и сначала усиливающейся, а затем снижающейся утилизацией его последними. Гипоксия нарастает. Увеличивается дефицит макроэргов.

При интенсивной, продолжительной или нарастающей физической нагрузке происходит прогрессирование гипоксии. *Развивается четвертая (декомпенсированная) степень гипоксии.* Организм оказывается неспособным обеспечить соответствие снижающейся поэтапно доставки кислорода возрастающему запросу работающих тканей в кислороде. ДО, МОД, УО, МОК, кислородный эффект каждого дыхательного и сердечного цикла еще больше уменьшаются, а количество дыхательных движений и сердечных сокращений максимально увеличивается. Кислород расходуется неэффективно и неэкономично. В организме растет кислородный долг, дефицит макроэргов, прогрессивно накапливаются недоокисленные продукты. На фоне усиления тканевой гипоксии нарастает дефицит макроэргов и повреждаются и даже погибают мембраны, органеллы и целые клетки различных тканей и органов. Организм оказывается неспособным не только продолжить работу, но и восстановить поврежденные клеточно-тканевые структуры. Без оказания медицинской помощи человек может погибнуть.

7. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОКСИИ

Профилактика гипоксии и ее отрицательных последствий не только возможна, но целесообразна и достаточно эффективна. В этих целях можно искусственно, в течение длительного времени, вызывать многократную, прерывистую, ступенчатую гипоксическую гипоксию в нормобарических и гипобарических условиях.

Проводя тренировки в условиях гипоксической гипоксии, вызываемой вдыханием воздуха с постепенным снижением в нем парциального давления кислорода, можно повысить устойчивость организ-

ма к действию разнообразных (механических, термических, химических, биологических) повреждающих факторов, в частности, к действию травматических (в т.ч. операционных), токсических (в т.ч. ядов), инфекционных (в т.ч. вирусов, бактерий, грибов) и других патогенных факторов.

В экспериментах на разных видах животных показано, что после многократных тренировок к недостатку кислорода во вдыхаемом воздухе, физическим (мышечным), особенно нарастающим, нагрузкам, артериальной гипотензии, вызываемой дробными кровопусканиями, повышается резистентность организма к различным видам патологии, в том числе к умеренной и даже тяжелой гипоксии экзогенного и эндогенного происхождения.

В целях профилактики различных видов (в том числе и гипоксической) *гипоксии* можно использовать различные группы лекарственных препаратов: фитоадаптогены растений семейств аралиевых (элеутерококк, левзея, женьшень и др.), толокнянковых (родиола розовая и др.), антигипоксанты (гутимин, олифен и др.), актопротекторы (этилтиобензимидазола гибробромид и др.), антиоксиданты (витамины А, Е, С, препараты селена).

8. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ГИПОКСИИ

8.1. Этиотропная терапия

Включает пути, мероприятия, способы и средства, направленные на ликвидацию или ослабление действия на организм причинных факторов и неблагоприятных условий. Особенности и эффективность этиотропного лечения зависят от типа, вида и стадии гипоксии.

При экзогенной гипоксии необходимо как можно быстрее и эффективнее нормализовать барометрическое давление (путем ликвидации или ослабления вызвавших его нарушения причин) и pO_2 во вдыхаемом воздухе (путем добавления к нему необходимого количества O_2).

При эндогенной гипоксии, с одной стороны, устраняют или ослабляют причины, вызвавшие развитие соответствующих заболеваний или патологических процессов, с другой стороны, оптимизируют (адекватно потребностям организма) деятельность газотранспортных систем организма, а также процессы утилизации O_2 его тканями. Причем для более быстрого устранения гипоксии и более эффектив-

ного насыщения крови и тканей кислородом используют метод гипероксигенации всего организма или его отдельных частей (например, конечностей). Гипероксигенацию проводят в условиях и нормобарии, и гипербарии (дают кислород при нормальном или повышенном барометрическом давлении). При этом важно учитывать возможность оказания на организм токсического действия избытка O_2 , проявляющегося преимущественно повреждением и перевозбуждением структур ЦНС, гиповентиляцией альвеол (из-за развития ателектаза и отека легких), развитием полиорганной недостаточности. При выявлении токсического действия O_2 устраняют гипероксигенацию путем перевода больного (пострадавшего) на дыхание воздухом с нормальным pO_2 .

8.2. Патогенетическая терапия

Направлена на устранение или существенное ослабление основного, ведущих и второстепенных звеньев патогенеза гипоксии. Для этих целей используют следующие мероприятия, способы и средства.

Улучшение функционирования систем транспорта кислорода к тканям путем:

- 1) активизации деятельности сердечно-сосудистого и дыхательного центров, систем внешнего дыхания и системного, регионарного и микроциркуляторного кровообращения, что достигается добавлением к вдыхаемому воздуху CO_2 (до 3-9 %);
- 2) путем улучшения доставки кислорода, субстратов и регуляторных веществ к органам (особенно к мозгу и сердцу);
- 3) восстановления количества эритроцитов, гемоглобина, ОЦК;
- 4) улучшения реологических свойств крови;
- 5) активизации процесса диссоциации HbO_2 и др.

Улучшение функционирования систем удаления от тканей и органов недоокисленных продуктов метаболизма посредством восстановления нарушенного кровообращения (улучшения венозного оттока от тканей, а значит и удаления от них продуктов метаболизма (особенно недоокисленных веществ и соединений). Это также достигается добавлением к вдыхаемому воздуху повышенных количеств CO_2 (до 3-9 %).

Повышение адаптации и устойчивости тканей к гипоксии путем:

- 1) снижения общего уровня жизнедеятельности (в том числе расхода энергии), достигаемого: 1) активизацией процессов внутреннего торможения; 2) уменьшением процессов возбуждения нервной системы; 3) ослаблением избыточной активности эндокринной системы, особенно таких ее компонентов, как ГГТС, ГГГС и ГГАС;
- 2) стабилизации клеточных и субклеточных мембран и снижения степени их повреждения;
- 3) ликвидации или ослабления дисбаланса ионов и воды в клеточно-тканевых структурах организма;
- 4) устранения имеющихся различных видов ферментопатий;
- 5) специфического вмешательства в процессы биологического окисления в клетках посредством применения лекарственных средств следующих различных механизмов действия, в частности призванных:
 - повысить устойчивость «узких мест» цикла Кребса;
 - ослабить или предотвратить патологическое влияние недостатка кислорода на дыхательные ферменты;
 - разгрузить дыхательную цепь и НАД-зависимые дегидрогеназы цитоплазмы с помощью искусственных переносчиков электронов;
 - ослабить повышенное образование перекисей и свободных радикалов в клетках;
 - повысить сопряжение окисления фосфорилирования в органеллах (путем применения ферментов и субстратов Р-450, коферментов – витаминов В, Е, С и др.);
 - обеспечить стимуляцию анаэробного образования макроэргов (путем активизации гликонеогенеза и гликолиза);
 - активизировать выведение из организма метаболитов, особенно недоокисленных;
 - ускорить отведение продуктов анаэробного обмена из обратимых реакций и т.д.;
 - нормализовать рН внутренней среды (путем ликвидации или снижения ацидоза).

Ведущее положение среди лекарственных средств, нормализующих расстройства биологического окисления в клетках занимают следующие.

Антигипоксанты (гутимин, олифен, амтизол, этимизол, полуальдегид янтарной кислоты, тримин, фитоадаптогены и др.), повышаю-

щие адаптацию и резистентность тканей к недостатку кислорода и действующие на клеточном и субклеточном уровнях путем:

- 1) улучшения кислородтранспортной функции крови;
- 2) снижения кислородных запросов клеточно-тканевыми структурами организма;
- 3) активизации процесса анаэробного синтеза АТФ;
- 4) активизации процесса гликонеогенеза;
- 5) образования искусственных редокс-систем;
- 6) стабилизации клеточных и субклеточных биологических мембран и т.д.

Антиоксиданты (витамины С, Е, А; селен, селенит натрия; дибунол, ионол, глутатион, убихинон; эссенциале; производные пиридинов, унитиол; фитоадаптогены и др.), действие которых направлено на снижение как избыточного количества свободных радикалов и перекисей (главным образом липидных), так и повреждающего действия последних на различные, особенно мембранные, структуры клеток.

Фитоадаптогены (корни и листья растений семейств аралиевых, толокнянковых и др.). Наибольшим профилактическим и лечебным действием обладают препараты, полученные как из природных элеутерококка, женьшеня, левзеи, заманихи, родиолы розовой, так и из клеток, выращенных в культуре тканей этих растений. Эти препараты обладают способностью повышать неспецифическую адаптацию и резистентность различных клеточно-тканевых структур (сердца, мозга и др.) и целостного организма при действии разнообразных (биологических, химических и физических) патогенных факторов, в том числе и лекарств, обладающих выраженным токсическим действием (например, противоопухолевых химиотерапевтических средств и др.).

8.3. Саногенетическая терапия

Направлена на усиление и ускорение защитно-компенсаторно-приспособительных и восстановительных реакций и механизмов выздоровления организма, выхода организма из гипоксического состояния. Для этих целей используют различные мероприятия, способы и средства, противодействующие механизмам развития гипоксии и активирующие механизмы выздоровления организма.

8.4. Симптоматическая терапия

Призвана ликвидировать или существенно ослабить не только неприятные, тягостные для человека субъективные ощущения, но и различные неблагоприятные симптомы, обусловленные как гипоксией, так и отрицательными последствиями этиотропного и патогенетического лечения. Для этих целей используют огромный арсенал лекарственных и нелекарственных методов и средств, устраняющих или снижающих разнообразные второстепенные патологические изменения в организме, в том числе волнение, боль, отрицательные эмоции.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятия «гипоксия».
2. Кто и когда ввел в научную литературу термин аноксемия (аноксия) и гипоксия?
3. Дайте международную классификацию гипоксии.
4. Дайте классификацию гипоксии по И.Р. Петрову, по А.З. Колчинской и Н.Н. Сиротину.
5. Назовите виды гипоксии в зависимости от особенностей ее течения.
6. Что понимается под основным звеном патогенеза гипоксии?
7. Перечислите основные патогенетические факторы гипоксии.
8. Назовите и охарактеризуйте компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии.
9. Назовите и охарактеризуйте патологические реакции при гипоксии.
10. Охарактеризуйте основные виды экзогенной гипоксии.
11. Охарактеризуйте основные виды эндогенной гипоксии.
12. Охарактеризуйте гиперметаболическую гипоксию (гипоксию нагрузки).
13. Каковы основные принципы профилактики гипоксии?
14. Каковы основные принципы терапии гипоксии?

ЛЕКЦИЯ 14

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПОВЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

Обмен веществ и энергии (синоним – метаболизм) – главное свойство живого организма, основу которого составляет совокупность физико-химических превращений различных веществ, ответственных за обеспечение различных форм жизнедеятельности организма в условиях постоянно изменяющейся внешней и внутренней его среды.

Расстройства обмена веществ и энергии можно представить как нарушения взаимосвязанных, взаимозависимых и взаимовлияющих процессов и реакций анаболизма (синтеза, ассимиляции) и катаболизма (распада, диссимиляции).

Нарушения анаболизма (греч. *anabole* – созидание) – это расстройства основных метаболических реакций, обеспечивающих образование специфических для организма как простых, так и сложных органических веществ и соединений в целях их обновления или восстановления вместо израсходованных или разрушенных.

Нарушения катаболизма (греч. *katabole* – разрушение) – это расстройства основных метаболических реакций, обеспечивающих распад как поступивших в организм чужеродных, так и ранее образованных в нем специфических моно-, ди- и полимеров.

В условиях патологии обычно нарушается характерное для здорового организма неразрывное единство различных видов обмена веществ и энергии.

1. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

Типовые нарушения обмена веществ и энергии (т.е. метаболизма) – основа многообразных расстройств структуры и функций различных (молекулярного, субклеточного, клеточного, тканевого, органного, системного) уровней организации организма.

При этом могут преимущественно страдать процессы и реакции либо катаболизма (составляющих основу энергетического обмена), либо анаболизма (составляющих основу пластического обмена) моно-, ди- и полимеров углеводов, липидов, белков, их комплексных соединений, в том числе витаминов, гормонов, медиаторов и других разно-

образных ФАВ, а также макроэргов [креатинфосфата (КРФ), аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ), гуанозиндифосфата (ГДФ), гуанозинтрифосфата (ГТФ)], обладающих разным количеством богатых энергией химических связей. Причем возможно в разной (большей, меньшей или одинаковой) степени нарушение различных звеньев энергетического и / или пластического обмена.

Классификация расстройств метаболизма. Нарушения обмена веществ и энергии могут быть следующих видов: 1) первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные); 2) острые и хронические; 3) локальные и генерализованные; 4) кратковременные, длительные и постоянные; 5) обратимые и необратимые.

Первичные нарушения метаболизма возникают в результате повреждения генетических структур, ответственных за тот или иной вид обмена веществ. *Вторичные расстройства метаболизма* формируются в различные периоды онтогенеза (как внутриутробно, что проявляется разными врожденными формами патологии; так и постнатально, что проявляется развитием той или иной патологии в различном возрасте).

Этиология нарушений обмена веществ и энергии. Определяется действием как внешних, так и внутренних патогенных факторов, а также измененным исходным функциональным и метаболическим состоянием организма. Среди внешних этиологических факторов большое значение имеют изменения (увеличение и, особенно, снижение) количества и качества (состава и соотношения) питательных и физиологически активных веществ.

В этиологии обменных расстройств важное место занимают патогенные микроорганизмы (особенно вирусы и бактерии), токсины (особенно стафилококковый и дифтерийный), яды (динитрофенол, урамицидин и др.), гипо- или авитаминоз (особенно витаминов В₁, В₂, В₆, Е, С), избыток гормонов (особенно тироксина, трийодтиронина, паратиринина, прогестерона, вазопрессина, соматотропина), дефицит гормонов (особенно инсулина, глюкагона, глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых и др.), избыток или дефицит медиаторов (АЦХ, НА, дофамина, серотонина, гистамина и др.).

Патогенез метаболических расстройств сложен и разнообразен. Главное место в характере и степени этих нарушений отводят основному звену и ведущим звеньям их патогенеза. Те или иные нарушения обмена веществ и энергии часто обусловлены расстройствами механизмов саморегуляции (с участием прямых, обратных и коль-

цевых связей). Особую роль в их развитии играют нарушения механизмов отрицательной обратной связи, проявляющиеся неспособностью образующегося того или иного метаболита блокировать предыдущий этап метаболизма субстрата.

Центральное место в развитии патологии обмена веществ и энергии занимают *энзимопатии* (как наследственные, так и приобретенные), сопровождающиеся снижением, увеличением или извращением синтеза и активности того или иного ферментного (функционального) белка, а также транспортного и структурного белка. В генезе энзимопатий важную роль играют изменения количества и качества (прежде всего биологической полноценности) субстратов, а также нарушения как регуляторных (генетической, иммунной, гуморально-гормональной, нервной), так и исполнительных (особенно кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, детоксикации) систем.

2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Возникновение, течение и исход различных по характеру и степени нарушений обмена веществ определяются одновременным или раздельным расстройством следующих их основных этапов:

- поступление в организм как количественно и качественно полноценной, так и биологически неполноценной пищи (это особенно важно, ибо именно постоянно поступающие пищевые продукты составляют основу реализации и пластического, и энергетического обмена, а значит, обеспечения жизнедеятельности различных уровней организации всего организма);
- внеклеточный (полостной, мембранный) гидролиз в просвете пищеварительного тракта (в ротовой полости, желудке и, особенно, тонкой кишке) пищевых продуктов (питательных веществ) до образования ди- и мономеров;
- всасывание в пищеварительном тракте моно- и димеров углеводов, липидов, белков, а также воды, электролитов, их комплексных соединений, различных ФАВ, витаминов и др.;
- внутриклеточный не только гидролиз, но и синтез различных веществ в клетках слизистой оболочки пищеварительного тракта;
- транспорт питательных и регуляторных веществ с тканевой жидкостью, кровью, лимфой, ликвором и др.;
- поступление питательных и регуляторных веществ во все клеточно-тканевые структуры организма;

- дальнейший внутриклеточный гидролиз питательных веществ до образования промежуточных продуктов обмена (например, лактат, пируват, ацетоновые тела, кетокислоты) и конечных метаболитов (H_2O , CO_2 и разные азотосодержащие вещества: аммиак, мочевиная кислота, мочевиная и др.);

- синтез специфических для организма углеводов, липидов, белков, ферментов, гормонов, медиаторов, различных ФАВ и др.;

- депонирование различных питательных и регуляторных веществ в тканях и органах (например, гликогена – в печени, сердечной и скелетных мышцах; липидов – в жировой ткани и т.д.);

- выведение моно-, ди- и полимеров и их метаболитов из организма (с мочой, калом, потом, слюной).

3. ОСНОВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

При различных расстройствах процесса распада простых и сложных органических веществ, имеющих разный запас богатых энергией химических связей, возможно нарушение выделения энергии в виде либо первичного, либо вторичного тепла.

Первичное тепло образуется в результате диссимиляции поступивших в организм или вновь образованных в нем веществ.

Вторичное тепло образуется в результате расходования на те или иные жизненные процессы ранее запасенных макроэргов (КРФ, АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ).

Нарушения энергетического обмена обычно проявляются изменениями: 1) количества и соотношения макроэргических соединений; 2) скорости обновления макроэргов; 3) напряжения кислорода в тканях; 4) характера и интенсивности клеточного дыхания, процессов биологического окисления, главным образом интенсивности окислительного фосфорилирования (осуществляемого преимущественно в митохондриях), аэробного и анаэробного гликолиза (осуществляемого преимущественно в гиалоплазме); 5) структурного состояния и проницаемости мембран митохондрий, ядра, лизосом и других внутриклеточных органелл, а также клеточных мембран.

Ведущим интегральным показателем нарушения характера и интенсивности энергетического обмена является *изменение основного обмена*.

Под основным обменом (ОО) понимают минимальное количество энергозатрат, необходимых для поддержания метаболических,

структурных и функциональных процессов, обеспечивающих минимальную жизнедеятельность организма или минимальное количество энергии, высвобождаемой организмом при полном психоэмоциональном и физическом покое (т.е. в удобном месте, удобном положении, лежа), утром (в 8-9 час), через 12-14 час после последнего приема пищи, при температурном комфорте (18-20 С) и нормальной влажности воздуха.

ОО обычно определяют методом непрямой калориметрии (по данным газообмена, потреблению O_2 и выделению CO_2), реже методом прямой калориметрии (определению изменения температуры, отдаваемой организмом стенкам калориметра).

В условиях патологии ОО может, как увеличиваться, так и снижаться. Отчетливые отклонения от нормы энергетического обмена, в частности ОО, – ведущий диагностический признак (клинический симптом) различных заболеваний, особенно нервной, эндокринной, иммунной и пищеварительной систем.

Повышение ОО, обусловленное как активацией окислительных процессов, так и разобщением процесса окислительного фосфорилирования, происходит при гипертиреозе, тиреотоксикозе, гиперкатехоламинемии, гиперкортицизме, чрезмерном образовании СТГ, прогестерона, вазопрессина, диэнцефалитах, умеренной гипоксии, стрессе, активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, воспалительных заболеваниях, лихорадке, умеренных интоксикациях.

Понижение ОО, обусловленное угнетением окислительных процессов, отмечают при гипотиреозе, гипокортицизме, гипо- и авитаминозах, повреждениях гипоталамуса, тяжелых формах гипоксии, длительном пищевом голодании, хронических воспалительных процессах, переохлаждении организма, отравлении его цианидами и др.

Изменения величины ОО могут происходить в результате нарушений, возникающих на различных этапах энергетических превращений. Они наиболее выражены при расстройствах процессов окисления, сопряжения окисления и фосфорилирования, синтеза, транспорта и использования энергии богатых химических (главным образом фосфатных) связей. Это возможно при самых различных видах патологии, возникающих в результате повреждений (например, набуханием, разрушением) митохондрий.

Другой выраженный патогенетический механизм, приводящий к существенному уменьшению образования макроэргов (главным образом КРФ и АТФ) и, следовательно, использования их на многообраз-

ные специфические и неспецифические функции, в том числе на обеспечение пластического обмена, – *разобщение окислительного фосфорилирования*. Последнее обычно возникает в результате нарушений в клетках организма дыхательной цепи, главным образом цикла трикарбоновых кислот Кребса. Это происходит под влиянием повреждающего действия вирусов (гриппа и др.), бактерий (например, золотистого стафилококка), токсинов (стафилококкового, дифтерийного и др.), ядов (2,4-динитрофенола, урамицидина и др.). Разобщающим окислительное фосфорилирование действием обладают многие ФАВ, в частности избыточное количество тиреоидных гормонов, прогестерона, СТГ, вазопрессина, а также недостаток некоторых витаминов, особенно В₁, В₂, В₆, Е, С и др.

Важное место в генезе уменьшения образования и использования макроэргов в головном и спинном мозге, сердце, печени и других органах и тканях занимают различные виды гипоксии, лежащие в основе многих заболеваний и патологических процессов.

Так, при разных видах генерализованного возбуждения ЦНС, интенсивного стресса (дистресса), травматических (механических, термических, химических) повреждений, шока, коллапса, отравлениях, сердечной, дыхательной, печеночной, почечной, пищеварительной недостаточности происходит ослабление процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и активация процессов гликолиза в гиалоплазме различных клеток организма. Итогом последнего становится снижение в тканях и органах содержания макроэргов (особенно, КРФ и АТФ) и гликогена, отсутствие изменений или некоторое повышение содержания АДФ и / или АМФ, накопление неорганического фосфата и различных недоокисленных веществ (лактата, пирувата, кетоновых тел, продуктов ПОЛ, свободных радикалов).

При значительных расстройствах как катаболических, так и анаболических процессов может возникать недостаток и субстратов, и макроэргов, необходимых для осуществления как окислительных, так и синтетических процессов.

4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Расстройства обмена белков, возникающие при самых различных заболеваниях, патологических состояниях и процессах, отличаются большим разнообразием и биологической значимостью.

Известно, что белки занимают ведущее положение в организме,

так как они составляют основу структурных, транспортных и функциональных единиц клеток и межклеточного вещества. Белки, в отличие от липидов и углеводов, не депонируются в организме. В этой связи, используемые для обеспечения жизнедеятельности организма белки в результате их распада должны постоянно пополняться из внешней среды за счет соответствующих субстратов, из которых происходит синтез специфичных для организма простых и сложных белковых веществ и соединений. Вместо ежедневно теряемых приблизительно 100 г белков в организме должно синтезироваться такое же их количество.

В связи с тем, что все белки содержат атомы азота, о состоянии белкового обмена обычно судят по такому результирующему показателю как *азотистый баланс*.

Для здорового человека в условиях физического и психического покоя характерно *азотистое равновесие* (т.е. такое состояние, когда количество азотистых веществ, выводимых из организма, равно количеству азотистых веществ, потребляемых им с пищей).

При активации анаболических процессов (или превалировании их над катаболическими) наблюдают накопление азота в организме, т.е. *положительный азотистый баланс*. Это возможно как при физиологических состояниях (при беременности, в период роста) или введении анаболических препаратов, так и при некоторых видах патологии (избыточном синтезе андрогенов, минералокортикоидов, инсулина, гормона роста, активизации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и др.).

При активации катаболических процессов (или превалировании их над анаболическими процессами) отмечают снижение количества азота в организме, т.е. *отрицательный азотистый баланс*. Такое возможно при сильном стрессе, интоксикациях, инфекциях, травмах, генерализованном возбуждении соматического или симпатического отдела нервной системы, активации симпатoadреналовой системы (САС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной железы при полном или частичном голодании, общем охлаждении и перегревании организма.

4.1. Нарушение основных этапов обмена белков

Нарушения белкового обмена возникают вследствие раздельного или сочетанного расстройства всех основных его этапов (связанных с

основными этапами пищеварения).

- Снижение поступления с пищей как общего количества белков, так и (особенно) незаменимых аминокислот.

- Расстройство механического размельчения белковых пищевых продуктов в ротовой полости (с участием зубов, жевательных мышц, слюны).

- Нарушение формирования полноценного пищевого комка и его глотания (с участием поперечно-полосатых мышц языка, жевательных мышц, мышц глотки, верхнего отдела пищевода и гладких мышц средних и нижних отделов пищевода).

- Расстройство расщепления белков до полипептидов и олигопептидов в желудке (с участием пепсинов и соляной кислоты), тонкой кишке (с участием трипсинов поджелудочного и кишечного соков и бикарбонатов желчи, поджелудочного и кишечного соков) и толстой кишке (с участием микроорганизмов-сапрофитов).

- Нарушение всасывания продуктов распада белков (в основном аминокислот) в верхних отделах тонкой кишки в результате угнетения транспортных систем микроворсинок, снижения процессов фосфорилирования в слизистой оболочке тонкой кишки, развития воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке кишок, уменьшения поступления белков с пищей (при голодании), торможения процесса переваривания белков в желудочно-кишечном тракте, усиления перистальтики и ускорения эвакуации пищи из желудка и кишок.

- Расстройство транспорта продуктов распада белков (главным образом аминокислот).

- Нарушение промежуточного обмена в слизистой оболочке кишок и разных клеточно-тканевых структурах организма. Наряду с увеличением количества недоокисленных метаболитов, это приводит к изменению содержания различных аминокислот в результате расстройства следующих процессов:

- *трансаминирование аминокислот*: образуются новые аминокислоты из-за нарушения обратимого переноса аминогруппы на α-кетокислоту без промежуточного образования свободного аммиака; это происходит вследствие дефицита пиридоксина (витамина В₆), снижения активности трансаминаз, влияния кортикостероидов (в основном глюкокортикоидов) и тиреоидных гормонов (трийодтиронина и тироксина);

- *окислительное дезаминирование аминокислот* (процесс разрушения использованных аминокислот путем отнятия аминогруппы); происходит вследствие дефицита пиридоксина, рибофлавина (витамина В₂) или никотиновой кислоты (витамина РР), а также при гипоксии и пищевом голодании;
- *декарбоксилирование аминокислот* (процесс образования СО₂ и биогенных аминов, в частности нарушение образования гистамина из гистидина, серотонина из 5-окситриптамина); отмечают при генетических дефектах, приводящих к недостаточности декарбоксилаз, гиповитаминозе В₆; активизация декарбоксилирования происходит при гипоксии.

- Нарушение синтеза белков в организме вследствие уменьшения количества и нарушения качественного состава аминокислот при расстройствах синтеза и активности различных ферментов, нарушениях иннервации и гормональной регуляции (уменьшении образования и действия СТГ и половых гормонов, увеличении образования и активности глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов и т.д.).

- Нарушение конечного этапа белкового обмена, т.е. расстройство образования конечных азотсодержащих веществ (NH₃, NH₄, мочевины, мочевой кислоты, глутамина, креатина, креатинина, индикана), а также веществ, не содержащих азота (СО₂ и Н₂О).

О нарушениях конечного этапа белкового обмена обычно судят по усредненному показателю – *концентрации остаточного азота в крови*, содержание которого в норме составляет 0,2-0,4 г/л. *Остаточный (небелковый) азот на 50 % состоит из азота мочевины и на 50 % – из немочевинной части азота*, так называемого резидуального азота (он на 25 % состоит из азота аминокислот и на 25 % – из других азотистых продуктов).

Увеличение остаточного азота в крови (гиперазотемия) может происходить как за счет возрастания количества резидуального (немочевинного) азота (отмечают при некоторых видах патологии, особенно при печеночной недостаточности), так и за счет мочевинового азота (обнаруживают при нарушении выделительной функции почек). *Гиперазотемия* часто возникает при гипоксии, травмах, интоксикациях, инфекциях.

В условиях патологии возможно увеличение содержания в крови токсичного аммиака (NH₃), что может произойти в результате: 1) снижения мочевыделительной функции почек и мочевыводящих путей; 2) уменьшения NH₄-образовательной и мочевинообразова-

тельной функций и печени, и почек; 3) угнетения глутаминообразовательной функции различных органов.

4.2. Нарушение обмена нуклеопротеидов

Обусловлено развитием расстройств конечного этапа метаболизма белков, главным образом пуриновых азотистых оснований, приводящих к повышению образования, отложения в тканях и выделения из организма мочевой кислоты. Одновременно это сопровождается значительным увеличением ее содержания в крови (гиперурикемией) и отложением солей мочевой кислоты в виде кристаллов в тканях, главным образом в сухожильных влагалищах, хрящах, различных суставах (особенно кистей рук), что приводит к развитию хронического пролиферативного воспаления и нозологического заболевания, именуемого *подагрой*. Данное заболевание характеризуется также увеличением выделения с мочой кристаллов уратов (уратных камней), т.е. уратурией. При подагре отмечен положительный лечебный эффект от применения препаратов лития, уменьшающих образование кристаллов и камней. Расстройства обмена нуклеопротеидов, сопровождающиеся увеличением образования и отложением уратных кристаллов, отмечают и при других заболеваниях (атеросклерозе, ожогах, крупозной пневмонии, лейкозах).

Следует отметить, что и у здоровых лиц, особенно пожилого возраста, избыточно потребляющих мясо, пиво, орехи (содержащие пурины), также возможна гиперурикемия.

4.3. Нарушение общего количества и фракций белков в крови

Нарушения общего количества белков в крови и ее белкового состава могут проявляться гипо-, гипер- и диспротеинемией.

Гиперпротеинемия сопровождается повышением содержания белков в плазме крови (более 85 г/л). Она может быть *абсолютной* (при миеломной болезни, хронических инфекциях, сопровождающихся гипергаммаглобулинемией, а также при различных лимфопролиферативных состояниях) и *относительной* (при сгущении крови, обезвоживании организма).

Гипопротеинемия характеризуется снижением содержания белков в плазме крови (ниже 65 г/л). Возникает как при снижении поступления в организм, так и при уменьшении синтеза в нем белков (аль-

буминов и глобулинов), а также при их чрезмерном выделении с мочой – *гиперпротеинурии* из-за повреждения почек (нарушение процессов фильтрации и реабсорбции) и мочевыводительных путей, либо при кровопотерях, геморрагиях, массивной экссудации и транссудации.

Диспротеинемия сопровождается изменением соотношения различных фракций белков, как без изменения, так и с изменением содержания общего количества белков, например увеличение или снижение альбумин/глобулинового коэффициента (А/Г-коэффициента), в норме составляющего (1,2-1,8) : 1. В условиях патологии наиболее часто развивается снижение А/Г-коэффициента как за счет уменьшения альбуминемии, так и за счет увеличения глобулинемии.

Гиперальбуминемия – редко встречающаяся в клинике форма патологии. Она характеризуется повышением онкотического давления крови, ОЦК, способности плазмы переносить различные неорганические и органические вещества и соединения.

Увеличение количества α_1 - и α_2 -глобулинов отмечают при многих острых инфекционных и деструктивно-некротических заболеваниях, остром ревматизме, нефрозах, различных злокачественных опухолях, особенно при карциноме, и т.д.

Повышение количества β -глобулинов в крови возникает при гепатитах, β -миеломе, нефрозах и др.

Возрастание содержания γ -глобулинов в крови обнаруживают при различных хронических воспалительных заболеваниях, циррозах печени, γ -миеломе и т.д. Гаммаглобулинемии бывают: физиологическими и патологическими, врожденными и приобретенными, количественными и качественными.

В процессе онтогенеза могут развиваться не только гипергаммаглобулинемия, но и гипогаммаглобулинемия, и дисгаммаглобулинемия, и агаммаглобулинемия, а также появляться физиологически инертные иммуноглобулины или парапротеины (образуемые патологическим клоном иммунокомпетентных клеток, например при миеломной болезни).

Снижение содержания в крови альбуминов возникает при многих заболеваниях и патологических процессах, в частности при алиментарном голодании (главным образом белковом голодании), обширных воспалительных процессах, ожогах, тяжелых и длительно протекающих инфекционных заболеваниях, нефрозах, циррозах печени и т.д.

При гипоальбуминемии нередко отмечают снижение онкотического давления крови, лабильного аминокислотного фонда организма, транспортной способности плазмы переносить различные катионы, анионы, соли, билирубин, жирные кислоты, гормоны, лекарственные вещества, ФАВ и различные комплексные соединения.

Гипо- α_1 -глобулинемия характеризуется уменьшением, а гипер- α_1 -глобулинемия – увеличением способности плазмы переносить α_1 -липопротеиды, α_1 -гликопротеиды, транскортин (α_1 -глобулин, связывающий кортикостероидные гормоны) и др.

Гипо- α_2 -глобулинемия сопровождается снижением, а гипер- α_2 -глобулинемия – повышением способности плазмы транспортировать α_2 -липопротеиды, гаптоглобин (α_2 -гликопротеид, способный связываться с гемоглобином, особенно при гемолизе, с образованием соединения, обладающего пероксидазной активностью), церулоплазмин (Cu^{2+} -содержащий окислительный фермент), а также связываться с гемом гемоглобина, содержащим Fe^{2+} и др.

При дефиците β -глобулинов в крови выявляют уменьшение, а при их избытке – увеличение содержания в плазме β -липопротеидов, трансферрина (белка, транспортирующего железо в организме) и др.

Гипогаммаглобулинемия развивается за счет снижения содержания одного или нескольких иммуноглобулинов (главным образом Ig G, Ig M или Ig A). Это сопровождается угнетением как системного, так и локального иммунитета, в частности уменьшением синтеза антител против вирусных и бактериальных токсинов, а также антител против некоторых видов микроорганизмов.

Нередко при дефиците белка в плазме крови и нарушении в ней соотношения белковых фракций (альбуминов α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, γ -глобулинов) в организме возникают множественные порочные круги, способствующие усилению гипо- и диспротеинемии, а также развитию анемии, снижению количества и активности различных (структурных, транспортных и / или ферментных) белков, в том числе переваривающей, моторной, всасывательной, экскреторной и инкреторной активности слизистой пищеварительного тракта, еще больше нарушающей белковый обмен.

5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Углеводы – главный легко и быстро утилизируемый источник энергии в организме. Благодаря взаимосвязанным аэробному и гли-

колитическому путем расщепления углеводы быстро дают большой прирост энергии, расходуемой на самые разнообразные метаболические, структурные и физиологические процессы. Особую роль углеводы играют в энергетике ЦНС, использующей около 70 % отдаваемой печенью глюкозы.

Однако запасы углеводов в организме невелики. Так, в печени человека массой 70 кг обычно содержится 50-100 г гликогена (что составляет 200-400 ккал), в мышцах – около 300-500 г гликогена (что составляет 1200-2000 ккал). Отсюда понятно, почему организм нуждается в постоянном поступлении углеводов с пищей или образованию их из глюкогенных аминокислот (аланина, аспарагиновой и глутаминовой) и из липидов (глицерина).

Углеводы необходимы для образования не только макроэргов, но и пентозофосфата и далее рибонуклеотидов, инозиннуклеотидов (участвующих в мышечных сокращениях), коферментов НАД и НАДФ (никотинамидадениннуклеотидов), играющих большую роль в переносе ионов водорода, а значит в окислительных процессах (прежде всего в окислительном фосфорилировании, цикле Кребса).

Образующийся в процессе пентозного цикла НАДФ-Н₂ обеспечивает процессы синтеза, например образование высших жирных кислот из ацетилкоэнзима А, т.е. процессы липогенеза. Пентозный путь обмена углеводов вне митохондрий крайне важен для синтеза гормонов в эндокринных железах, процессов липолиза в жировой ткани («липиды сгорают в пламени углеводов»). Известно, что превращение глюкозы в пентозном цикле осуществляется окислительным, а не гликолитическим путем.

Глюкоза также крайне важна для синтеза гликогена во многих органах и тканях, но главным образом – в печени, скелетных мышцах, сердце и головном мозге.

Углеводы в составе мукополисахаридов играют важную роль в структурной организации клеточных мембран и образовании различных ФАВ, например гепарина, а через него участвуют в регуляции антисвертывающей системы крови. Кроме того, гепарин активизирует липопротеиновую липазу.

Глюкоза необходима для синтеза глюкуроидов в печени (обеспечивающей процессы детоксикации), в соединительной ткани (обеспечивающей прочность и непроницаемость стенок сосудов и различных органов) и так далее.

Из сказанного ясно, что углеводы (как мономеры, так и полимеры) играют важную роль во многих жизненных процессах организма.

5.1. Нарушение основных этапов обмена углеводов

Избыточное или недостаточное поступление углеводов растительного и животного происхождения в организм.

Недостаточное механическое измельчение пищи, содержащей углеводы (главным образом в ротовой полости), и химическое расщепление углеводов (в основном с участием мальтазы и амилазы) в различных отделах пищеварительного тракта (с участием слюны, соков поджелудочной железы и тонкой кишки).

Нарушение всасывания моно- и димеров в ротовой полости, но главным образом в тонкой кишке в результате угнетения процесса фосфорилирования моносахаридов (из-за действия различных ядов и расстройств микроциркуляции в ворсинках слизистой оболочки кишечника) либо активизации перистальтики кишок (из-за развития воспалительных, дистрофических и опухолевых процессов в стенке пищеварительного тракта).

Расстройство элиминации (выведения) моно- и дисахаридов из слизистой оболочки кишок (в результате угнетения процесса дефосфорилирования с участием фосфатазы) в тканевую жидкость, кровь и лимфу.

Нарушения транспорта углеводов (как в свободном, так и в связанном с белками состоянии) по внутренним средам организма.

Ослабление либо повышение утилизации углеводов разнообразными клеточно-тканевыми структурами организма.

Снижение или увеличение синтеза гликогена (т.е. гликогенеза) и других углеводных полимеров (гликолипидов, гликопротеидов), возникающее в разных тканях соответственно из-за угнетения или активизации гексокиназы, обеспечивающей процесс фосфорилирования глюкозы.

В результате угнетения процесса гликогенеза снижается содержание гликогена в тканях и органах, особенно в печени (из-за гипоксии, инфицирования, интоксикации, травматических повреждений, интенсивной мышечной работы, значительного возбуждения ЦНС).

В результате активизации процесса гликогенеза возрастают синтез и содержание гликогена в тканях, особенно в печени, иногда до развития дистрофического процесса (гликогеноза), чаще выявляемого

на фоне прогрессирующего торможения процесса расщепления гликогена из-за угнетения фермента фосфоорилазы.

При гипо- и авитаминозах, недостаточности коры надпочечников, гипертиреозе и других формах патологии гликоген перестает выполнять функцию энергетического материала, так как он не расходуется на обеспечение различных метаболических и физиологических процессов.

Обычно нарушения процесса гликогенеза сочетаются с расстройствами процессов гликогенеза и гликогенолиза.

Уменьшение либо повышение синтеза сахаров из несахаров (глюкогенных аминокислот и жирных кислот) в результате расстройств процесса глюконеогенеза, регулируемого в основном глюкокортикоидами, а также глюкагоном и СТГ.

Нарушение ресинтеза глюкозы из образующихся и накапливающихся молочной и пировиноградной кислот, особенно в мышцах.

Расстройство распада гликогена (гликогенолиза) в тканях. Активизация процесса распада гликогена (гликогенолиза) происходит вследствие изменения температуры окружающей среды, боли, чрезмерной мышечной работы, гипоксии, возбуждения нервной системы (особенно симпатического отдела), активизации симпатoadренальной системы, повышения синтеза адреналина, норадреналина, глюкагона, гормона роста, тиреоидных гормонов, реализующих свое действие через активизацию фосфоорилазы. Угнетение процесса распада гликогена выявляют при гликогенозах, при активизации фермента гексокиназы и т.д.

Нарушение промежуточного (интермедиарного) обмена моно- и дисахаридов (обычно сопровождающееся накоплением лактата, пирувата, а также увеличением коэффициента лактат/пируват в крови и тканях организма) наблюдают при различных видах гипоксии, болезнях печени (гепатитах, гепатозах), гиповитаминозах (особенно витаминов группы В), болезнях и патологических процессах, сопровождающихся увеличением содержания и действия глюкагона, глюкокортикоидов, гормона роста и уменьшением образования и биологической активности инсулина.

Расстройство конечного этапа распада углеводов до CO_2 и H_2O . В результате снижения распада углеводов уменьшается содержание CO_2 и увеличивается количество недоокисленных продуктов (лактата, пирувата). В результате активизации распада углеводов увеличивается количество CO_2 и уменьшается содержание недоокисленных мета-

болитов.

Нарушение (чаще увеличение) выделения углеводов (в основном глюкозы) из организма с биологическими жидкостями (особенно мочой) из-за расстройств процесса фильтрации и реабсорбции углеводов в проксимальных извитых канальцах почек.

Важно отметить, что при расстройствах углеводного обмена получение энергии обеспечивается за счет мобилизации жира (основного энергетического депо) и даже белков (ценнейшего пластического материала). Расщепление липидов требует использования большого количества кислорода. В условиях гипоксии и дефицита углеводов (особенно гликогена) нарушается не только углеводный, но и жировой обмен, что сопровождается накоплением недоокисленных продуктов, развитием кетоза и интоксикацией. Использование же белков в качестве источника энергии нежелательно для организма, так как это еще в большей степени приводит к усилению многообразных метаболических, структурных и функциональных нарушений.

5.2. Основные формы нарушения углеводного обмена

Различные по происхождению, характеру и интенсивности расстройства углеводного обмена, как правило, сопровождаются изменением жизненно важного динамического показателя – содержания глюкозы в крови (в норме составляющей 4,0-6,0 ммоль/л). Величина этого гомеостатического показателя может либо уменьшаться – развивается гипогликемия, либо увеличиваться – развивается гипергликемия.

5.2.1. Гипогликемия

Гипогликемия – уменьшение содержания углеводов (главным образом глюкозы) в плазме крови ниже нормального, сопровождающееся появлением характерных клинических симптомов. Последние обусловлены не только количеством глюкозы в крови, но и степенью и скоростью ее снижения в сравнении с нормальным для конкретного человека уровнем гликемии. Среди наиболее важных патогенетических факторов, обуславливающих клинические симптомы гипогликемии, считают нейрогипогликемию и активизацию симпатoadренальной системы (САС).

Нейрогипогликемия приводит к появлению головной боли, быстрой утомляемости, ощущения голода, снижению и помрачению сознания, развитию галлюцинаций, общего возбуждения, дрожания, судорог, комы.

Активизация САС обуславливает усиление сердцебиения (частоты и силы сердечных сокращений), появление артериальной гипертензии, расширение зрачков, угнетение секреции пищеварительных соков, спазм периферических сосудов (особенно, кожи), потоотделение, дрожь.

Гипогликемию классифицируют по следующим критериям: 1) по происхождению – наследственная и приобретенная (внутриутробно или постнатально); 2) по клиническому течению – острая и хроническая; 3) по степени компенсации – компенсированная и некомпенсированная; 4) по степени тяжести – легкая, средняя и тяжелая; 5) по обратимости – обратимая и необратимая; 6) по механизму развития – нервная, эндокринная, печеночная, субстратная, индуцированная; 7) в зависимости от приема пищи – натощак и после еды.

Ведущими патогенетическими факторами гипогликемии являются:

- *угнетение симпатoadреналовой системы* (сопровождается снижением процессов гликогенолиза и гликонеогенеза);
- *уменьшение количества и активности различных контринсулярных гормонов:* глюкокортикоидов и АКТГ (вызывающих активацию гликогенолиза, гликонеогенеза), СТГ (обеспечивающего усиление гликогенолиза, гликонеогенеза и активности инсулиназы), ТТГ и тиреоидных гормонов (усиливающих процессы гликогенолиза, гликонеогенеза и утилизации глюкозы), глюкагона (активирующего гликогенолиз), адреналина и норадреналина (стимулирующих гликогенолиз и гликонеогенез);
- *увеличение содержания и биологической активности инсулина* (активизирующего процессы гликогенолиза и утилизации глюкозы тканями);
- *активизация гликогенолиза в печени и других органах*, особенно сопровождающаяся развитием и прогрессированием дистрофических процессов в печени (гликогеноза) и других органах, а также на фоне угнетения процессов гликонеогенеза в печени и застойных изменений в ней (например, при правожелудочковой сердечной недостаточности);

- *недостаточный прием углеводов с пищей* (особенно при голодании или длительных перерывах в приеме пищи);
- *угнетение всасывания углеводов в пищеварительном тракте;*
- *усиление утилизации углеводов тканями* (особенно при длительной и интенсивной мышечной и умственной работе), приводящее к резкому повышению использования глюкозы на метаболические, структурные и физиологические процессы. В результате активизации распада углеводов увеличивается количество CO_2 и уменьшается содержание недоокисленных метаболитов;
- *чрезмерное выведение углеводов из организма* (в основном с мочой при недостаточности процессов их реабсорбции в канальцах почек).

Таким образом, в основе развития гипогликемии лежит нарушение баланса между сниженным поступлением углеводов в организм и увеличенным либо использованием их тканями, и / или выведением их из организма.

Патогенез развивающихся в организме разнообразных нарушений функций и метаболических процессов по мере усиления гипогликемии определяется, *во-первых*, энергетическим голоданием ЦНС, особенно головного мозга, *во-вторых*, компенсаторной активизацией симпато-адреналовой системы.

Следует отметить, что при уменьшении содержания глюкозы в крови ниже критического уровня (2,8 ммоль/л) развиваются и усиливаются субъективные и объективные нарушения состояния организма, характерные для прекомы. При этом появляются и нарастают общая слабость, быстрая утомляемость при выполнении минимальной мышечной и умственной нагрузки, беспокойство, состояние тревоги, потливость, дрожь, тахикардия, снижение артериального давления, расширение зрачков. В последующем, в зависимости от вовлечения тех или иных структур ЦНС, испытывающих недостаток как глюкозы, так и кислорода на фоне прогрессирующей общей слабости, адинамии и других отмеченных выше нарушений появляются и усиливаются галлюцинации, сонливость, спутанность сознания, некоординированные мышечные сокращения, а также нарастание артериальной гипотензии и мидриаза. *Прекома далее переходит в гипогликемическую кому, которая характеризуется глубоким генерализованным торможением ЦНС, произвольным мочеиспусканием и дефекацией, афазией, амнезией, развитием сначала клонических, потом тонических судорог, потерей сознания, резким снижением, а затем и*

отсутствием рефлексов (болевых, тактильных и роговичных).

5.2.2. Гипергликемия

Гипергликемия – увеличение содержания углеводов (главным образом глюкозы) в плазме крови выше нормального (более 6 ммоль/л), сопровождающееся появлением характерных клинических симптомов.

Характер и интенсивность выраженности последних зависит не только от общего содержания глюкозы в крови, но и от скорости ее повышения по сравнению с исходным уровнем. Содержание глюкозы в крови – достоверный показатель состояния углеводного обмена, определяемого функционированием центральных (нервно-эндокринных) и периферических (клеточно-тканевых) механизмов его регуляции. Всякое существенное и длительное отклонение от нормальных величин свидетельствует о значительном сдвиге в деятельности различных звеньев этих механизмов.

Рабочие (исполнительные) механизмы гипергликемии: 1) избыточное, в сравнении с потребностями организма, поступление сахара с пищей и сладкими напитками; это так называемая алиментарная гипергликемия, она может быть временной (преходящей) и постоянной (особенно при булимии); 2) усиление процесса гликогенолиза (распада гликогена), главным образом в печени и скелетных мышцах; 3) торможение процесса образования и отложения гликогена (угнетение процесса гликогенеза); 4) активирование процесса глюконеогенеза (образования сахаров из нес сахаров, в частности из липидов и глюкостеногенных аминокислот); 5) снижение использования (утилизации) сахаров тканями; 6) угнетение процессов расщепления глюкозы (гликолиза), осуществляемых как аэробным, так и анаэробным путем; 7) ослабление процесса выведения углеводов из организма (вследствие активизации процесса их реабсорбции в канальцах почек, а также в результате снижения проницаемости фильтрующей мембраны клубочков почек).

Регуляторные механизмы гипергликемии: 1) возбуждение ЦНС, в основном симпатических центров автономной нервной системы; 2) превалирование активности симпатической нервной системы над парасимпатической; 3) активизация симпатoadренальной системы при травмах, интоксикациях, стрессе; 4) повышенный синтез и / или биологическая активность контринсулярных гормонов (АКТГ, глю-

кортикоидов, катехоламинов, ТГГ, тироксина, глюкагона, СТГ), отмечаемый при разной патологии, в частности при болезни и синдроме Иценко–Кушинга, опухолях мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомах), тиреотоксикозе, базедовой болезни, гиперплазии α -клеток островков Лангерганса, акромегалии и т.д. 5) пониженный синтез и / или биологическая активность инсулина при инсулиновой недостаточности как панкреатического, так и внепанкреатического происхождения (при этом гипергликемия бывает более выраженной и стойкой).

Причины панкреатической инсулиновой недостаточности:

1) разрушение поджелудочной железы опухолью, травматическим, туберкулезным, сифилитическим процессами, кровоизлияниями в железу; 2) аутоиммунное повреждение поджелудочной железы; 3) местная гипоксия β -клеток островков Лангерганса вследствие спазма и / или атеросклеротических изменений артериальных сосудов железы, приводящих не только к снижению синтеза инсулина, но и к изменению его химической структуры; 4) функциональное перенапряжение и истощение инсулярного аппарата железы вследствие длительной его гиперактивизации (при злоупотреблении углеводной пищи в течение длительного периода жизни, особенно у тучных людей); 5) дефекты гликорцепторов в железе; 6) наследственная неполноценность инсулярного аппарата, сопровождающаяся снижением синтеза инсулина и др.

Причины внепанкреатической инсулиновой недостаточности:

1) стойкое повышение в печени синтеза и активности инсулиназы, разрушающей инсулин (приводящее к развитию печеночного диабета); 2) усиление расщепления инсулина протеолитическими ферментами, что отмечают при хронических воспалительно-деструктивных процессах в организме; 3) усиление связывания инсулина белками (сопровождающееся снижением его биологической активности); 4) активизация образования аутоантител против инсулина (в результате чего уменьшается как количество, так и активность циркулирующего в крови гормона); 5) избыточное образование и повышение биологической активности контринсулярных гормонов, особенно глюкостероидов (обуславливающих развитие стероидного диабета); 6) стойкие гипо- и авитаминозы В и С, нарушающие (уменьшающие) образование гликогена, потребление тканями глюкозы и переход углеводов в жиры.

Следует подчеркнуть, что при различных видах патологии, как и при некоторых физиологических состояниях, гипергликемия развивается только в том случае, когда образование сахара превалирует над потреблением его тканями и выведением его из организма.

Последствия гипергликемии в условиях патологии крайне разнообразны. Доказано, что гипергликемия ухудшает (тормозит) процессы распада углеводов и использование их органами и тканями (сердцем, мозгом, печенью, мышцами), в частности для синтеза белков и липидов (жирных кислот), а также уменьшает процессы депонирования гликогена. Стойкая гипергликемия может приводить даже к истощению инсулярного аппарата. Она сопровождается имбибицией сахаром стенок сосудов, увеличением образования гликозилированного гемоглобина (уменьшающего образование оксигемоглобина, а значит приводящего к развитию анемии и гипоксии), активизирует процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, повышает осмотическое давление крови, способствует активизации развития атеросклероза, амилоидоза, затрудняет передачу возбуждения в синапсах симпатических узлов.

Стойкая гипергликемия – показатель развивающегося сахарного диабета – хронического заболевания, сопровождающегося нарушением регуляции не только углеводного, но и других видов обмена и характеризующегося динамическими расстройствами многообразных функций организма.

По патогенезу и клиническому течению различают два типа сахарного диабета.

Инсулинозависимый диабет типа 1 (генетическая предрасположенность у которого связана с HLA комплексом, дебют данного заболевания обычно происходит в молодом возрасте). Сахарный диабет типа 1 возникает в результате повреждения инсулярного аппарата разнообразными патогенными факторами или вследствие аутоиммунной агрессии. Патогенетическая терапия заключается во введении экзогенного инсулина.

Инсулинорезистентный диабет типа 2 (отличается наследственной предрасположенностью, которая не связана с HLA комплексом, встречается в зрелом и пожилом возрасте). Сахарный диабет типа 2 развивается вследствие снижения количества и чувствительности рецепторов тканей и органов к инсулину. Картина заболевания обусловлена избыточным потреблением углеводов и ожирением. Патогенетическая терапия состоит в назначении диетотерапии и сахаро-

понижающих фармакологических препаратов. Различия диабета 1 и 2 типа приведены в табл. 6.

Таблица 6

Основные различия диабета 1 и 2 типов

Показатели	Сравнительная характеристика	
	<i>инсулинозависимого сахарного диабета (тип 1)</i>	<i>инсулинонезависимого сахарного диабета (тип 2)</i>
Возраст дебюта заболевания	Менее 30 лет	Более 40 лет
Скорость развития	Быстро или постепенно	Внезапно
Роль сезонных колебаний	Есть	Нет
Дефицит инсулина	Абсолютный	Относительный
Антипанкреатический гуморальный иммунитет отмечается	В 60-85 % случаев	В 5 % случаев
Связь с другими эндокринопатиями	Часто	Редко
Конкордантность у идентичных близнецов	Менее 50 %	Практически полная
Связь с антигенами системы HLA	Есть	Нет

Патофизиологические механизмы нарушения метаболических процессов при сахарном диабете обусловлены гормональным дисбалансом в регуляции анаболических (ассимиляторных) и катаболических (диссимиляторных) влияний инсулина и контринсулярных гормонов, приводящим к развитию стойкой гипергликемии, определяемой натошак.

Ведущие патогенетические факторы гипергликемии: 1) снижение поступления глюкозы в клетки; 2) уменьшение в них ассимиляторных процессов (в частности, ослабление образования гликогена) или усиление катаболических процессов (гликогенолиза); 3) активи-

зация процесса глюконеогенеза, несмотря на повышенную глюкозурию.

Прогрессирующий сахарный диабет приводит к развитию сначала прекомы, а затем и диабетической комы. Последняя может быть гиперкетонемической и гиперосмолярной. Для первого вида клиническая картина обусловлена развитием метаболического ацидоза, для второго – развитием гиперосмолярности внеклеточного пространства и дегидратации клеточного сектора.

В патогенезе гиперкетонемической комы основное значение имеют кетоацидоз, кетонурия, выраженная потеря клетками ионов натрия и калия, а также обезвоживание организма и активизация протеолиза клеточно-тканевых структур.

В патогенезе гиперосмолярной комы основную роль играет потеря воды в результате глюкозурии. Это приводит к повышению осмотической концентрации плазмы и интерстициального сектора, развитию гиповолемии, дегидратации клеток, особенно нервных, а также микротромбозов и тромбоемболий сосудов как большого, так и малого кругов кровообращения. Гиперосмолярная кома, несмотря на лечение, заканчивается в 50 % случаев летальным исходом.

Любой вид диабета сопровождается значительным снижением неспецифического и специфического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета как к патогенным, так и к сапрофитным микроорганизмам. В результате этого отмечают активизацию инфекционных процессов и заболеваний, нередко заканчивающихся инвалидизацией или гибелью больных.

5.2.3. Принципы лечения гипергликемии, сахарного диабета и гипергликемической комы

Этиотропный принцип терапии направлен на быструю и эффективную ликвидацию или ослабление причинных факторов и неблагоприятных условий, способствующих возникновению и развитию гипергликемического состояния организма.

Патогенетический принцип терапии направлен на разрыв или снижение основного, ведущих и второстепенных звеньев патогенеза гипергликемических состояний и гипергликемической комы. Их лечение должно быть своевременным, обязательно комплексным и включать, во-первых, специфическую диету, во-вторых, адекватные физические упражнения, в-третьих, сахаропонижающую терапию.

Диетотерапия основана на следующих принципах: 1) многоразовое питание (5-6-разовое); 2) использование физиологического состава белков, липидов, углеводов; 3) исключение рафинированных легкоусваиваемых углеводов; 4) включение в пищу медленно всасывающихся углеводов (например, отруби, черный хлеб, гречневая, овсяная и перловая каши, овощи, ягоды); 5) ограничение животных жиров и увеличение приема растительных жиров, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты и липотропные продукты (например, творог, соя, морская рыба); 6) обязательное ежедневное употребление грубоволокнистой пищи, содержащей до 20 г/сут клетчатки (целлюлозы, пектинов и др.).

Физические упражнения в виде лечебной дозированной физкультуры назначают в соответствии с возрастом, тренированностью, состоянием сердечно-сосудистой, дыхательной, детоксицирующей систем, степенью компенсации и вида сахарного диабета.

Сахаропонижающая терапия должна включать препараты инсулина (различные по строению, лекарственной форме, длительности действия); таблетированные сульфаниламидные препараты (САП, производные сульфонилмочевины), а также бигуаниды (производные гуанида) и другие; фитосредства (черника, брусника, земляника, стручки фасоли, листья грецкого ореха, отвар овса с шелухой и др.). Эти средства используют для лечения не только инсулинзависимого (ИЗСД), но и инсулиннезависимого (ИНЗСД) сахарного диабета. Причем для лечения ИЗСД назначают препараты инсулина, САП и фитосредства, а для лечения ИНЗСД – бигуаниды, а также САП и фитосредства.

Саногенетический принцип терапии направлен на активизацию защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов в целях восстановления нарушений углеводного и других видов обмена веществ, а также на восстановление нарушенных регенеративно-репаративных процессов.

Симптоматический принцип терапии ориентирован на ликвидацию или ослабление симптомов, ухудшающих как объективное состояние больных, так и субъективные неблагоприятные ощущения, обусловленные развитием вторичных инфекций, иммунодефицитов, расстройств зрения, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и других систем, а также различных видов головных болей и др.

При проведении успешной комплексной терапии ИЗСД, ИНЗСД, гипергликемической комы происходит отчетливое *ослабление* кетоа-

цидоза, расстройств водно-электролитного обмена, *улучшение* кислотно-основного состояния, углеводного, липидного и белкового обмена, а также *замедление* или *прекращение* развития ангиопатий, ретинопатий, нефропатий, нейро- и энцефалопатий.

6. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Среди расстройств обмена веществ у населения Земного шара, особенно экономически развитых стран, более частыми и выраженными расстройствами являются *нарушения липидного обмена*. Они проявляются главным образом в виде *общего и локального ожирения, гипер- и дислиппротеидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза* (патогенетической основы различных форм ишемической болезни сердца, мозга, почек и других органов, гипертонической и других болезней), *липидозов*, а также в виде *гипохолестеринемии, гиполиппротеидемии, истощения, вплоть до кахексии, организма* и др.

Нарушения липидного обмена складываются из многообразных расстройств как *простых липидов* (триглицеридов, или нейтральных жиров, – ТГ, неэстерифицированных жирных кислот – НЭЖК, глицеридов, липоспиртов, неэстерифицированного холестерина – НЭХ, эфиров холестерина – ЭХ), так и *сложных липидов* (липопротеидов – ЛП, гликолипидов, фосфолипидов – ФЛ), либо одновременно и тех, и других. Так, при патологии гидролиза простых липидов нарушается образование НЭЖК и спиртов, а сложных – как НЭЖК и спиртов, так и азотистых оснований, углеводов и фосфорных кислот. При патологии синтетических процессов может изменяться не только количество, но и соотношение простых и сложных как нормальных, так и аномальных липидов.

Особенности нарушений метаболизма липидов зависят от их химического строения, физико-химических свойств, а также нарушений метаболических процессов, морфологии и функционирования различных уровней организации организма.

В частности, при патологии обмена липидов могут одновременно или раздельно страдать следующие основные их функции: защитная (механическая, амортизирующая, теплоизолирующая, электроизолирующая), резервно-энергетическая, мембранообразующая, рецепторно-посредниковая, регуляторно-сигнальная.

Резервно-энергетическую функцию липидов обеспечивают в основном ТГ и НЭЖК (в целом составляющие 15-20 % массы тела у мужчин, 20-25 % – у женщин), депонированные в подкожной жировой клетчатке, сальниках брюшной полости, около и внутри органов и способные длительно обеспечивать организм энергией, равной 90 000-140 000 ккал. Следует отметить, что энергетическая емкость ТГ в организме примерно в 100 раз больше, чем гликогена.

Мембранообразующую функцию липидов определяют преимущественно фосфолипиды (глицеро- и сфингофосфолипиды, высшие жирные кислоты) и их соединения с холестерином и мембранными белками. Биомембраны определяют особенности строения и функций клеток, их компартментов (отсеков) и субклеточных структур, формируя функционально активные барьеры с окружающими их средами, в том числе проницаемость для различных нутриентов, ФАВ и метаболитов, а также характер и интенсивность метаболических процессов.

Рецепторно-посредническую функцию липидов осуществляют в основном цереброзиды, ганглиозиды и их соединения с белками. Вместе с белками липиды включаются в рецепторные образования, затем при контакте с медиаторами, комедиаторами, гормонами и другими ФАВ активизируются и способствуют образованию внутриклеточных посредников (цАМФ, цГМФ, Ca^{+2} и др.).

Регуляторно-сигнальная функция липидов реализуется с участием инозитфосфатидов, простагландинов, интерлейкинов, стероидных гормонов, осуществляющих многообразные биохимические и физиологические процессы в организме.

Расстройства обмена липидов, занимающие важное место в различной патологии *бывают следующих видов*: 1) наследственные или приобретенные, 2) обратимые или необратимые, 3) отдельные или сочетанные, 4) количественные и / или качественные.

6.2. Нарушения основных этапов обмена липидов

Расстройства обмена липидов обусловлены нарушениями следующих его этапов: 1) поступление в организм липидов с животными и / или растительными продуктами питания (расстройства обусловлены нарушением пищевой мотивации, а также зубочелюстного жевательного аппарата); 2) расщепление липидов в тонкой кишке; 3) всасывание липидов, в основном в виде продуктов их деградации (жир-

ных кислот, глицерина); 4) синтез эндогенных липидов (холестерина, триглицеридов, хиломикрон, простагландинов и других ФАВ) как в энтероцитах кишечника, так и в других тканях и органах; 5) транспорт липидов в крови и других биосредах организма; 6) накопление или мобилизация липидов в жировой ткани; 7) накопление липидов в нежировых тканях; 8) промежуточный и / или конечный обмен липидов; 9) выделение экзогенных и эндогенных липидов из организма.

6.2.1. Нарушения расщепления липидов

Происходят в тонкой кишке и возникают в результате снижения количества и активности липазы преимущественно поджелудочного, а также кишечного сока. Это приводит к уменьшению образования продуктов деградации триглицеридов (жирных кислот, β -моноглицеридов, глицерил-фосфохолина). Реализация гидролитического действия липазы может нарушаться не только из-за уменьшения ее количества, но и в результате предварительного снижения эмульгирования жиров. Последнее происходит из-за дефицита желчи и ее основных эмульгаторов – желчных кислот, особенно их солей, лизофосфолипида, углекислого газа, образующегося в результате нейтрализации желудочной соляной кислоты бикарбонатами желчи, поджелудочного и кишечного соков, а также из-за дефицита соляной кислоты желудочного сока.

В результате снижения процесса эмульгирования жиров происходит уменьшение доступности жиров (в силу наличия более крупных жировых капель) для липазы.

В силу снижения секреции поджелудочной и кишечными железами холестеринэстеразы и ее активности существенно тормозится расщепление эфиров холестерина.

6.2.2. Нарушения всасывания липидов

Происходит в тонкой кишке и возникает вследствие следующих причин:

- 1) торможение или чрезмерная активизация моторики кишечника;
- 2) механические, воспалительные, токсические или опухолевые повреждения микро- и макроворсинок, возникающие при острых и хронических энтеритах, болезни спру, брюшном тифе, дисбактериозах, гипокортицизме, длительном лечении антибио-

- тиками и т.д.;
- 3) дефицит желчных кислот в просвете и на слизистой оболочке кишок и торможение образования здесь мицелярных комплексов, состоящих из жирных и желчных кислот, фосфолипидов и холестерина;
 - 4) липидное, белковое, углеводное и витаминное голодание;
 - 5) угнетение пассивного транспорта мономеров липидов в виде мицелл и даже внемицеллярных коротких жирных кислот и активного их транспорта, происходящее в результате избытка двухвалентных ионов, особенно кальция и магния, и их солей (образующих с жирными кислотами плотные мыла, которые не всасываются), и / или недостатка макроэргов (из-за нарушения главным образом процессов окислительного фосфорилирования).

Важно отметить, что липиды в виде ТГ (всосавшихся в нерасщепленном виде и ресинтезированных в стенке кишок), НЭЖК, ФЛ после всасывания в комплексе с белками (в основном альбуминами) поступают в кровь воротной вены (до 10 %) и лимфу (до 90 %).

При нарушениях, как расщепления, так и всасывания поступивших с пищей липидов развиваются следующие нарушения:

- 1) *стеаторея* – жидкий, жирный, зловонный, часто выделяющийся кал, может быть обесцвеченным, светлым (при дефиците желчи) либо не обесцвеченным, темным (при дефиците поджелудочного сока);
- 2) *липурия* – жиры в моче;
- 3) *дефицит жирорастворимых витаминов*, приводящий к расстройствам процессов размножения и роста клеток;
- 4) *дефицит основных энергетических веществ* (АТФ, ГТФ, АДФ, ГДФ, КРФ);
- 5) *дефицит ионов кальция* (с последующим развитием остеопороза) и т.д.

6.2.3. Нарушения синтеза эндогенных липидов

Нарушения синтеза эндогенных липидов обусловлены расстройствами (как повышением, так и снижением) способности энтероцитов тонкой кишки, клеток печени и других органов синтезировать холестерин, фосфолипиды, триглицериды, липопротеиды и их комплексные макромолекулярные соединения – хиломикроны.

6.2.4. Нарушения транспорта липидов в плазме крови и элиминация их из крови в ткани

Расстройства транспорта липидов в биосредах и элиминации их в ткани, наряду с расстройствами поступления липидов в организм, сопровождаются изменениями их общего количества и образования в нем *de novo* и содержания растворимых комплексов в виде неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), связанных с альбуминами и различными липопротеидами (комплексом липидов, в том числе незначительной части НЭЖК, со специализированными транспортными белками – апопротеинами – в виде ЛПВП, ЛППП, ЛПНП, ЛПОНП), а также входящими в состав хиломикрон (ХМ). Структура ЛП представлена на рис. 10.

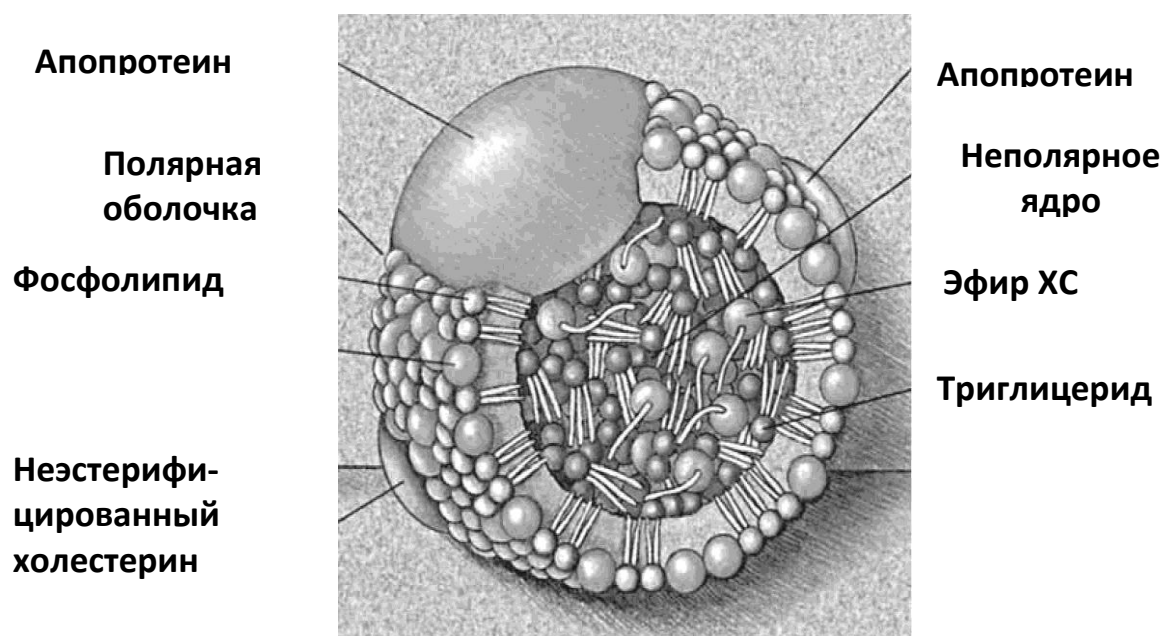


Рис. 10. Структура липопротеидов (цит. по: Гранди С., 1990)

Известно, что основное количество триглицеридов (ТГ, нейтральных жиров), имеющих диаметр от 200 до 1 200 нм, переносится с лимфой и кровью в основном в составе ХМ. В состав хиломикрон, кроме ТГ (85-95 %), входят также в небольшом количестве фосфолипиды (ФЛ, 4-6 %), холестерин (Х, 2 %), эфиры холестерина (ЭХ, 2 %) и белки (1 %). ТГ также входят в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), имеющих диаметр 30-100 нм и, в сравнении с ХМ, меньшее содержание ТГ (50-60 %) и большее содержание ФЛ (12-18 %), Х (3-7 %), ЭХ (10-13 %) и белков (7-10 %). В ли-

попротеидах промежуточной плотности (ЛППП), имеющих диаметр 25-30 нм, в сравнении с ЛПОНП, ТГ содержится вдвое меньше (25-35 %), ФЛ – примерно такое же количество (11-17 %), Х – около 9 %, ЭХ – около 31 %, а белков – значительно больше (14-18 %). В других ЛП (ЛПНП и ЛПВП) на фоне еще большего уменьшения размеров (24-7 нм), в сравнении с ЛПОНП, содержание ТГ и ФЛ остается примерно таким же, Х и ЭХ – меньше, тогда как белков – значительно больше (25-55 %). Диаметр ЛП (в сравнении с ХМ) прогрессивно уменьшается от ЛПОНП (в 4-10 раз) до ЛПВП (в 15-100 раз).

В процессе транспорта ХМ и ЛП в крови капилляров различных органов (главным образом легких, сердца, скелетных мышц, жировой ткани, в меньшей степени – почек, печени, селезенки и др.) под действием липопротеиновой липазы, активируемой инсулином и СТГ с участием гепарина, липидные комплексы разрушаются до ТГ, ФЛ, Х и апопротеинов.

Важно отметить, что *в процессе экзогенного пути кругооборота ХМ и различных ЛП (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП) они способны в организме превращаться друг в друга, в результате чего изменяется их соотношение. Превращение же ХМ и ЛПВП в другие ЛП происходит только в печени.* Показано, что синтез ХМ и части ЛПВП осуществляется в энтероцитах, ЛПОНП и ЛПВП – в гепатоцитах, а ЛПНП – в крови в результате трансформации ЛППП и ЛПОНП.

Ведущий механизм, предупреждающий ткани от избытка ХС, – дренажная система, реализуемая с участием ЛПВП.

Часть НЭЖК ресинтезируется в ТГ преимущественно в печени и жировой ткани, а часть используется в качестве основного энергетического источника для обеспечения разнообразных функций организма. Следует отметить, что обмен НЭЖК в организме осуществляется очень быстро (период их полураспада составляет около 2 мин), в связи с этим их количество в крови держится на низких величинах (20-50 мг %).

Важнейшими клинико-лабораторными показателями нарушений обмена липидов считают гипер-, дис- и гиполиппротеидемии.

6.3. Основные формы нарушения обмена липидов

6.3.1. Гиперлиппротеидемия

Гиперлиппротеидемия (ГЛП) – состояние организма, для кото-

рого характерно увеличение в плазме крови количества ЛПП за счет преимущественного повышения либо Х, либо ТГ, либо Х и ТГ совместно. Эти нарушения признаны самыми распространенными у европейцев, их встречают в разных популяциях с частотой от 10 до 25 %. Они возникают в результате: либо избыточного поступления ЛП с пищей, либо нарушения их или образования, или транспорта, или утилизации, или выделения, или различного их сочетания.

В частности, для ГЛП характерно увеличение содержания в плазме крови: 1) общего Х – выше 5,2 мМ/л (200 мг/дл), вплоть до 7,5 мМ/л; 2) ТГ – выше 1,6 мМ/л (140 мг/дл) и даже 2,8 мМ/л (250 мг/дл); 3) ЛПНП – выше 4,3 г/л; 4) холестерина ЛПНП – выше 4,2 мМ/л (160 мг/дл); 5) холестерина коэффицента атерогенности [равного разности общего Х и Х (ЛПВП), поделенного на общий Х], обычно превышающего 3,5-6; 5) снижение содержания ЛПВП (у мужчин – ниже 1,3 г/л, у женщин – ниже 2,5 г/л.).

ГЛП, сопровождающиеся различной степенью повышения отдельных ЛП, в том числе ХМ, согласно ВОЗ, считают не самостоятельными заболеваниями, а важнейшими симптомокомплексами, лежащими в основе различных как наследственных, так и приобретенных заболеваний (атеросклероза, жировой инфильтрации печени, общего ожирения, тромботических состояний, кислородного голодания тканей и др.).

ГЛП бывает различных видов.

Алиментарная ГЛП может развиваться как у больных, так и у здоровых людей после приема жирной, обычно обильной пищи. Проявляется повышением в крови содержания ХМ, ТГ, апопротеинов, ФЛ, Х и ЭХ. Однако у здоровых лиц она бывает временной (начинается через 2-3 час, достигает максимума через 4-6 час и исчезает к 9-му часу после приема жирной пищи). У больных же людей ГЛП более значительна и продолжительна, что может быть обусловлено нарушением функций печени, селезенки, макрофагальной системы и недостаточностью липопротеинлипазы. Это, в частности, отмечают при I и V типах ГЛП по Д. Фредриксону, сахарном диабете, атеросклерозе и т.д.

Транспортная ГЛП проявляется повышением в крови преимущественно содержания ТГ, глицерола, НЭЖК. Она обычно развивается при голодании, стрессе, повышении функций симпатической нервной системы, симпатoadреналовой системы, увеличением синтеза и активности СТГ, АКТГ, глюкокортикоидов, глюкагона, ТТГ, тиреоид-

ных гормонов. Это сопровождается усилением мобилизации липидов из жировых депо и переноса их в печень, где повышается синтез ТГ и ЛПОНП. На фоне возбуждения α -адренорецепторов тормозится образование и действие инсулина, что способствует снижению утилизации глюкозы тканями, а также торможению липогенеза и дополнительной активизации липолиза в жировой ткани.

Ретенционная ГЛП развивается при задержке поступления различных липидов, в основном ТГ, из крови в ткани. Она проявляется повышением содержания в крови различных видов ЛП (ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП), особенно ТГ, а также НЭЖК и свободного холестерина. Ее встречают при сахарном диабете, атеросклерозе, голодании, болезнях почек и печени, потере белков при кровотечениях, ожогах и др. Развитию ретенционной ГЛП способствуют диспротеинемия, гипоальбуминемия, снижение содержания ЛПВП, торможение липопротеиновой липазы – ЛПЛ (в результате дефицита липокаина, гепарина, инсулина и избытка натрия хлорида, СТГ, глюкагона, токсического действия желчных кислот при застойной и паренхиматозной желтухе), угнетения активности моонуклеарной системы, тучных клеток и эндотелиоцитов. *Ведущий патогенетический фактор развития ретенционной ГЛП – снижение активности ЛПЛ плазмы крови.* Важные клинические признаки ГЛП и гиперхиломикронемии – дистрофия печени, гепато- и спленомегалия, а также *ксантомы* (скопления макрофагов, перегруженных липидами и имеющих желто-оранжевую окраску). Ксантомы могут находиться в различных частях тела (веках, роговице, ахилловом сухожилии, сухожилии четырехглавой мышцы бедра, коже коленей, локтей и т.д.).

6.3.2. Дислипопротеидемии

Дислипопротеидемия – состояние организма, для которого характерно одновременное увеличение содержания в плазме крови содержания одних ЛП (например, ЛПОНП и / или ЛПНП) и уменьшение других (например, ЛППП и / или ЛПВП), либо появление патологического липопротеида (разновидность ЛПНП и ЛПОНП, повышающей риск ИБС в 10 раз больше, чем ЛПНП).

6.3.3. Гиполипопротеидемии

Гиполипопротеидемия – редкое состояние организма, которое

характеризуется снижением содержания в плазме крови общего количества ЛП, особенно ЛПВП, а также ЛППП и ЛПНП и других составляющих.

Чаще всего они бывают приобретенными в результате полного или белково-липидного голодания либо патологических процессов в системе пищеварения, но могут возникать и наследственные формы гиполипопротеидемий.

Абеталипопротеидемия – отсутствие образования апопротеина В, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и даже ХМ. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические проявления многообразны (атаксия, гипорефлексия, расстройства проприоцепции, мальабсорбция, стеаторея, дегенерация эритроцитов, нервных волокон, гипополиавитаминоз).

Гипобеталипопротеидемия – снижение образования апопротеина В, различных ЛП (кроме ЛПВП) и ХМ. Развивается у 3-6 % населения и резко усиливается при гипертиреозе.

Анальфалипопротеидемия, или гипоальфалипопротеидемия, – отсутствие или снижение синтеза апопротеина А и ЛПВП, снижение содержания в сыворотке крови Х и (главным образом) ФЛ, недостаточность ЭХ, возникающая в результате лецитин-холестеринацилтрансферазы. Формируется по аутосомно-рецессивному типу наследования. Клинически проявляется развитием ксантоматоза, гепато- и спленомегалией, увеличением миндалин, развитием полиневропатии, ретинита и т.д.

Гипоальфалипопротеидемию встречают у 3-8 % населения, она может иметь как наследственное, так и приобретенное происхождение (например, при нефрозе).

6.4. Нарушения промежуточного обмена липидов

Нельзя рассматривать в отрыве от расстройств промежуточного обмена углеводов, глюкогенных аминокислот (лейцина и др.) и нуклеотидов в силу тесной интеграции обмена этих веществ. Центральное положение в этой интеграции занимает ацетилкоэнзим А (АКоА), образующийся при окислении жирных кислот, углеводов и некоторых аминокислот. В процессе дальнейшего метаболизма АКоА образуются такие вещества: 1) цитраты и далее (через цикл трикарбоновых кислот) – макроэрги; 2) малонил-КоА и далее – жирные кислоты; 3) ацетил-КоА, ацето-ацетил-КоА и далее – либо кетоновые

тела, либо холестерин.

При расстройствах в организме процессов полного окисления жирных кислот, осуществляющихся в митохондриях (главным образом в печени, а также в других органах – легких, почках, мышцах и т.д.), происходит образование и накопление промежуточных продуктов липидного обмена – кетоновых тел: ацетоуксусной кислоты, β -оксималяной кислоты и ацетона.

Расстройства промежуточного обмена липидов у больных всегда сопровождаются, хотя и в разной степени, *развитием синдрома кетоза*, основным звеном патогенеза которого становится повышение содержания кетоновых тел в крови (*гиперкетонемия*) и появление и увеличение их количества в моче (*кетонурия, гиперкетонурия*). Если в норме содержание кетоновых тел в крови не превышает 2-4 мг%, а в моче их нет, то при нарушениях промежуточного обмена липидов в крови их содержание возрастает до 60-180 мг% и более, а в моче – до 40 мг% и более.

Клинические проявления кетонемии связаны с разнообразными расстройствами кислотно-основного равновесия (кетацидозом), водно-электролитного обмена, функций периферической и центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и выделительной систем.

Кетоацидоз – важнейший компонент патогенеза диабетической комы.

6.5. Избыточное накопление липидов в тканях, не относимых к жировым

Происходит в результате развития в них следующих нарушений.

Липидная (жировая) инфильтрация – усиленное поступление и накопление липидов в различных тканях, не относимых к жировым. Развивается вследствие постоянной элиминации разнообразных липидов из крови, особенно на фоне торможения их расщепления путем окисления и снижения выведения из тканей липидов (как ранее поступивших из крови, так и ресинтезированных в этих тканях).

Липидная дистрофия, или липидоз, – различные по интенсивности и характеру нарушения обмена липидов в клетках организма, возникающие на фоне липидной инфильтрации и характеризующиеся расстройствами структуры (в том числе ее белкового компонента) и функций клеток вплоть до образования аномальных видов липидов

и их комплексных соединений.

В этиологии избыточного накопления липидов в тканях, не относимых к жировой, важную роль играют такие события: 1) избыток поступающих с пищей липидов, а также углеводов, превышающих энергетические затраты организма; 2) недостаток в организме метионина, липокаина и других ФАВ; 3) интенсивные и длительно действующие стрессорные факторы, вызывающие состояние хронического дистресса; 4) тяжелые (как острые, так и хронические) инфекционно-токсические факторы; 5) различные виды интенсивной и длительной гипоксии; 6) действие разных патогенных факторов, вызывающих как переохлаждение, так и перегревание организма и др.

Ведущие патогенетические факторы, ответственные за избыточное накопление липидов в различных тканях, не относимых к жировым:

- 1) подавление процессов окислительного фосфорилирования, особенно, в митохондриях;
- 2) угнетение активности окислительных, гидролитических ферментов, в том числе липопротеидлипазы;
- 3) усиление мобилизации липидов из жировых депо (жировой клетчатки кожи, органов брюшной полости и др.) в результате активизации симпатической нервной системы, симпатoadренальной системы, синтеза и действия СТГ, АКТГ, ТТГ, тиреоидных гормонов и др.;
- 4) увеличение образования ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП и / или уменьшение ЛПВП и др.
- 5) *Жировая дистрофия бывает обратимой и необратимой.* Наиболее часто жировая дистрофия развивается в печени, реже в скелетных мышцах, сердце, почках, мозге, селезенке и других органах, особенно после их денервации, при недостатке витаминов Е, А, D, К, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, при расстройствах энергетического обмена (дефиците образования, транспорта и использования макроэргов), гипоксии, действии различных тканевых ядов (флороформа, четыреххлористого углерода и др.) и т.д.

Особое место в развитии избыточного накопления в тканях липидов, не выполняющих, в отличие от ТГ, резервно-энергетических функций, занимают тезаурисмозы, чаще обусловленные наследственными, преимущественно аутосомно-рецессивными расстройствами лизосомальных ферментов. К тезаурисмозам относят большое количество болезней накопления сфинголипидов (гаглиозидозы,

церамидозы, гликозилцерамидоз, галактозилцерамидоз, лактозилцерамидоз, сфингомиелиноз и др.).

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся разнообразными формами ГЛП, приводят у большинства людей старше 40 лет к развитию атеросклероза.

6.6. Атеросклероз

Термин «атеросклероз», предложенный в 1904 г. Ф. Маршаном, происходит от греческих слов *athere* (кашица) и *skleros* (твердый), хотя морфологические атерогенные изменения артериальных сосудистых стенок были описаны еще Морганьи и Крювелье более 200 лет назад.

На роль липидных отложений в стенках артериальных сосудов, помимо Ф. Маршана, указывали многие отечественные и зарубежные ученые (Халатов С.С., 1912; Аничков Н.Н. и соавт., 1912-1935; Климов А.Н. и соавт., 1964-1984; Адами И., Ашофф Л., 1966 и др.). В дальнейшем было показано, что отложение липидов, белков, красителей происходит чаще в местах искривления и разветвления артериальных сосудов и наибольшего АД (например, аорта, сонные артерии, коронарные артерии, бифуркация брюшной аорты и т.д.).

Атеросклероз – важнейшая проблема XX века и начала XXI века, лежащая в основе ведущих клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС), ишемической болезни мозга (инсульта), ишемических заболеваний почек, конечностей, кишечника, аневризмы аорты, артериальной гипертензии. Атеросклероз бывает наиболее частой причиной инвалидизации и гибели людей зрелого и пожилого возраста, особенно промышленно развитых стран мира (Европы, России, Средиземноморья, Латинской Америки, в меньшей степени – США, Австралии, Финляндии и Японии). В XX веке от заболеваний сердечно-сосудистой системы, возникших вследствие атеросклероза, погибли около 90 млн только граждан СССР и США.

Атеросклероз, по определению ВОЗ, это «вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения меди сосудистой стенки».

Согласно современным представлениям, атеросклероз характеризуется следующим:

- является хроническим прогрессирующим заболеванием с системным поражением крупных и средних (эластических и мышечно-эластических) артерий;
- возникает в результате отложения во внутренней стенке артерий (интима и внутренней трети меди) холестерина, поставляемого в основном атерогенными ЛП (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), включая хиломикроны, а также белков, кальция и его солей, клеток крови (особенно, макрофагов и тромбоцитов);
- отличается стадийно протекающим реактивным разрастанием гладкомышечных клеток и клеток соединительной ткани (главным образом фибробластов и фиброцитов) с последующим уплотнением сосудистой стенки (образованием сначала атеросклеротических пятен – липидных полосок, а затем атероматозных, перегруженных липидами фиброзно-липидных бляшек) (рис. 11);

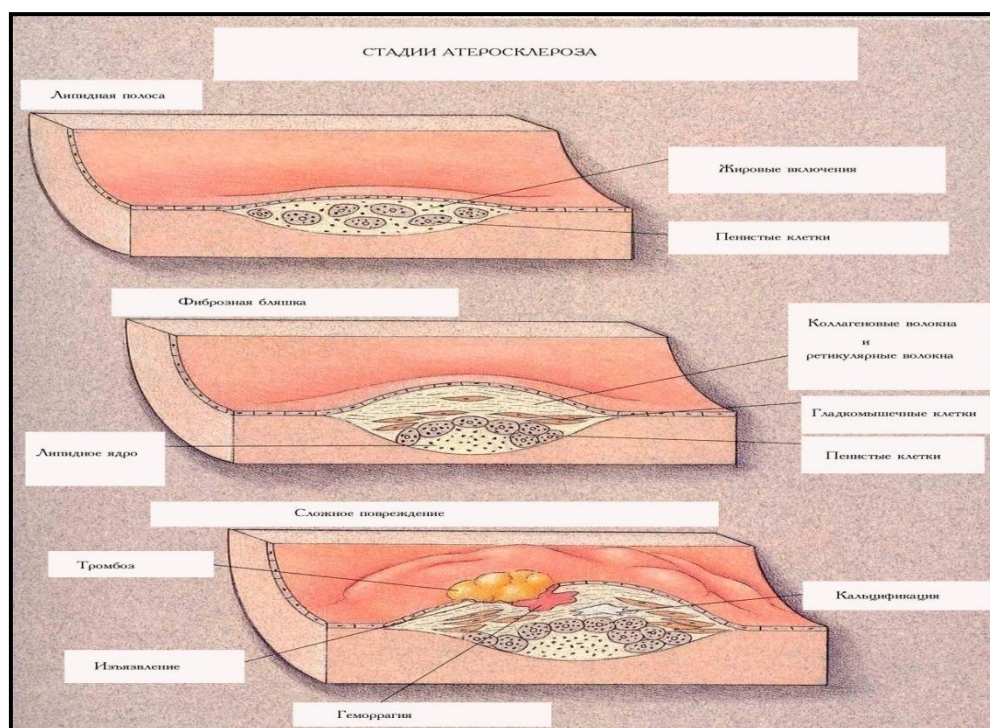


Рис. 11. Стадии атеросклероза

- приводит к развитию осложнения в виде распада клеток и интимы, изъязвлений бляшек (рис. 12), их кальциноза, а также возникновению тромбоза и тромбоэмболии;



Рис. 12. Атероматозные изменения слизистой оболочки при атеросклерозе аорты (цит. по: Едер М., 1990)

- приводит к сужению вовлеченных в патологический процесс артериальных (особенно, коронарных и мозговых) сосудов;
- сопровождается нарушением функций артериальных сосудов (в виде извращенных реакций гладкомышечных их элементов на вазоактивные медиаторы и ФАВ, усиления вазоконстрикции и нарушения трофики этих сосудов).

6.6.1. Патогенез атеросклероза

Фенотипическая систематизация гиперлипидемий (ГЛП) была разработана Д. Фредриксоном (1987) и позднее одобрена ВОЗ. Согласно ей выделяют шесть типов (I, II A, II B, III, IV и V) ГЛП.

Актуальными остаются знаменитые высказывания академиков патолога Н.Н. Аничкова (1915) и патобиохимика А.Н. Климова (1984): «Атеросклероза не может быть ни без холестерина, ни без атерогенных ЛП».

В патогенезе изменений артериальных стенок при атеросклерозе важную роль играют следующие события:

- увеличение в крови свободного и этерифицированного Х, НЭЖК, атерогенных ЛП, богатых экзогенными и (особенно) эндогенными ТГ и холестерином и бедных белками и фосфолипидами;
- увеличение в крови атерогенных ЛП (II A, II B, III и IV);

- дислипидемия, проявляющаяся преобладанием в крови атерогенных ЛП (ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП) над антиатерогенными ЛП (ЛПВП) и сопровождающаяся повышением холестерина коэф-фициента атерогенности (ХКА, по А.Н. Климову, 1987), особенно при незначительном повышении или даже снижении в крови ЛПВП, фосфолипидов и увеличении ЛПНП (в норме ХКА у мужчин 40–60 лет равен 3–3,5, а содержание Х ЛПВП – 1–2 ммоль/л, при ИБС ХКА возрастает в 2 раза и более);

- нарушение способности ЛПВП как удалять Х из клеток тканей и органов, в том числе сосудистых стенок артерий, так и транспортировать его в печень для окисления в желчные кислоты и выведения из организма;

- аутоиммунные процессы (во-первых, появление и увеличение в крови АТ против ЛППП, ЛПНП, ЛПОНП, обусловленных в основном недостаточностью Т-супрессорной системы; во-вторых, образование аутоиммунных комплексов ЛП+АТ, обладающих выраженным атерогенным действием);

- деполимеризация мукополисахаридов основного вещества соединительной ткани сосудистых стенок артерий, сопровождающаяся повышением их проницаемости;

- инфильтрация сосудистых стенок артерий эндогенным холестерином, НЭЖК, атерогенными ЛП, ХМ, альбуминами, глобулинами, кальцием, фосфорно-кальциевыми солями, осуществляемая как через межэндотелиальные щели, так и трансклеточно (путем пиноцитоза);

- повреждение и деструкция эндотелиальных клеток интимы и внутреннего слоя меди стенок артерий под влиянием токсических (химических и микроорганизменных) и механических (стойкая артериальная гипертензия) факторов, аутоиммунных комплексов (в том числе АГ+АТ) и других, а также утрата их защитной роли в отношении проникновения в субэндотелиальный слой атерогенных ЛП;

- переход регулируемого рецепторного захвата эндотелиоцитами ЛП в нерегулируемый эндоцитозный (длительная атерогенная ДЛП приводит к утрате на клеточной мембране значительной части В-, Е-рецепторов, что сопровождается выключением в эндотелиальных клетках механизма отрицательной обратной связи в отношении попадающих в их цитоплазму Х атерогенных ЛП, что обеспечивает дальнейшее их поступление в клетки и субклеточные структуры);

- активизация миграции в субэндотелиальный слой стенки артерий различных клеток крови: во-первых, моноцитов (избыточное фа-

гоцитирование ими ЛП с образованием пенистых клеток и повышением их пролиферации с последующей гибелью и фиброзированием); во-вторых, тромбоцитов, выделяющих (особенно при их повреждении) факторы роста;

- усиление миграции из меди артериальных сосудов гладкомышечных клеток, их пролиферации и поглощения ими ЛП, а также последующего их фагоцитоза моноцитами с дополнительным увеличением количества пенистых клеток;

- активизация образования эндотелиоцитами, тромбоцитами, моноцитами физиологически высокоактивных цитокинов (эндотелина, тромбопластина, тромбина, тромбоцитарного фактора роста гладкомышечных клеток, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста альфа, ИЛ-1, ФНО α , макрофагального колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксического белка), вызывающих и активирующих адгезию тромбоцитов, миграцию лейкоцитов (особенно моноцитов), гладкомышечных клеток, фибробластов и их пролиферацию, усиленный синтез гликозамингликанов, имеющих повышенное сродство к атерогенным ЛП и т.д.;

- существенное превалирование активности оксидантной системы над антиоксидантной, приводящее к усилению образования и патогенного действия свободных радикалов и ангиотоксических перекисей, в том числе окисленных стероидов (холекальциферола и др.);

- атерогенное действие хронической инфекции (особенно вирусов герпеса и хламидий), реализуемое в результате как их прямого, так и опосредованного через провоспалительные цитокины (особенно ИЛ-6) и белки острой фазы (СРБ, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, фибриноген) повреждающего влияния на эндотелиоциты;

- повышение эндотелиальной сосудистой проницаемости, вызванное артериальной гипертензией, действием иммунных комплексов, инфекционных и токсических факторов, гомоцистеина, недостаток витамина С, рутина, избыток свободных радикалов, перекисей липидов, холестерина и т.д.;

- повышение активности свертывающей системы крови и снижение антикоагуляционной и фибринолитической систем крови, приводящие к ускорению развития процесса тромбообразования на стенках артериальных сосудов, особенно в местах изъязвления атероматозных бляшек с последующим образованием тромбоэмболий.

По происхождению около трети ГЛП следует считать наследственными (генетически детерминированными), а приблизительно две

трети ЛПП – приобретенными.

Факторы, ответственные за повышение содержания антиатерогенных ЛПВП и снижение количества атерогенных ЛПП, включают принадлежность к женскому полу, эстрогены, физическую активность и в целом здоровый образ жизни, никотиновую кислоту, умеренное (30-50 г/сутки) употребление алкогольных продуктов и др.

Факторы, ответственные за понижение количества ЛПВП и увеличение содержания атерогенных ЛПП, включают принадлежность к мужскому полу, тестостерон, прогестерон, гиподинамию, курение, хроническую интоксикацию, нарушение здорового образа жизни, злоупотребление углеводной и липидной, особенно рафинированной пищей (сахаром, конфетами, пирожными, тортами, сметаной, сливочным маслом и др.), сахарный диабет, дефицит растительных продуктов и др.

Выявлена отрицательная корреляция между содержанием ЛПВП в крови и выраженностью развития атеросклероза, а также распространенностью ишемической болезни различных органов (сердца, мозга, почек и др.).

Это объясняют тем, что ЛПВП участвуют в удалении холестерина из ткани (в том числе из стенок артериальных сосудов) и конкурируют с атерогенными ЛПП за захват клетками организма.

Выявлены также видовые особенности развития атеросклероза.

У человека спонтанно довольно часто (особенно у мужчин в возрасте старше 45 лет) развивается атеросклероз.

У кроликов, морских свинок, свиней, обезьян, кур, голубей (1-я группа животных) атеросклероз развивается спонтанно, и его легко можно вызвать экспериментально.

У крыс, мышей, лошадей, собак, кошек, сусликов (2-я группа животных) довольно трудно, а порой и невозможно вызвать экспериментальный атеросклероз.

Интересно отметить, что у человека, как и у животных 1-й группы, атерогенные ЛП (ЛППП, ЛПНП, ЛПОНП) превалируют над ЛПВП, а у 2-й группы экспериментальных животных – наоборот.

6.6.2. Факторы риска атеросклероза

К ним относят более 240 различных факторов, способствующих возникновению и развитию атеросклероза и основным его клиническим формам. Показано, что устранение того или иного фактора рис-

ка или ослабление его воздействия на организм может предупредить, но чаще ослабить формирование и прогрессирование атеросклероза и различных его проявлений.

К основным факторам риска атеросклероза относятся:

- *Дислиппротеинемии* (как наследственные, так и приобретенные в процессе онтогенеза, особенно, в возрасте старше 40-50 лет), проявляющиеся повышением количества атерогенных ЛП и снижением содержания антиатерогенных ЛП. Они возникают и нарастают под влиянием многих нижеперечисленных факторов риска.

- *Артериальные гипертензии* (регистрируют у каждого пятого жителя старше 40 лет).

- *Хроническая интоксикация*: загазованность внешней среды, избыток промышленных и микроорганизменных токсинов, продуктов курения, особенно сигарет, приводят к снижению в крови ЛПВП, увеличению в ней ЛПНП, развитие артериальной гипертензии, спазмов коронарных, мозговых и других сосудов, повреждений эндотелия сосудов (токсинами, карб- и карбоксигемоглобином и т.д.), метаболических нарушений в стенках сосудов и крови, активизация свертывающей системы крови и ослабление антисвертывающей и фибринолитической систем крови.

- *Сахарный диабет* (инсулинзависимый, ИЗСД и инсулиннезависимый, ИНСД) резко (в 2 раза и более) ускоряет возникновение и развитие атеросклероза аорты, коронарных, мозговых и других артерий не только у мужчин, но и у женщин, как в возрасте старше 40 лет, так и в более раннем возрасте. Клинически проявляется полимикронангиопатиями, дис- и гиперлипопротеидемией, гипергликемией и глюкозурией, ожирением печени как на фоне общего похудения (при ИЗСД), так и фоне общего ожирения (при ИНСД).

- *Принадлежность к мужскому полу* в возрасте до 65–70 лет, так как в более старшем возрасте различия в развитии атеросклероза у мужчин и женщин не выявлены.

- *Особенности диеты*: высококалорийная, богатая холестерином и насыщенными жирными кислотами животная пища, особенно на фоне недостатка полиеновых кислот, растительных жиров, клетчатки, метионина, селена, ванадия, хрома, цинка, кобальта, витаминов С, Е, А, РР, В₆, В₁₂ и избытка углеводов, поваренной соли, кадмия, свинца, витамина D.

- *Гиперурикемия*.

- *Гиподинамия* (малоподвижный образ жизни, сниженная физи-

ческая активность), одновременно способствующая развитию тучности людей в возрасте до 40–50 лет.

- *Длительный прием противозачаточных средств.*
- *Гипотиреоз*, приводящий к существенному снижению и качественному нарушению обмена веществ.
- *Печеночная недостаточность*, особенно на фоне стеатоза печени.
- *Хронический психоэмоциональный стресс*, сопровождающийся чувством тревоги, беспокойства, нетерпимости, неудовлетворенности.
- *Индивидуальные генетические и приобретенные особенности личности.*
- *Ожирение* и т.д.

6.7. Нарушение обмена жира в жировой ткани

Нарушение обмена жира в жировой ткани проявляются избыточным или недостаточным образованием, отложением и мобилизацией жиров (главным образом ТГ) в жировой ткани. В зависимости от направленности, характера и степени этих расстройств могут развиваться общее ожирение, общее истощение, липидозы, липоматозы.

6.7.1. Общее ожирение

Рассматривается как стойкий патологический избыток массы тела (главным образом за счет массы жиров и ТГ): более 20 % у мужчин и 25 % у женщин. По данным ВОЗ, ожирением страдают 7 % населения земного шара, а от 50 % до 75 % людей 35-64 лет имеют избыточную массу тела. В России около 30% взрослых страдают той или иной степенью ожирения, а 60 % – избыточной массой тела. Когда масса тела превышает идеальную на 29 %, речь идет о I степени ожирения, на 30-49 % – о II степени, на 50-99 % – о III степени, на 100 % и более – о IV степени ожирения.

Ожирение может быть стабильным и прогрессирующим. С возрастом, особенно после 50 лет, степень ожирения, как правило, увеличивается. Выделяют большое количество клинических форм ожирения (гипертрофическое, гиперпластическое, андройдное, гиноидное или гинекоидное, смешанное).

Избыточная масса тела и ожирение – важные факторы риска различных заболеваний (рис. 13).

ОЖИРЕНИЕ - ФАКТОР РИСКА РАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ



Рис. 13. Ожирение – фактор риска разных видов патологии

Ожирение имеет отрицательное биологическое значение. Оно проявляется в уменьшении продолжительности жизни и увеличении смертности (10-50 % и более), ускорении развития и увеличении интенсивности различных клинических осложнений (при инсулиннезависимом сахарном диабете, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, тромбозах, нарушении функций пищеварительного аппарата, холестазах, стеатозе печени, остеохондрозе, иммунодефицитах, инфекциях, интоксикациях, опухолях и др.).

Первичное ожирение возникает в результате повышенного аппетита (вплоть до булимии), способствующего избыточному поступлению пищи (особенно липидно-углеводной) в организм из-за нарушений прямых и обратных связей между нейроэндокринной системой, главным образом гипоталамусом, и жировой тканью (адипоцитами), а также между энтеринной системой двенадцатиперстной кишки, надпочечниками, поджелудочной железой и жировой тканью.

Внешний вид больного с алиментарным ожирением представлен на рис.14.



Рис. 14. Внешний вид больной с алиментарным ожирением (цит. по: Потёмкин В.В., 1998)

Доказано, что к повышению аппетита и пищевой мотивации приводит более длительное и выраженное возбуждение центра голода (вентро-латерального гипоталамуса). Последнее сопровождается повышением синтеза нейропептида Υ в ответ на недостаток как энтеринных пептидов (холецистокинина, бомбезина, соматостатина, ВИП), так и гипоталамических пептидов (кортиколиберина, глюкагоноподобного пептида), а также нейромедиатора ацетилхолина, и особенно в ответ на снижение синтеза или биологической активности лептина адипоцитов (при развитии абсолютной лептиновой недостаточности). Центр голода активизируется также при чрезмерном образовании и действии эндорфинов, энкефалинов, соматолиберинов, инсулина и лептина (но при их неспособности тормозить синтез гипоталамусом нейропептида Υ , т.е. в случаях развития относительной лептиновой недостаточности).

Ведущая клиническая форма первичного ожирения – алиментарно-конституционное ожирение (андроидное, гинекоидное и др.).

Первичное ожирение рассматривают как аддитивно-полигенную болезнь с пороговым эффектом по диете. Наследственность играет очень важную роль в его развитии. Так, если родители не страдают ожирением, то первичное андроидное ожирение у ребенка может возникнуть лишь в 14 % случаев. Если страдает ожирением один из родителей, то у ребенка андроидное ожирение может возникнуть в 56 % случаев, а если ожирением страдают оба родителя, то у их детей ожирение может возникнуть уже в 78 % случаев.

Необходимо помнить, что отложение жиров в жировой клетчатке происходит, если человек потребляет их с пищей, особенно при нормальном или сниженном их катаболизме.

Вторичное ожирение – тот или иной синдром, возникающий вследствие патологических процессов в различных звеньях нейроэндокринной системы, не обусловленных первичным дефектом образования или действия лептина.

Различают центральные и периферические формы вторичного ожирения.

К *центральной* формам ожирения относят болезнь Иценко–Кушинга, базофильную аденому гипофиза, адипозо-генитальную дистрофию, юношеский диспитуитаризм и др.

К *периферическим* формам ожирения относят синдром Иценко–Кушинга, гипогонадизм, инсулиннезависимый сахарный диабет, гиперинсулинизм и др.

Вторичное ожирение возникает в результате либо усиленного запасаения жира в жировой ткани, либо ослабления расходования (мобилизации) ТГ в жировой ткани, либо избыточного образования жира из углеводов.

Образование жира из углеводов выражено больше именно в жировой ткани в связи с тем, что в этой ткани, в сравнении с другими, сильнее всего выражен пентозный цикл обмена углеводов.

Большое значение в развитии ожирения имеет активизация процессов липогенеза и / или торможение процессов липолиза в адипоцитах. Это происходит при усилении образования и действия инсулина, введении в организм α_2 -адреномиметиков, снижении синтеза и биологической активности СТГ, ГТГ, АКТГ, ТТГ, глюкокортикоидов, тиреоидных и половых гормонов, катехоламинов, ослаблении активности САС и активизации парасимпатической системы.

6.7.2. Локальные формы накопления жиров

Локальные формы накопления жиров возникают при липоматозе, характеризующимся образованием различного количества липом (доброкачественных опухолей, состоящих из гипертрофированных адипоцитов), имеющих разные размеры. В основе их развития лежит наследственный или приобретенный дефект регуляторного участка фермента фосфофруктокиназы, способствующего переходу углеводов в ТГ.

6.7.3. Общее истощение

Характеризуется понижением массы тела в основном за счет уменьшения жировых запасов на 10-20 % и более. При снижении массы тела более чем на 50 % нормы развивается кахексия. Общее истощение организма и кахексия развиваются как при полном, так и при неполном экзогенном голодании, обычно с приемом воды. В первом случае в организм полностью прекращается поступление всех пищевых продуктов (и белков, и липидов, и углеводов, и их комплексных соединений, и витаминов, и электролитов, и ФАВ). Жизнедеятельность организма бывает обеспечена за счет мобилизации эндогенных, ранее запасенных питательных веществ (сначала углеводов, затем – липидов, в последнюю очередь – белков). Чаще же всего развивается неполное (когда пищевые продукты не покрывают энергетических затрат организма) или частичное (когда пищевые продукты покрывают общие энергетические затраты, но не хватает тех или иных нутриентов: липидов, углеводов, белков либо того или иного витамина) голодание.

Общее истощение и кахексия организма могут быть и эндогенного происхождения, например при церебральной или психогенной анорексии, сопровождающейся чрезмерным образованием пептидов, угнетающих центр голода и стимулирующих катаболизм эндогенных углеводов (гликогена), липидов (ТГ) и белков (полипептидов) и тормозящих включение жирных кислот в адипоциты. При повреждении вентролатеральных ядер гипоталамуса уменьшается синтез нейропептида Y, также развивается анорексия. Развитие эндогенной кахексии может быть обусловлено недостаточным образованием разных либеринов в гипоталамусе, тропинов в гипофизе, кортикостероидов в надпочечниках и инсулина в поджелудочной железе, а также избы-

точным синтезом и действием глюкагона, соматостатина, кахексина.

Возникновению и нарастанию истощения и кахексии способствуют и другие расстройства (гипоплазия вилочковой железы, угнетение всасывания нутриентов в тонкой кишке, активизация катаболических процессов и торможение анаболических процессов в различных тканях и органах, возникающее при травмах, инфекциях, интоксикациях, опухолях), также частично обусловленные усиленным образованием кахексина. Чрезмерная мобилизация жира из жировых депо, приводящая к исхуданию, обычно возникает при усиленном использовании ТГ как источника энергии (например, при усиленной физической работе, повышенном образовании СТГ в период роста организма, возбуждении симпатической нервной системы, интенсивном и длительном стрессе, дефиците глюкозы в крови) либо при торможении пентозного цикла из-за дефицита биотина и т.д.

6.7.4. Локальные формы утраты липидов

Некоторое значение в локальном уменьшении количества жиров в организме имеет и частичное усиление выделения их через кишечник, почки (липурия), через сальные и даже потовые железы. Необходимо помнить, что количество ТГ и жирных кислот, выделяемых из организма, не превышает 5 % введенных с пищей жиров.

Локальные формы утраты липидов проявляются развитием различной локализации, объема и степени липодистрофий, воспалительных, некробиотических и некротических процессов в жировой клетчатке.

6.8. Принципы профилактики и лечения нарушений обмена липидов

6.8.1. Профилактика и лечение ожирения

Должны быть комплексными и включать следующие мероприятия и средства: 1) назначение низкокалорийной диеты, включающей ограниченное количество не только липидов, но и углеводов, и поваренной соли, а также увеличенное количество богатых растительной клетчаткой продуктов; 2) прием пищи не менее 4-5 раз в день с использованием большей части суточного рациона в первой половине дня; 3) повышение физической активности (длительная ходьба, пла-

вание, физические упражнения, игры); 4) ослабление интенсивности и длительности психоэмоционального напряжения, имеющего отрицательное биологическое значение.; 5) уменьшение действия на организм разнообразных (физических, химических, биологических, психогенных) патогенных факторов; 6) назначение средств, ограничивающих всасывание и ускоряющих выведение как липидных, так и углеводных моно-, ди- и полимеров; 7) применение средств, восстанавливающих нарушенный как промежуточный, так и конечный обмен липидов, углеводов и белков; 8) устранение или ослабление имеющихся ферментопатий (как приобретенного, так и наследственного происхождения).

6.8.2. Принципы профилактики и лечения атеросклероза

Профилактика и лечение атеросклероза базируются на знании этиологии и патогенеза этого заболевания. Все профилактические и лечебные мероприятия необходимо реализовывать с более раннего (уже с детского) возраста, и осуществлять их комплексно. Эти мероприятия можно разделить на следующие четыре группы.

1. Приобретение и соблюдение навыков и привычек здорового активного образа жизни:

- 1) поддержание организма в состоянии физической активности (ходьба, бег, физические упражнения);
- 2) закаливание организма;
- 3) предупреждение умственного и физического переутомления;
- 4) отказ от вредных привычек (например, от курения, малоподвижности, постоянного избыточного употребления продуктов, особенно специй, поваренной соли, липидов и углеводов в виде сладостей и др.);
- 5) ограничение потребления животных жиров, содержащих большое количество холестерина (таких как сливки, жирное молоко, жирные сорта мяса и др.);
- 6) соблюдение психоэмоциональной культуры;
- 7) выработка умения ослаблять действие многообразных негативных (соматических, психогенных, эмоциогенных) факторов внешней среды.

2. Соблюдение адекватной диеты в целях:

- 1) обеспечения сбалансированного, разнообразного и рационального питания;

- 2) увеличения потребления нерафинированных продуктов, особенно растительных масел, разнообразной сырой растительной пищи (овощей, фруктов), содержащей различные витамины, антиоксиданты, микроэлементы, биологически активную воду, клетчатку.

3. Медикаментозная профилактика и лечение системных нарушений, преследующие такие цели: 1) улучшение состояния системного, регионарного и микроциркуляторного кровообращения, метаболических процессов, нервной, эндокринной и иммунной регуляции жизненных функций и процессов; 2) предупреждение и ослабление процессов образования тромбов и эмболов в сосудистом русле; 3) обогащение пищи ненасыщенными ЖК, фосфолипидами, липотропными веществами, витаминами (особенно С и группы В); 4) ослабление или ликвидация гипоксических и токсико-инфекционных состояний различного вида; 5) очищение крови (путем плазмофереза, гемосорбции, перитонеального диализа, энтеросорбции и др.) и т.д.

4. Специфическая эффективная гиполипидемическая терапия, проводимая на всех этапах патогенеза нарушений обмена липидов и включающая следующие фармакологические средства:

- 1) уменьшающие всасывание Х в кишках (секвестранты и др.);
- 2) тормозящие синтез Х и ТГ в печени (статины, фибраты, никотинаты, антиоксиданты: аскорбиновая кислота, витамины Е, ретинол, димеркапрол; препараты селен и другие микроэлементы);
- 3) ускоряющие как катаболизм Х, так и выведение его из организма (полиненасыщенные жирные кислоты, препараты йода);
- 4) повышающие в крови и тканях ЛПВП (никотинаты, фибраты, антиоксиданты, антигипоксанты);
- 5) стимулирующие образование в гепатоцитах рецепторов к ЛПНП (холестирамин);
- 6) обладающие ангиопротекторным действием (пирикарбат, антагонисты кальция).

6.8.3. Принципы профилактики и лечения истощения организма

Профилактику и лечение истощения следует проводить в процессе онтогенеза как можно раньше. Для этого необходимо осуществлять следующие мероприятия:

- 1) профилактика и терапия основного и сопутствующих заболеваний и патологических процессов, вызвавших истощение орга-

- низма;
- 2) создание положительного пластического и энергетического баланса в организме;
 - 3) дробное, частое, оптимальное в количественном и качественном отношении питание, включающее продукты животного и растительного происхождения, сбалансированные по составу белков, липидов, углеводов, витаминов, ФАВ, макро- и микроэлементов;
 - 4) восстановление нарушенных морфологических, метаболических и физиологических процессов, в том числе, устранение или ослабление имеющихся ферментопатий;
 - 5) восстановление основных гомеостатических показателей жизненно важных физиологических и функциональных систем и т.д.

7. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Витамины (лат. *vita* – жизнь, *amin* – аминоксодержащее вещество) – различного строения, как правило, низкомолекулярные, физиологически активные органические соединения, не обладающие энергетической ценностью и не служащие пластическим материалом (т.е. не белки, не липиды, не углеводы и не их комплексные соединения), жизненно необходимые для обеспечения разнообразных метаболических процессов и нормальной жизнедеятельности организма.

Большинство витаминов имеет экзогенное происхождение, т.е. в организме не происходит их синтеза. Некоторые, например витамин В₁₂ и фолиевая кислота, синтезируются, но в недостаточном для полноценной жизни организма количестве. Только биотин и витамин К синтезируются в организме в объеме, достаточном для обеспечения нормальных метаболических, структурных и физиологических процессов.

Термин «витамин» был предложен польским ученым К. Функом в 1911 г., он же и синтезировал первый витамин – тиамин (витамин В₁).

Данные о том, что в пище существуют важные для полноценной жизни организма неизвестные органические и минеральные вещества, были получены еще в 1880 г. отечественным ученым Н.И. Луниным. На связь недостатка находящегося в растительной пище и не образующегося в организме человека вещества, приводящего к разви-

тию цинги, указывал в 1895 г. выдающийся патолог В.В. Пашутин.

7.1. Классификация витаминов

В настоящее время выделено 13 семейств витаминов, состоящих из 24 конкретных витаминов (так называемых витаминеров). Например, в семейство витамина А входят три витаминера: ретинол (провитамин-β-каротин), ретиналь (провитамин-криптоксантин) и ретиноевая кислота. В семейство витамина Е входят два витаминера: α-токоферол и γ-токоферол. В семейство витамина В₆ входят три витаминера: пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин и т.д.

По способности растворяться в воде или липидах витамины делят на водорастворимые (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, биотин, фолиевая кислота) и липидорастворимые (А, D, Е, К).

Многие витамины в виде кофакторов или их составных частей входят в состав огромного количества различных ферментов.

7.2. Понятия об антивитаминах (антагонистах витаминов)

Антивитамины – вещества различного химического строения, частично или полностью устраняющие биологические эффекты витаминов либо путем конкурентной блокады рецепторов или активных центров ферментов, либо путем разрушения или модификации структуры витамина.

Так, конкурентный антагонист витамина В₆ – дезоксипиридоксин, структурный антагонист витамина В₆ – изониазид (известное противотуберкулезное лекарственное средство) и т.д.

7.3. Классификация типовых форм нарушений обмена витаминов

Различают следующие основные формы патологии обмена витаминов: авитаминозы, гиповитаминозы, дисвитаминозы и гипервитаминозы. Среди них наибольшую опасность для жизни представляют авитаминозы.

Авитаминоз – редко встречающееся патологическое состояние, основу которого составляет отсутствие того или иного витамина в организме (из-за отсутствия в пище или невозможности всасывания, транспорта в биологических средах, элиминации из крови в клеточно-тканевые структуры) или неспособность витамина проявлять свои

биологические свойства (при блокаде антагонистами, полной модификации или разрушении молекулы витамина).

Гиповитаминоз – наиболее часто встречающееся патологическое состояние, возникающее вследствие снижения содержания того или иного витамина в организме либо ослабления его биологического действия.

По происхождению различают экзогенные и эндогенные гиповитаминозы.

Экзогенные гиповитаминозы являются приобретенными и возникают вследствие недостаточного содержания витаминов в пище.

Эндогенные гиповитаминозы могут быть наследственными (ребенок рождается с наследственным дефектом, сопровождающимся нехваткой витамина) и приобретенными (в результате нарушения обмена витаминов, возникающего внутриутробно или постнатально).

Наследственные гиповитаминозы могут быть как витамин-зависимыми (ослабляются под влиянием крайне высоких доз экзогенных витаминов), так и витамин-резистентными (они не ослабляются даже под влиянием крайне высоких доз экзогенных витаминов). К наследственным гиповитаминозам относят недостаток количества или биологической активности как водорастворимых (В₁, В₂, В₆, В₁₂, фолиевой кислоты и др.), так и липидорастворимых (А, Е, D, К) витаминов.

Приобретенные гиповитаминозы встречаются значительно чаще, чем наследственные. В частности, они возникают в результате нарушения таких процессов: 1) поступление витаминов с пищей; 2) высвобождение витаминов из пищи в пищеварительном канале; 3) всасывание витаминов в слизистой пищеварительного тракта; 4) транспорт витаминов в биологических средах (из-за расстройств крово- и лимфообращения, а также дефицита транспортных белков); 5) высвобождение витаминов из комплекса транспортный белок + витамин и элиминация их из крови в ткани; 6) метаболизм витаминов в клетках с переходом витаминов в активную форму; 7) взаимодействие витаминов с соответствующими рецепторами клеток.

Гипервитаминоз – патологическое состояние, основу которого составляет повышенное как содержание того или иного витамина в организме, так и биологическое его действие. Клинически наиболее тяжело протекают гипервитаминозы А, D, К, В₁ и В₆.

Дисвитаминоз – патологическое состояние, основу которого составляет одновременно возникающее снижение содержания или биологической активности одного или нескольких витаминов и увеличение другого или других витаминов. Обычно возникает в результате несбалансированного поступления в организм разных витаминов и / или избирательного расстройства всасывания, транспорта, метаболизма, выведения либо взаимодействия с рецепторами.

7.3.1. Краткая характеристика клинических проявлений недостаточности водорастворимых витаминов

7.3.1.1. Гиповитаминоз В₁ (тиамина)

Возникает в результате хронического недополучения с пищей витамина В₁ (главным образом с зерновыми и бобовыми растительными продуктами, а также с продуктами животного происхождения), но может возникнуть и при длительном злоупотреблении алкоголем.

При выраженном гиповитаминозе В₁, характерном для болезни бери-бери, наиболее часто (на фоне общей слабости, быстрой утомляемости, головной боли, тахикардии) отмечают различные клинические формы этого заболевания.

При влажной (сердечно-сосудистой) форме болезни бери-бери после первоначальной активизации деятельности сердца (проявляющейся увеличением сердечного выброса, пульсового давления и тахикардии, а также повышением температуры кожи и гиперидрозом) постепенно развивается сердечная недостаточность (проявляющаяся снижением сердечного выброса, развитием отека легких и отека периферических тканей, особенно нижних конечностей, метаболическим ацидозом, а также понижением температуры кожи и ее цианотичностью).

При сухой (полиневропатической) форме заболевания наиболее часто отмечают двустороннее воспаление нервных стволов нижних конечностей, проявляющееся различными по характеру и степени выраженности парестезиями, особенно возникновением в ночное время ощущения жжения в стопах, болезненности ног (чаще икроножных мышц), быстрой физической утомляемостью и хромотой при ходьбе. Позднее начинают страдать сухожильные рефлексы, развивается гипо- и атрофия мышц.

При церебральной (полиэнцефалитной) форме болезни бери-бери развивается синдром Вернике-Корсакова, проявляющийся нарушением памяти и ориентировки во времени и пространстве, а затем – расстройствами мозгового кровообращения, психики, движений глаз, нистагмом, ухудшением зрения, развитием энцефалопатии, заканчивающейся комой и даже летальным исходом.

Диагноз недостаточности витамина В₁ ставят по снижению содержания этого витамина в суточной моче (ниже 50 мкг/сут) и активности кокарбоксилазы в эритроцитах (ниже 20-40 мкг/л), а также по увеличению содержания пирувата в плазме (выше 0,01 г/л) и суточной моче (выше 25 мг/сут).

Лечение выраженной недостаточности витамина В₁ должно быть комплексным и включать госпитализацию, постельный режим, диетотерапию (прием пищи, богатой витамином В₁, в том числе муки, особенно ржаной и крупного помола; пищевых отрубей; гречневой и овсяной круп, бобовых, пищевых дрожжей, мяса, печени, а также пищи со сниженным содержанием углеводов), назначение препаратов витамина В₁ как внутрь, так и парентерально.

7.3.1.2. Гиповитаминоз В₂ (рибофлавина)

Возникает в результате недостаточности поступления с пищей круп, бобовых продуктов, но главным образом – печени, почек, яиц, молока и сыра.

Клинически на ранних этапах развития недостаточность витамина В₂ проявляется развитием ангулярного стоматита, хейлита, глоссита, конъюнктивита, кератита, слезоточивости, светобоязни, дерматита. На поздних этапах присоединяются гипохромная анемия, парестезии, атаксия, повышение сухожильных рефлексов, а у беременных – еще и развитие аномалий скелета плода.

Диагноз ставят на основании клинических симптомов, снижения содержания рибофлавина в эритроцитах (ниже 100 мкг/л) и моче (ниже 30 мкг рибофлавина на 1 г креатинина).

Лечение недостаточности рибофлавина включает: 1) назначение диеты, содержащей значительное количество витамина В₂ (в том числе пищевых дрожжей); 2) введение этого витамина внутрь или внутримышечно; 3) назначение других витаминов группы В; 4) лечение основного заболевания, вызвавшего недостаточность данного витамина.

7.3.1.3. Гиповитаминоз В₆ (пиридоксина, пиридоксаля, пиридоксамина)

Возникает вследствие недостаточности поступления в организм растительных продуктов (особенно злаковых, бобовых и бананов) и/или животных (мяса, почек, печени, рыбы) продуктов, а также снижения синтеза этого витамина в кишечнике с участием сапрофитной микрофлоры.

В патогенезе нарушений, характерных для гиповитаминоза В₆, лежат расстройства в основном белкового обмена (в частности, процессов дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот), а также липидного обмена.

Клинически проявляется сначала развитием общей слабости, быстрой физической и умственной утомляемости, раздражительности, бессонницы, а позже возникновением себореи, дерматоза, хейлита, стоматита, глоссита, прогрессирующих анемии, лимфопении, парестезий, снижения рефлексов, особенно проприоцептивных и вибрационных.

Диагноз ставят на основании клинических симптомов, снижения содержания витамина В₆ в цельной крови (ниже 50 мкг/л) и повышения активности трансаминаз в эритроцитах.

Лечение недостаточности витамина В₆ должно быть длительным и включать: 1) назначение диеты, богатой данным витамином (в том числе пищевых дрожжей), 2) исключение препаратов, способных инактивировать витамин В₆, 3) назначение внутрь или парентерально (внутримышечно или внутривенно) препарата В₆, 4) лечение заболеваний пищеварительного тракта.

7.3.1.4. Гиповитаминоз В₁₂ (цианокобаламина, внешнего фактора Касла)

Возникает в результате нарушения следующих процессов: 1) поступление в организм витамина В₁₂ с пищей (главным образом с печенью и мясом); 2) образование комплекса витамина с гастромукопротеином (внутренним фактором Касла) в желудке и двенадцатиперстной кишке; 3) всасывание образованного комплекса через слизистую оболочку тонкой кишки; 4) транспорт витамина с белками крови; 5) элиминация витамина из крови в клетки, ткани и органы; 6) депонирование витамина (в основном в печени); 7) синтез витамина с

участием сапрофитных микроорганизмов в толстой кишке и всасывание через слизистую оболочку кишки в кровь; 8) элиминация витамина из крови в ткани; 9) активизация метаболизма витамина; 10) усиление выведения витамина из организма (главным образом с калом и мочой).

В патогенезе расстройств, характерных для гиповитаминоза В₁₂, лежат нарушения разнообразных биохимических реакций (преимущественно процессов трансаминирования), образования метилкобаламина, снижение активности метионинтрансферазы, синтеза метионина, тетрагидрофолиевой кислоты, пуринов, а в итоге – ослабление синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Дефицит витамина В₁₂ усугубляется при недостаточности в организме фолиевой кислоты.

Клинически проявляется мегалобластической анемией Аддисона-Бирмера, лейкопенией и тромбоцитопенией. Все это приводит к ослаблению клеточного и гуморального, специфического и неспецифического звеньев иммунитета, развитию прогрессирующих общей слабости, быстрой утомляемости, сердцебиения, одышки, головокружения, повышенной раздражительности и снижению аппетита.

Диагноз ставят на основании перечисленных симптомов в сочетании с наличием хронического атрофического гастрита, дуоденита, энтероколита, а также снижения содержания витамина В₁₂ в биологических средах организма (особенно в крови и пунктате печени). В кале, моче и поте содержание витамина может быть нормальным или увеличенным.

Лечение должно быть направлено на устранение или ослабление этиотропных, патогенетических факторов: включение в пищу продуктов, богатых витамином В₁₂, ликвидация или резкое ослабление нарушений функций различных отделов пищеварительного тракта, введение в организм (как внутрь, так и парентерально) препаратов витамина В₁₂ и поливитаминов.

7.3.1.5. Недостаточность фолиевой кислоты (витамина В₉)

Возникает в результате: 1) недостатка поступления в организм фолиевой кислоты в составе различных фолацинов с пищей (особенно с печенью); 2) нарушения всасывания витамина в тонкой кишке из-за различных воспалительных, дистрофических и опухолевых процессов; 3) расстройства транспорта витамина с белками крови;

4) нарушения депонирования витамина в печени и костном мозге; 5) нарушения метаболизма витамина в тканях; 6) ускорения выведения витамина из организма.

В *патогенезе* расстройств, характерных для дефицита фолиевой кислоты *лежат* разнообразные нарушения биохимических реакций, основу которых составляет расстройство синтеза метионина, тетрагидрофолиевой кислоты, пуринов, нуклеиновых кислот и белка, особенно в кроветворных клетках. Недостаточность фолиевой кислоты усугубляется при дефиците витамина В₁₂.

Клинические проявления недостаточности фолиевой кислоты сходны с недостаточностью витамина В₁₂ (развитие мегалобластической анемии, лейкопении, тромбоцитопении, угнетение специфического и неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, формирование вторичной инфекции и др.).

Диагноз ставят на основании снижения содержания фолиевой кислоты в биологических средах организма и увеличения ее количества в моче, кале и поте, развития хронических деструктивно-воспалительных процессов в пищеварительном тракте, особенно в слизистой оболочке начального отдела тонкой кишки.

Лечение недостаточности фолиевой кислоты *заключается* в ликвидации или снижении действия как патогенных, так и патогенетических факторов, вызывающих дефицит, а также в назначении пищи, богатой фолиевой кислотой, и препаратов фолиевой кислоты. При необходимости следует устранить расстройства функций пищеварительного и мочевыделительного трактов.

7.3.1.6. Гиповитаминоз С (аскорбиновой кислоты)

Возникает вследствие значительного: 1) снижения поступления в организм растительных продуктов (шиповника, черной смородины, облепихи, клубники, ежевики, земляники и других ягод; яблок, слив, вишни, мандаринов, апельсинов, лимонов и других плодов; моркови, свеклы, зеленого лука, капусты, шпината и других овощей), а также мясных продуктов (печени, мяса, мозга и др.), особенно при их длительной тепловой обработке в негерметичной посуде; 2) расстройства всасывания витамина С в слизистую оболочку пищеварительного тракта, особенно при ахлоргидрии и диарее; 3) повышения потребности в витамине (при беременности, лактации, тиреотоксикозе, хронических воспалительных заболеваниях, злокачественных опухолях,

травматической, и ожоговой болезнях, хроническом стрессе); 4) ускорения выведения витамина из организма.

Дефицит витамина С может привести к развитию цинги (скорбута).

В патогенезе данного заболевания *лежат* следующие патогенетические факторы: 1) многообразные нарушения окислительно-восстановительных процессов в различных тканях и органах; 2) уменьшение образования дегидроаскорбиновой кислоты, а значит и переноса водорода; 3) угнетение синтеза гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, кортикостероидных гормонов, коллагена различных видов соединительной ткани, в том числе костей и дентина зубов; 4) нарушение гемопоэза; 5) снижение синтеза тирозина; б) уменьшение активации фолиевой кислоты и т.д.

Клинические проявления гиповитаминоза С *возникают и нарастают медленно*. Сначала развиваются общая слабость, недомогание, похудание, боли в мышцах и суставах, повышенная раздражительность. Позже, на фоне усиления выраженности перечисленных неспецифических нарушений возникают и прогрессируют отечность, гиперемия и кровоточивость десен, отечность нижних конечностей, появление кровоизлияний в области волосяных фолликулов кожи (особенно на ногах), надкостницы, суставов и конъюнктивы глаз, а также замедление заживления различных (механических, термических, химических) ран, поврежденных костей и развитие диареи.

Диагноз ставят на основании снижения количества витамина С в сыворотке крови (менее 23 мкмоль/л) и выявленных клинических симптомов (особенно кровоизлияний в кожу, слизистые оболочки, околоуставные сумки, возникающих спонтанно или при незначительных травмах). Диагностическим признаком служит положительный симптом щипка.

Лечение гиповитаминоза С *заключается* в назначении: 1) соответствующей диеты – пищи, содержащей большое количество витамина С, принимаемой в сыром виде или приготовляемой с учетом температурного режима и в герметической посуде; 2) различных лекарственных препаратов витамина С для приема внутрь или парентерально.

7.3.1.7. Недостаточность биотина

Возникает в результате недостаточного поступления биотина с

пищей при голодании либо вследствие избыточного и длительного приема сырого яичного белка, а также антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, нарушающих синтез витамина в кишечнике.

Дефицит биотина приводит к снижению содержания и активности биотин-содержащих ферментов, обеспечивающих процессы карбоксилирования (включения CO_2 в органические кислоты).

Клинически проявляется анемией, дерматитами, чрезмерным образованием кожного сала, повышенной ломкостью и выпадением волос, болями в мышцах, угнетением психики и т.д.

7.3.1.8. Недостаточность витамина РР (витамина В₃, ниацина, никотиамида, никотиновой кислоты)

Возникает вследствие резкого и длительного снижения поступления витамина РР с пищей и / или угнетения синтеза никотиновой кислоты из триптофана. Показателем недостаточности считают прием витамина РР в количестве менее 18 мг в сут.

Дефицит никотиновой кислоты сопровождается угнетением витамин РР-зависимых обменных процессов.

Клинически проявляется либо в развитии ярко выраженной болезни – *пеллагры*, названной так из-за возникновения шершавости кожи (pellagra) вследствие дефицита витамина РР (pellagra prevention), либо клинически стертой болезни Хартнупа. При развитии болезни кожа начинает шелушиться, затем формируется гиперкератоз, участки эритемы или ярко выраженного дерматита с последующей пигментацией кожи. В начале развития гиповитаминоза РР возникает чувство жжения во рту, затем появляются стоматит, гингивит и даже язвы на слизистых оболочках рта, желудка, тонкой и, особенно, толстой кишок. Возникающие интенсивные боли в области живота сопровождаются длительной диареей, приводящей к гипогидратации организма. Нередко выявляют расстройства психики в виде либо депрессивных состояний, либо галлюцинаций, либо психозов и приобретенной деменции (слабоумия).

Лечение дефицита витамина РР включает назначение пищи, содержащей данный витамин, либо препаратов витамина РР.

7.3.1.9. Недостаточность пантотеновой кислоты («вездесущей» кислоты, витамина В₅)

Возникает крайне редко, главным образом при длительном полном или частичном голодании с употреблением воды, потому что витамин В₅ содержат практически все пищевые продукты (животного, растительного и микроорганизменного происхождения).

Дефицит пантотеновой кислоты ведет к развитию недостаточности коэнзима А, сопровождающейся нарушением многообразных метаболических процессов: окисления жирных кислот, окислительного декарбоксилирования, синтеза макроэргов (в цикле трикарбоновых кислот), жиров, фосфолипидов, стероидных гормонов, гема Нб, ацетилхолина и др.

Клинически проявляется развитием нарушений в различных регуляторных и исполнительных системах. Это расстройства нервной [усталость, снижение работоспособности, нарушения сна (гипо- и диссомнии), головная боль, парестезии, невриты, параличи и др.], эндокринной систем (гипокортицизм дегенеративного происхождения), заболеваний сердца, почек, органов пищеварения (дистрофические, функциональные нарушения и др.).

Лечение гиповитаминоза В₅ включает назначение препаратов пантотеновой кислоты, усиленное питание, общеукрепляющие мероприятия.

7.3.2. Характеристика клинических проявлений недостаточности липидорастворимых витаминов

Гиповитаминозы липидорастворимых витаминов чаще имеют приобретенное происхождение, реже наследственное.

7.3.2.1. Гиповитаминоз А

Возникает в результате: 1) недостатка поступления с пищей продуктов животного (например, треска, печень, яичный желток, молоко, сливочное масло и др.) и растительного (в частности, морковь, шпинат, салат, петрушка, крыжовник, черная смородина и др.) происхождения, содержащих витамин А и его витаминеры (ретинол, β-каротин, дегидроретинол, ретиналь, ретиноевая кислота); 2) ослабления распада ретинола на две молекулы витамина А и их

всасывания через слизистую оболочку кишок (особенно из-за дефицита желчных кислот); 3) нарушения транспорта витамина с белком-переносчиком; 4) расстройства депонирования витамина в печени; 5) ослабления взаимодействия с рецепторами ретиноидов; 6) нарушения метаболизма витамина и провитаминов в тканях; 7) ускорения выведения их из организма.

Дефицит витамина А (содержащего большое количество ненасыщенных связей) *сопровождается* нарушением различных окислительно-восстановительных процессов в клеточно-тканевых структурах организма, уменьшением содержания зрительного белкового пигмента (родопсина) сетчатки глаза, торможением процессов транскрипции в ядрах клеток, нарушением активности генов.

Клинически гиповитаминоз А *проявляется* следующими расстройствами: 1) развитие гемералопии (куриной слепоты – невозможности видеть в сумерках); 2) нарушение структуры и функций эпителиальной ткани (в виде сухой, шелушащейся, ороговевающей, шершавой кожи, особенно в области коленных и локтевых суставов); 3) сухость роговицы (ксерофтальмия), ее эрозирование и изъязвление (кератомалация), в том числе из-за снижения секреторной активности слезных желез; 4) снижение устойчивости слизистых оболочек и кожи к действию микроорганизмов; 5) развитие воспалительно-инфекционных заболеваний: конъюнктивитов, кератитов, бронхитов, гастритов, энтеритов, колитов, уретритов и др.; 6) возникновение гипохромной анемии и т.д.

Лечение гиповитаминоза А *заключается* в назначении пищи, содержащей значительное количество данного витамина и различных препаратов витамина А.

7.3.2.2. Гиповитаминоз D

Обусловлен чаще всего недостаточным его поступлением в организм с пищей (дефицит таких продуктов, как печень, яичный желток и т.д.), *а также сниженным образованием активного витамина из провитаминов в коже под влиянием дефицита ультрафиолетовых лучей.*

Дефицит витамина D *сопровождается* снижением всасывания Ca^{+2} и фосфатов в кишечнике, реабсорбции Ca^{+2} в канальцах почек, а в итоге – уменьшением количества Ca^{+2} и фосфатов в крови и костях.

Клинически *проявляется* в виде рахита, характеризующегося

снижением минерализации (содержания фосфорно-кальциевых комплексов) костей и зубов. Вследствие этого обнаруживают их размягчение, деформацию, остеопороз, частые переломы, развитие на границе костей и хрящей утолщений (рахитических четок), замедление прорезывания первых зубов и развития в них дентина, развитие и прогрессирование генерализованной мышечной гипотонии, снижение двигательной активности, быструю утомляемость (вследствие нарушения иннервации и метаболизма в скелетных мышцах) и т.д.

Лечение гиповитаминоза D заключается в назначении препаратов витамина D (D₂-витамина растительного происхождения, D₃-витамина животного происхождения) и паратгормона (для превращения витамина D₂ в D₃ – кальцитриол).

7.3.2. 3. Гиповитаминоз E (недостаточность токоферола)

Возникает при уменьшении поступления в организм различных нерафинированных растительных масел, а также злаковых и бобовых зеленых растений, жирного мяса, яиц, молока, приводящем к снижению содержания витамина E в плазме крови менее 8 мкг/мл.

Первичная недостаточность витамина выявляется у младенцев при избытке полиненасыщенных жирных кислот вследствие искусственного вскармливания ребенка, а также у детей при недостатке белковой пищи.

Вторичная недостаточность возникает при значительных нарушениях пищеварения в результате повреждения поджелудочной железы, недостаточности поступления конъюгированных желчных кислот в кишечник, развития язвенного илеоэюнита, амилоидоза стенок тонкой кишки, синдрома короткой кишки, гипогаммаглобулинемии и т.д.

В патогенезе дефицита витамина E большое значение принадлежит активизации перекисного свободно радикального окисления липидов в клеточных мембранах, снижению биосинтеза гема и различных белков, нарушению тканевого дыхания.

Клинически проявляется развитием гемолитической анемии, абета-липопротеидемии, миокардиодистрофии, избыточным отложением сфинголипидов в мышечной ткани, креатинурией, снижением функций клеточного и гуморального звеньев иммунитета, расстройствами центральной и периферической нервной системы (в результате демиелинизации нейронов) в виде мозжечковой атаксии, полиневритов

и нарушений процессов проприоцепции.

Лечение гиповитаминоза Е заключается в назначении пищевых продуктов (растительные масла, семена подсолнечника, арахиса, миндаля и др.), богатых этим витамином, а также препаратов витамина Е (токоферола ацетата) внутрь или внутримышечно.

7.3.2.4. Гиповитаминоз К

Обусловлен снижением синтеза витамина в кишечнике (из-за подавления сапрофитной микрофлоры принимаемыми внутрь антибиотиками и сульфаниламидными препаратами), *нарушением всасывания витамина К в пищеварительном тракте* (при дефиците желчи), *развитием тяжелой патологии печени* (например, гепатит, цирроз), *назначением антикоагулянтов непрямого действия*. Недостаточный прием пищи, содержащей витамин К (свиной печени, растительного масла, зелени) существенного влияния на развитие гиповитаминоза К не оказывает.

В патогенезе дефицита витамина К большое значение принадлежит снижению активации II, VII, IX и X факторов свертывания крови.

Клинически проявляется развитием геморрагического синдрома в виде различных кровотечений (из десен, носовых, желудочно-кишечных кровотечений), кровоизлияний (внутрикожных и подкожных) и гипохромной анемии.

Диагноз ставят, во-первых, по снижению (примерно на треть) содержания протромбина, проконвертина, фактора Кристмаса и фактора Стюарта-Прауэр; во-вторых – по увеличению (примерно на четверть) протромбинового времени.

Лечение заключается в назначении больным пищевых продуктов, богатых витамином К (растительного происхождения – брюссельская и цветная капуста, шпинат, растительные масла и прочее; животного происхождения – говяжья и свиная печень, рыбная мука и др.), и препаратов витамина К (менадиона натрия бисульфита, менадиона, натрия бисульфит).

7.3.3. Характеристика клинических проявлений избытка водорастворимых витаминов

Гипервитаминоз В₁ способствует развитию гипертензивных состояний.

Гипервитаминоз В₂ не развивается.

При гипервитаминозе В₆ отмечают развитие атаксии, снижение глубокой проприоцептивной и вибрационной чувствительности (особенно нижних конечностей). При отмене препаратов витамина В₆ и поступления витамина В₆ с пищей отмеченные расстройства исчезают крайне медленно.

Гипервитаминоз В₁₂ не выявлен.

Гипервитаминоз фолиевой кислоты не проявляется значительными расстройствами. В эксперименте отмечена возможность развития иммунодефицита.

Гипервитаминоз С, биотина и пантотеновой кислоты обычно не отмечают.

Гипервитаминоз РР обычно проявляется временной артериальной гиперемией кожи лица с ощущением жара, хотя возможно развитие анафилактических реакций.

7.3.4. Характеристика клинических проявлений избытка липидорастворимых витаминов

Гипервитаминоз А проявляется развитием следующих расстройств: тошноты, рвоты, головной боли, сонливости или повышенной раздражительности, фотофобии, шелушения, пигментации и трещин кожи ладоней и ступней, сухости и ломкости ногтей и волос, выпадения волос, потери аппетита, увеличения печени и селезенки, торможения созревания и деструкции хрящевой и костной тканей, угнетения синтеза белков, а иногда и тератогенных эффектов.

Гипервитаминоз D характеризуется развитием гиперкальциемии, кальцификации разных органов, гиперкальциурией, развитием почечной недостаточности, уремии, артериальной гипертензии, аритмий сердца, кальцификации клапанов сердца, сердечной недостаточности, клонико-тонических судорог и даже смерти.

Гипервитаминоз E у взрослых не выявляют, у недоношенных может проявиться развитием энтероколита и сепсиса.

Гипервитаминоз K можно вызвать передозировкой витамина K у новорожденных, что проявляется развитием гемолитического синдрома.

8. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

8.1. Биологическая роль воды

Роль воды для жизни всех существ, включая и человека, огромна. Вода – жизненно необходимый компонент структуры клеток и тканей, внутренних сред организма, а также обязательный участник происходящих в них различных видов обмена веществ. Вода представляет не только структурную и метаболическую, но и функциональную основу жизнедеятельности всех клеточных и внеклеточных образований организма.

С водой поступают, транспортируются и выводятся разнообразные органические и неорганические, простые и сложные вещества и соединения, которые в водной среде организма претерпевают разнообразные метаболические превращения. Вода с различными растворенными, коллоидными и комплексными веществами и соединениями предопределяет разнообразные биохимические и физико-химические реакции синтеза (ассимиляции) и распада (диссимиляции), процессы активного и пассивного транспорта через сосудистые и гистиоцитарные барьеры (мембраны).

8.2. Количество воды в организме и его секторах

Количество воды в организме и его секторах (компартаментах) определяется возрастом, полом и особенностями жизни человека. Так, общее количество воды в организме взрослого человека колеблется от 50 до 65 % его массы тела и составляет 35-45 л. У эмбриона ее содержание достигает 90-95 % массы тела. У детей процент воды больше, чем у юношей и молодых людей, а у последних – больше, чем у лиц зрелого и, особенно, пожилого и старческого возраста. В разных органах человека одного и того же возраста и пола определяют разное количество воды. Причем в тканях с большим содержанием воды, как правило, отмечают и большую интенсивность метаболических процессов и наоборот. У мужчин содержание воды несколько больше, чем у женщин. У лиц одного пола, но с большей массой тела, воды, как правило, больше, чем у лиц с меньшей массой тела.

Вода организма состоит из *внутриклеточной* (24-30 л, 30-40 % массы тела, т.е. $\frac{2}{3}$ общего ее содержания в организме) и *внеклеточной* (12-15 л, 15-20 % массы тела, т.е. $\frac{1}{3}$ общего ее содержания в ор-

ганизме) жидкости. Внеклеточная (экстрацеллюлярная) жидкость включает *внутрисосудистый сектор*, состоящий из воды плазмы крови (2-3 л, 3-4% массы тела) и лимфы (1-2 л, 1,2-1,5 % массы тела), *интерстициальный сектор* (9-12 л, 12-15 % массы тела) и *трансклеточный сектор* (0,7-1,5 л, 0,8-1,3 % массы тела). Таким образом, наибольшее количество воды сосредоточено в интерстициальном секторе, где ее примерно в 4 раза больше, чем в плазме и в 10 раз больше, чем в лимфе.

Внутри- и внеклеточные сектора отделены друг от друга цитоплазматическими мембранами, хорошо проницаемыми для воды и избирательно проницаемыми для ионов, минеральных соединений, ФАВ и различных органических соединений.

Вода (вне- и внутриклеточная) находится в трех основных состояниях (формах):

- *свободное* (мобильное) состояние; эта вода изменяется в наибольшей степени и составляет наибольшее количество;
- *связанное* состояние, главным образом с гидрофильными коллоидами, а также с другими веществами, находящимися в связи с мицеллиями и в межмицеллярных пространствах, в том числе в адгезированном состоянии, когда вода находится на поверхности коллоидов;
- *конституционное* состояние, при котором вода входит в структуру молекул белков, липидов, углеводов и их комплексных соединений.

Изменение состояния воды сопровождается ее передвижениями в клетках, интерстиции, трансцеллюлярных полостях, а также между ними и сосудистым (как кровеносным, так и лимфатическим) руслом.

8.3. Водный баланс

Количество воды, как во всем организме, так и в разных его секторах (компартаментах) зависит от следующих факторов:

- поступление воды в организм с жидкостью и пищей;
- образование воды и расходование ее в процессе метаболизма;
- выведение воды из организма с мочой, потом, калом, выдыхаемым воздухом;
- передвижение жидкости в организме, главным образом, за счет выделения пищеварительных секретов и всасывания воды в пищеварительном и мочевыделительном тракте.

Для здоровых людей характерен нулевой водный баланс: в течение суток количество поступающей в организм воды и образующейся в нем метаболической воды соответствует количеству выводимой из организма воды, что составляет около 2,2-2,5 л.

Вода в организм поступает в основном за счет экзогенной пищевой (около 1,0-1,2 л) и питьевой (около 0,8-1,0 л) воды. Метаболической воды образуется около 300 мл в сут, главным образом за счет окисления водорода липидов, углеводов и белков молекулярным кислородом. Так, при окислении 100 г липидов образуется примерно 107 мл воды, 100 г углеводов – 55 мл воды, 100 г белков – 41 мл воды.

Выводится вода преимущественно в виде мочи с колебаниями от 1,0 до 2,0 л (в среднем около 1,2-1,5 л), незаметных потерь с потом (0,5-0,7 л) и водяными парами выдыхаемого воздуха (0,4-0,5 л), жидкой части кала (около 0,1-0,2 л).

Следует отметить, что за сутки секретруется от 8 до 10 л воды пищеварительных секретов (слюны – 0,5-2 л, желудочного сока – 2-2,5 л, поджелудочного сока – 1,5-2,5 л, желчи – 0,5-1,5 л, кишечного сока – 2-2,5 л), вода которых почти в таком же количестве (минус 100-200 мл, входящих в состав кала) обратно всасывается в кровь и лимфу.

Сохранение постоянства объема воды, как внутриклеточной, так и внеклеточной, существенно зависит от постоянства электролитного (ионного) состава в этих секторах.

Распределение электролитов в различных секторах организма характеризуется не только их динамическим постоянством, но и специфичностью состава. Так, преобладающие электролиты внеклеточного сектора – ионы натрия (90 % катионов) и хлора (60 % анионов), а внутриклеточного сектора – ионы калия (80-90 % катионов) и фосфатов (56 % анионов). В клетках также много белков (30 % всех веществ), в крови их значительно меньше (7-8 % всех веществ).

Различие в электролитном составе секторов объясняют меньшей проницаемостью мембран для катионов (особенно для натрия – внутрь клетки и для калия – из клетки наружу) и значительно большей – для анионов (для хлора и бикарбонатов – внутрь клетки, а для фосфатов – из клетки наружу). Однако они удерживаются в разных секторах на относительно постоянном уровне в связи с удержанием их противоположно заряженными молекулами. Наряду с пассивным транспортом (непрерывной диффузией) ионов по градиенту концен-

траций, большое значение имеет активный (с затратой энергии) перенос ионов против градиента концентраций.

Осмотическая концентрация (осмолярность), определяемая суммарным содержанием катионов и анионов во внутриклеточных и внеклеточных секторах, примерно одинакова, что обеспечивает сохранение ионного, кислотно-основного и водного гомеостаза.

Количество жидкости и величина осмолярности во внеклеточном секторе зависит в основном от содержания натрия, а во внутриклеточном – калия.

Важный фактор в распределении внеклеточной жидкости между внутрисосудистым и интерстициальным секторами – соотношение коллоидно-осмотического давления крови, интерстициальной жидкости и внутриклеточной жидкости различных тканей, а также величина градиента гидродинамического давления в артериальном и венозном концах капилляров.

8.4. Регуляция обмена воды в организме

Сложно организованная система регуляции водного обмена представлена афферентным, центральным и эфферентным звеньями.

В роли *афферентного звена* выступают такие факторы: 1) обширные поля различных рецепторных образований (волюмо-, осмо-, хемо-, баро-, терморекцепторы) слизистых оболочек полости рта, желудка, кишок, тканей различных органов, особенно гипоталамуса; 2) дистантные рецепторы (зрительные, слуховые); 3) гуморальные стимулы: АДГ; натрийуретический фактор; ренин, ангиотензин-2, ангиотензин-3; минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон); глюкокортикоиды (кортизол, кортизон, кортикостерон) и др.

При недостатке воды в организме (гипогидратация клеток), при повышении осмолярности плазмы крови более нормы (т.е. более 280-300 мосм/л) активизируется *центр жажды*, представляющий совокупность нейронов гипоталамуса (супраоптических, паравентрикулярных и других его ядер), а также некоторых структур коры больших полушарий (ответственных за формирование субъективного ощущения жажды).

Возбуждение центра жажды активизирует *эфферентное звено*, включающее нервные вегетативные волокна и гуморальные факторы. В итоге в ответную реакцию организма вовлекаются органы, регулирующие изменение содержания воды в организме (почки, потовые

железы кожи, кишечник, легкие). Почки обеспечивают усиление реабсорбции воды и вместе с другими органами уменьшают ее выведение из организма. Это обеспечено через активизацию синтеза и действия АДГ, ренина, ангиотензина-II, ангиотензина-III, минералокортикоидов (особенно альдостерона), глюкокортикоидов, а также через уменьшение образования и действия атриального натрийуретического фактора.

8.5. Типовые формы нарушения водного баланса

Нарушения водного баланса делят на два основных вида: положительный и отрицательный.

Положительный водный баланс (гипергидрия, гипергидратация, в том числе отеки) сопровождается чрезмерным накоплением воды в организме на различных уровнях его организации (местном или локальном, системном или организменном) в результате преобладания поступления воды в организм и / или образования воды в нем над выведением воды из организма.

Отрицательный водный баланс (гипогидрия, гипогидратация, обезвоживание) сопровождается развитием дефицита воды в организме в результате превалирования выведения воды из организма над поступлением ее в организм и / или образованием ее в нем.

Любая форма *дисгидрий* (как гипер-, так и гипогидратация) может развиваться либо в клеточном секторе (*интрацеллюлярная форма*), либо во внеклеточном секторе (*экстрацеллюлярная форма*), либо одновременно и в том, и в другом секторах (*смешанная, или тотальная форма*).

В зависимости от изменений осмотической концентрации внеклеточной жидкости (главным образом плазмы крови и тканевой жидкости) различают следующие три основных вида дисгидрий:

- *гиперосмолярная* (более 300 мосм/л) гипер- и гипогидратация;
- *гипоосмолярная* (менее 280 мосм/л) гипер- и гипогидратация;
- *изоосмолярная* (в пределах нормы – 280-300 мосм/л) гипер- и гипогидратация.

8.5.1. Характеристика основных видов гипергидратации

8.5.1.1. Гиперосмолярная гипергидратация

Гиперосмолярная гипергидратация характеризуется положительным водным и электролитным балансом. Возникает, когда осмотическое давление (осмолярность) внеклеточной жидкости превышает нормальные величины и величины, определяемые во внутриклеточной жидкости.

Этиология гиперосмолярной гипергидратации обусловлена введением в организм гипертонических растворов в объемах, превышающих возможности выделительной системы (кожи, слизистых пищеварительной системы, особенно почек).

Это возникает при: 1) вынужденном питье морской воды, солевых растворов, употреблении в пищу соленых продуктов при отсутствии обычных продуктов и пресной воды; 2) бесконтрольном введении в организм солевых растворов, особенно на фоне ограничения или прекращения выделения воды и / или солей почками, а также кожей и пищеварительным трактом.

В патогенезе развития гиперосмолярной гипергидратации важную роль играет чрезмерный синтез минералокортикоидов (первичный или вторичный гиперальдостеронизм), а также глюкокортикоидов (синдром или болезнь Иценко-Кушинга), паратгормона и сниженное образование и действие атриального Na-уретического фактора, АДГ, инсулина.

Клинические проявления обусловлены внеклеточной гипергидратацией и / или гиперосмолярностью (сердечные отеки, отек легких и / или мозга, повышение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, АД, центрального венозного давления, нарушение дыхания, гипоксия смешанного типа, нервно-психические расстройства, ощущение жажды) и внутриклеточной гипогидратацией и / или гиперосмолярностью в связи с мобилизацией внутриклеточной жидкости и переходом ее во внеклеточное пространство (усиление жажды, гипоксии, нервно-психических расстройств, общего возбуждения, беспоконья, судороги, сменяющиеся развитием и прогрессированием заторможенности, снижение рефлексов, вплоть до их отсутствия, и потеря сознания при развитии гиперосмотической комы).

Лечение заключается в использовании лечебных мероприятий и лекарственных средств, обеспечивающих удаление из организма, как

солей, так и воды (введение диуретиков, салуретиков, ингибиторов альдостерона и / или ангиотензина-II), а также ослабляющих психо-эмоциональное напряжение (назначение нейротропных, седативных средств, фитоадаптогенов и др.).

8.5.1.2. Изоосмолярная гипергидратация

Характеризуется положительным водным балансом (увеличением объема внеклеточной жидкости с нормальной осмолярностью). При этой патологии не происходит перераспределения жидкости между внутри- и внеклеточным секторами, имеющими нормальную осмолярность.

Этиология. Изоосмолярная гипергидратация обусловлена либо введением в организм значительного количества изотонических растворов (хлорида натрия или калия и др.), либо развитием различных видов патологии, сопровождающихся гипопроотеинемией (например, печеночная недостаточность, нефротический синдром, а также голодание), повышением проницаемости сосудистых стенок (интоксикации, инфекции, гиповитаминозы С, Р и др.), либо возникновением недостаточности кровообращения (венозный застой) и лимфообращения (лимфостаз) и др.

В патогенезе развития изоосмолярной гипергидратации важное место занимает увеличение количества жидкости в интерстициальном секторе (приводящее к отечному синдрому) и в трансцеллюлярном секторе (формирующее водянки тех или иных полостей).

Клинически изоосмолярная гипергидратация проявляется сначала гиперволемией, увеличением ОЦК, сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, АД, а позже – развитием сердечной недостаточности и разнообразных по механизму развития отеков (в результате нарушения гемодинамики, особенно в связи с увеличением венозного давления, либо в результате повышения проницаемости мембран или снижения онкотического давления).

Лечение направлено на более быстрое и эффективное уменьшение количества жидкости во внеклеточном секторе (сосудах, интерстициальном и трансцеллюлярном пространствах) организма путем прекращения дальнейшего введения в организм изотонических растворов, нормализации нарушенного крово- и лимфообращения, проведения противоотечной терапии, ослабления и ликвидации основного заболевания. В качестве важных лечебных средств выступают мо-

чегонные, кардиотропные и вазоактивные средства.

8.5.1.3. Гипоосмолярная гипергидратация

Характеризуется избыточным накоплением внеклеточной жидкости, имеющей сниженную осмолярность, а также увеличением количества внутриклеточной жидкости из-за ее избыточного перехода из внеклеточного сектора.

Как правило, она сопровождается развитием водного отравления.

Этиология обусловлена следующими воздействиями: 1) многократный прием избыточного количества жидкостей (воды, напитков) с пониженным содержанием в них солей; 2) длительный прием малого количества бессолевой пищи; 3) длительно протекающие патологические процессы, характеризующиеся выраженной активизацией катаболических процессов (хроническая интоксикация, инфекция, туберкулез, голодание), обуславливающих увеличенное образование эндогенной воды; 4) проведение перитонеального диализа, при котором поступление в организм воды превалирует над ее выведением; 5) внутривенные инфузии большого количества изотонического раствора глюкозы, усиленно потребляемой клетками, и т.д.

В патогенезе развития гипоосмолярной гипергидратации *существенная роль принадлежит* увеличению в организме не только внеклеточной, но и внутриклеточной гипергидратации со сниженной осмолярностью этих секторов, особенно при повышении синтеза АДГ и ограничении выведения жидкости из организма в результате олигурии, анурии и отсутствия потоотделения.

Клинические проявления обусловлены быстро развивающимся увеличением количества воды во всех секторах организма, сопровождающимся набуханием клеток и развитием синдрома водного отравления. Основными симптомами последнего являются: прогрессирующее увеличение массы тела, развитие и нарастание отеков, ухудшение общего состояния, нарастание слабости, ощущение разбитости, быстрая утомляемость, рвота, не приносящая больному облегчения. В последующем развиваются и усиливаются нервно-психические расстройства, спутанность и потеря сознания, судороги и гипоосмотическая кома, заканчивающаяся иногда летальным исходом.

Лечение гипоосмолярной гипергидратации проводят с целью удаления избытка воды путем применения диуретиков на фоне ограничения приема жидкостей. Показано применение потогонных воздей-

ствий. В целях нормализации осмолярности секторов организма назначают инфузии растворов натрия.

8.5.1.4. Отеки. Их виды и механизмы развития

Одно из наиболее частых клинических проявлений гипергидратации организма – отеки, отличающиеся по виду отечной жидкости, локализации, распространенности, скорости развития и основному патогенетическому фактору.

По виду отечной жидкости различают *транссудаты* (невоспалительные жидкости, содержащие менее 3 % белков и незначительное количество электролитов и клеточных элементов), *экссудаты* (воспалительные жидкости, содержащие более 3 % белков и значительное количество электролитов и клеточных элементов) и *слизи* (содержащие воду и коллоиды, особенно гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты в межклеточных структурах).

По месту расположения транссудата различают анасарку и водянку.

Анасарка – отек подкожной клетчатки.

Водянка – отек какой-либо полости тела, например брюшной полости (асцит), плевральной (гидроторакс), перикардиальной (гидроперикард), накопление жидкости между листками оболочки яичка (гидроцеле), желудочков мозга (внутренняя водянка мозга), субарахноидального или субдурального пространства (внешняя водянка мозга).

По распространенности отеки могут быть *местными* (занимают участок ткани или органа) и *общими* (обнаруживают во многих или во всех органах).

По скорости развития отеки бывают *молниеносными* (несколько секунд), *острыми* (несколько минут, часов, дней) и *хроническими* (недели и месяцы).

По выраженности основного патогенетического фактора отеки бывают *гемодинамическими* (гидродинамическими), *лимфогенными* (лимфодинамическими), *онкотическими*, *осмотическими*, *мембраногенными* и *смешанными*.

Гемодинамический отек развивается при: 1) снижении резорбции интерстициальной жидкости в посткапиллярах и венах; 2) увеличении фильтрации плазмы в артериальной части капилляров; 3) повышении ОЦК.

Лимфодинамический отек развивается вследствие затруднения оттока лимфы от тканей, возникающего в результате: 1) механической лимфатической недостаточности (механическое сдавливание, спазм, частичная или полная обтурация лимфатических сосудов или повышение центрального венозного давления); 2) динамической лимфатической недостаточности (избыточное образование лимфы, особенно при выраженной гипопроотеинемии и слабости насосной функции гладкомышечных элементов лимфангионов).

Онкотический отек развивается по следующим причинам: 1) снижение онкотического давления в крови (главным образом за счет дефицита более гидрофильных альбуминов); 2) повышение онкотического давления интерстициальной ткани (в основном из-за повышения проницаемости сосудистых стенок или повреждения клеточно-тканевых структур).

Осмотический отек возникает по следующим причинам: 1) повышение осмотического давления (осмолярности) интерстициальной жидкости в результате повреждения клеточно-тканевых структур, увеличения диссоциации солей, органических веществ и соединений, усиления транспорта ионов, особенно натрия из крови; 2) снижение осмотического давления в плазме крови в результате парентерального введения значительного объема гипоосмолярных растворов и / или избыточного образования АДГ; 3) сочетание обоих факторов.

Мембраногенный отек развивается вследствие повышения проницаемости стенок микрососудов, возникающего в результате: 1) развития ацидоза в этих сосудах и окружающих тканях; 2) активизации гидролаз; 3) изменения объема и расположения эндотелиоцитов; 4) перерастяжения стенок сосудов из-за избыточного притока артериальной крови и недостаточного оттока крови по венулам и венам, а также лимфатическим микрососудам.

Лечение отеков должно быть комплексным, своевременным, эффективным и включать следующие мероприятия и средства: 1) эффективное лечение основного заболевания; 2) ограничение избыточного приема воды и солей, особенно Na^+ ; применение диуретиков и салуретиков; 3) снижение повышенного синтеза АДГ и активности РААС; 4) повышение колоидно-осмотического давления (путем назначения белковых препаратов и кровезаменителей) при развитии гипопроотеинемии; 5) назначение капилляроукрепляющих, мембраностабилизирующих лекарственных средств: витаминов С, Р, Е,

различных других антиоксидантов, а также антигипоксантов, глюкокортикоидов, препаратов кальция, особенно при нарушенной (чаще повышенной) проницаемости мембран, сосудов и тканей, и т.д.

8.5.2. Характеристика основных видов гипогидратации

8.5.2.1. Гиперосмолярная гипогидратация

Характеризуется превалированием потерь воды над ее поступлением в организм и эндогенным образованием, а также превалированием дефицита воды над дефицитом солей. В результате абсолютного или относительного превалирования потерь воды над потерями солей происходит обезвоживание и повышение осмотического давления сначала во внеклеточном, интерстициальном секторе, а затем – во внутриклеточном.

Этиология гиперосмолярной гипогидратации обусловлена действием различных патогенных факторов, приводящих к значительным потерям организмом гипотонической жидкости (из-за сильного потоотделения, гипервентиляции, полиурии, несахарного, сахарного или солевого диабета, а также из-за диареи и рвоты) и недостаточному поступлению воды в организм (из-за ее отсутствия в окружающей среде либо невозможности ее приема вследствие расстройств акта глотания, отсутствия ощущения жажды, потери сознания и др.).

В патогенезе развития данного вида гипогидратации большое значение имеют расстройства различных механизмов, приводящие к преимущественной потере воды из интерстициального и внутрисосудистого секторов (при этом развивается внеклеточное обезвоживание), а затем – к усилению притока воды из внутриклеточного сектора, т.е. к потере воды из этого сектора (что приводит к развитию внутриклеточного обезвоживания).

Клинические проявления обусловлены развитием сначала внеклеточного, а затем внутриклеточного обезвоживания, а также потерями солей (хотя они значительно меньше потерь воды). У больных появляются и прогрессируют жажда, общая слабость, адинамия, безразличие к окружающему. Эти симптомы обычно сменяются беспокойством, возбуждением, спутанностью сознания. Снижается ОЦК, повышается вязкость крови, нарушаются сердечная деятельность и гемодинамика, снижается АД, возникают расстройства дыхания и метаболических процессов, развивается гипоксия, активизируются катабо-

лические процессы, возникают приступы судорог, больных мучает жажда. При дефиците в организме воды более 8 л (более 10-20% массы тела) может наступить смерть.

Следует подчеркнуть, что гиперосмолярная гипогидратация довольно часто развивается у грудных детей в результате значительных потерь воды при гипервентиляции, обусловленной гипертермией, инфекцией, интоксикацией и ацидозом. Причем у грудных детей, имеющих незрелую ЦНС, гиперосмолярная гипогидратация возникает значительно быстрее и протекает тяжелее, чем у детей более старшего возраста.

Лечение заключается в проведении неотложных лечебных мероприятий, направленных на восстановление объема воды и солей, как во внутриклеточном, так и во внеклеточном секторах. Назначают прием воды, соков, парентеральное введение изотонических или слабо гипертонических растворов, в том числе 5 % р-ра глюкозы.

8.5.2.2. Изоосмолярная гипогидратация

Характеризуется эквивалентным снижением в организме воды и электролитов на фоне сохраненной изотоничности внутриклеточного и внеклеточного секторов.

Этиология этого состояния обычно возникает в результате различных обширных механических и термических повреждениях тканей, сопровождающихся значительной кровопотерей и потерей изотонических жидкостей, профузным потоотделением и обильной диареей, интенсивной повторяющейся рвотой, длительным использованием мочегонных средств, приводящих к значительной полиурии.

Патогенез и клинические проявления изоосмолярной гипогидратации обусловлены в основном потерями внеклеточной жидкости, особенно крови. При этом возникают и прогрессируют гипоксия, расстройства системного, регионарного и микроциркуляторного кровообращения (снижение ОЦК, АД, повышение вязкости крови и др.), иногда завершающиеся развитием гиповолемического шока. *Утрата внеклеточной жидкости более 6-7 % массы тела может привести к смерти.*

В случае значительных потерь пищеварительных соков нарушается кислотно-основное состояние крови и тканей в виде развития метаболического либо *ацидоза* (при длительной диарее), либо *алкалоза* (при длительной, неоднократно повторяющейся рвоте).

Лечение сводится к приему напитков, чая, воды, введению внутрь и парентерально значительного количества изотонических солевых растворов, 5 % р-ра глюкозы. При выраженной гиповолемии назначают коллоидные и белковые противошоковые растворы, а также средства, нормализующие кислотно-основное состояние крови и тканей.

8.5.2.3. Гипоосмолярная гипогидратация

Характеризуется превалированием потерь электролитов по сравнению с потерями воды, сопровождающимся снижением осмолярности внеклеточной жидкости и увеличением объема внутриклеточной жидкости.

Этиология. Гипоосмолярная гипогидратация развивается в результате потери электролитов и воды, обусловленные такими причинами: 1) неоднократная рвота, длительная диарея, профузное потоотделение; полиурия, возникающая при протеинурии; несахарный, сахарный или солевой диабет, хроническое повреждение почек; 2) диализ с низкой осмолярностью диализирующих растворов; 3) частичное восстановление объема жидкости путем употребления изотонических растворов и воды без солей; 4) недостаточность минералокортикоидной функции коры надпочечников; 5) бесконтрольное использование диуретиков.

Патогенез и клинические проявления обусловлены уменьшением объема и осмолярности внеклеточной жидкости и увеличением объема внутриклеточной жидкости. Основными симптомами развивающихся гиповолемии и обезвоживания считают снижение ОЦК, повышение вязкости крови, уменьшение ударного и минутного объема сердца, гипоперфузию тканей и органов, расстройства микрогемодинамики в них, гипоксию смешанного типа (циркуляторную, гемическую, респираторную и даже тканевую), уменьшение выделения мочи, слюны и других физиологических жидкостей, сухость слизистых оболочек и кожи, уменьшение эластичности и тургора кожи, обморок или коллапс, различные нервно-психические расстройства, вплоть до возникновения судорог. Следует подчеркнуть, что у больных отсутствует чувство жажды (из-за гипергидратации клеток и незначительной гипоосмолярности крови).

Лечение гипоосмолярной гипогидратации должно быть направлено на устранение или снижение действия причинных факторов, но

главное – на восстановление нормальной осмолярности (путем назначения необходимых электролитов, особенно содержащих ионы натрия), на нормализацию объема крови и интерстициальной жидкости (путем введения растворов, коллоидов, белков), а также на нормализацию метаболических и функциональных процессов (путем назначения антигипоксантов, антиоксидантов, витаминов, адаптогенов и др.). Лечение осуществляют при постоянном контроле содержания электролитов во внеклеточном секторе, особенно в крови.

9. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ОСНОВНЫХ ИОНОВ ОРГАНИЗМА

9.1. Биологическая роль ионов

Ионы (катионы и анионы) входят в состав различных электролитов – веществ, способных передвигаться по компартментам организма и проводить электрический ток. Ионы – обязательные структурные компоненты клеточного и внеклеточного секторов организма, распределенные в них в разных количествах и соотношениях. Вместе с водой они участвуют в обеспечении различных констант организма (рН, рО₂, рСО₂, осмотического давления), физико-химических свойств клеточных мембран (их проницаемости, формировании МП, возникновении и распространении ПД), регуляции пластического и энергетического обменов, реализации действия медиаторов, гормонов и других ФАВ. Все это свидетельствует о жизненной важности ионов и электролитов в сохранении гомеостаза и взаимосвязи различных компартментов (секторов) организма.

Различные по степени и направленности сдвиги в содержании одного, нескольких или многих как макро-, так и микроионов в клетках и других средах организма приводят к многообразным (структурным, метаболическим и функциональным) расстройствам различных уровней его организации. Это не может не сказаться отрицательно на качестве жизни человека и ее продолжительности.

9.2. Расстройства обмена макроэлементов

9.2.1. Патопфизиология обмена натрия

Натрий (Na⁺) – главный катион внеклеточного сектора (где его

содержание составляет 3000 мэкв или 90 % всех ионов этого сектора). *Изменения содержания Na^+ в этом секторе влияет на объем, осмолярность, метаболизм и функции крови, ликвора, лимфы, слюны, пищеварительных соков и других биологических сред организма.*

Наиболее часто о расстройствах обмена Na^+ судят по изменению его содержания в плазме крови. Положительный баланс натрия проявляется развитием гипернатриемии, отрицательный баланс – гипонатриемии.

Гипернатриемия

Возникает, когда содержание Na^+ в сыворотке крови становится выше нормального (то есть более 145 ммоль/л).

Этиология гипернатриемии обусловлена следующими причинами:

- избыточное (более 10-12 г/сут) поступление в организм Na^+ энтерально (с соленой пищей, минеральной соленой водой) или парентерально (с растворами, содержащими Na^+);

- сниженное выведение Na^+ из организма в результате почечной недостаточности или нарушений регуляции выделительной функции почек (повышения синтеза и действия ренина, ангиотензина-II, ангиотензина-III, альдостерона и / или снижения образования и действия натрийуретического фактора);

- недостаточное поступление воды в организм (в результате снижения ее приема с питьем и пищей) или избыточное ее выведение из организма (вследствие длительных и интенсивных гипервентиляции, потоотделения, полиурии, диареи, рвоты).

Патогенез и клиническая картина гипернатриемии обусловлены развитием внеклеточной, главным образом внутрисосудистой гиперосмолярной гипергидратации, отеков интерстициального сектора и клеточной гипогидратацией (обезвоживанием, сопровождающимся сморщиванием и деструкцией клеток, в том числе клеток головного мозга).

Симптомами гипернатриемии являются: повышенная возбудимость нервной и мышечной тканей, развитие нервно-психических расстройств (страх, паническое состояние, депрессия и др.), артериальной гипертензии (из-за повышения содержания Na^+ в миоцитах стенок артериальных сосудов, особенно артериол, возрастание чувствительности их рецепторов к вазопрессорным веществам).

Развитие гипернатриемии и ее клинических проявлений частично компенсируется активизацией синтеза АДГ гипоталамусом, натрийуретического фактора правым предсердием и простагландинов E и I

почками.

Лечение сводится к устранению причины, вызвавшей увеличение содержания Na^+ в крови, а также к активизации выведения Na^+ из крови с помощью различных салуретиков и диуретиков, блокаторов АПФ (снижающих образование ангиотензина-II и ангиотензина-III), антагонистов альдостерона (спиронолактона и др.), парентерально вводимых изотонических растворов или 5% р-ра глюкозы.

Гипонатриемия

Возникает при снижении содержания Na^+ в сыворотке крови ниже нормального (менее 130 ммоль/л).

Этиология гипонатриемии включает такие причины:

- недостаточное (менее 6-8 г/сут) поступление Na^+ в организм с пищей, соками, водой как при полном, так и при частичном (натриевом) голодании;

- избыточное выведение Na^+ из организма в результате повреждения почек, особенно их канальцев, сопровождающееся ухудшением реабсорбции Na^+ , или нарушение механизмов регуляции последнего (угнетение РААС, развитие гипоальдостеронизма, увеличение образования предсердного натрийуретического фактора, избыточный синтез простагландина E);

- некомпенсируемые потери организмом Na^+ при длительных или часто повторяющихся диарее и рвоте (потери Na^+ могут достигать 10-15 % их содержания во внеклеточной жидкости) либо при частом использовании диуретиков;

- увеличение содержания воды в крови вследствие избыточного потребления воды и бессолевых растворов либо возросшего образования АДГ, либо задержки воды в крови из-за угнетения ее фильтрации в почках или выхода жидкости из интерстициального сектора.

Патогенез и клиническая картина гипонатриемии обусловлены развитием гипоосмолярности и гипогидратацией внеклеточного (в том числе внутрисосудистого) сектора, а также гипергидратацией внутриклеточного сектора.

Основные симптомы гипонатриемии: снижение эластичности кожи, тонуса мышц, нервно-мышечной возбудимости, развитие артериальной гипотензии (из-за уменьшения как тонуса миоцитов сосудов, так и силы сокращения кардиомиоцитов), а также психоневрологических, диспептических и других расстройств (обусловленных гипергидратацией, гипоксией и нарушением метаболических процессов различных клеток, особенно нейронов головного мозга).

Развитие гипонатриемии и ее клинических симптомов частично компенсируется активизацией РААС, секрецией альдостерона и ослаблением образования и действия предсердного натрийуретического фактора и почечных простагландинов E и I, участвующих в регуляции реабсорбции Na^+ .

Лечение гипонатриемии: 1) устранение причин, вызвавших снижение содержания Na^+ в крови и интерстиции; 2) назначение солевых растворов как энтеральным, так и парентеральным путем (внутривенно); 3) проведение мероприятий и применение средств, ослабляющих гемодилюцию (ограничение поступления воды в организм, восстановление нарушенной экскреторной функции почек, парентеральное введение белковых растворов, плазмозаменителей, плазмы крови) и др.

9.2.2. Патология обмена калия

Калий (K^+) – главный катион внутриклеточного сектора организма (где его содержание составляет около 3000 мэкв или 90% всех катионов этого сектора). В организм ежедневно должно поступать 2–4 г (40–60 мэкв) ионов K^+ . В покое величина МП живых клеток организма обусловлена более значительным поступлением K^+ из клетки во внеклеточное пространство. K^+ совместно с Na^+ и другими ионами обеспечивают процессы возбуждения в возбудимых тканях. Существенные изменения содержания K^+ во внутриклеточном, а также во внеклеточном секторах сопровождаются разнообразными расстройствами метаболических, структурных и физиологических процессов в организме, способными привести даже к его гибели. При нарушении обмена K^+ в организме выявляют его положительный или отрицательный баланс, проявляющийся соответственно гипер- и гипокалиемией.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемию диагностируют при повышении содержания K^+ в сыворотке крови выше нормального уровня (т.е. более 5-5,5 ммоль/л).

Этиология гиперкалиемии обусловлена следующими причинами: 1) избыточное поступление K^+ из клеток в интерстиций и кровь (при повреждении клеток различными механическими, термическими и биологическими патогенными факторами, при гемолизе эритроцитов, гипоксии, внутриклеточном ацидозе, ишемии, протеолизе, некробиозе, некрозе клеточно-тканевых структур); 2) избыточное поступление

K^+ с пищей на фоне затруднения его выведения с мочой; 3) избыточное парентеральное (главным образом внутривенное) введение растворов калия (КСl и др.), частично гемолизированной крови; 4) недостаточное выведение K^+ из организма (при повреждении почек, почечной недостаточности, гипоальдостеронизме или снижении чувствительности рецепторов дистальных извитых канальцев почек к альдостерону).

Патогенез и клиническая картина гиперкалиемии обусловлены повышением осмолярности и гидратации внеклеточного, в том числе внутрисосудистого, сектора и снижением осмолярности и гидратации внутриклеточного сектора, приводящими к нарушениям как формирования МП и ПД, так и распространения возбуждения по возбудимым тканям, особенно по нервной и мышечной (скелетной, сердечной, гладкомышечной) тканям.

Ведущие клинические проявления гиперкалиемии: мышечная гипотония, общая слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах (особенно при физической нагрузке). При увеличении содержания K^+ в крови выше 6 ммоль/л развиваются брадикардия и аритмии сердца, связанные с расстройствами процессов автоматизма, возбудимости и проводимости возбуждения по проводящей системе и мышце сердца. Гиперкалиемия с концентрацией K^+ в крови 8-10 ммоль/л приводит к блокаде сердца, а если содержание K^+ превышает 12 ммоль/л то возникает остановка сердца в фазе диастолы.

Лечение гиперкалиемии заключается в применении: 1) средств, устраняющих или резко ослабляющих причины, обусловившие развитие гиперкалиемии; 2) препаратов, активизирующих процессы транспорта K^+ из межклеточной жидкости (в том числе крови) в клетки (путем внутривенного введения препаратов Ca^{2+} , раствора декстрозы и препаратов инсулина, раствора гидрокарбоната натрия и др.); 3) средств, активизирующих процессы выведения K^+ из организма либо через почки (путем назначения диуретиков и минералокортикоидных препаратов) при ненарушенной выделительной функции почек, либо через кишечник (путем назначения катионообменных смол), либо посредством проведения гемодиализа или перитонеального диализа.

Гипокалиемия

Гипокалиемию диагностируют при содержании K^+ в сыворотке крови ниже нормального (т.е. менее 3,5 ммоль/л). Учитывая, что содержание K^+ во внутриклеточном секторе составляет около 150

ммоль/л, а во внеклеточном – около 4-5 ммоль/л, снижение его количества в крови обычно происходит только при значительных его потерях клетками.

Этиология гипокалиемии обусловлена следующими факторами: 1) длительное недостаточное поступление K^+ в организм с пищей, особенно с сухофруктами, овощами, молочными продуктами; 2) избыточные потери K^+ организмом (при длительных профузных диареях, в меньшей степени – при интенсивном потоотделении и длительной многократно повторяющейся рвоте); 3) токсические повреждения почечной ткани, особенно канальцев; 4) первичный или вторичный гиперальдостеронизм (сопровождающийся повышением секреции K^+ и усилением реабсорбции Na^+ в канальцах почек); 5) неконтролируемый прием диуретиков; 6) чрезмерное поступление K^+ в клетки (при гиперинсулинемии, инсулиноме, гиперкатехоламинемии, феохромоцитоме, усиленной пролиферации кроветворных клеток и др.).

Патогенез и клиническая картина гипокалиемии обусловлены избирательной недостаточностью содержания K^+ в крови, внеклеточном секторе и нередко во внутриклеточном секторе различных тканей, органов и всего организма. Это особенно сказывается на Na^+-K^+ -соотношении, формировании МП, а также ПД, распространении возбуждения и активности возбудимых тканей.

Гипокалиемия приводит к следующим клиническим нарушениям: 1) снижению нервно-мышечной возбудимости, мышечной гипотонии, вплоть до развития паралича моторики пищеварительного тракта и снижения тонуса артериол и АД; 2) развитию аритмий сердца, замедлению проведения возбуждения в сердце, вплоть до его остановки в диастоле; 3) формированию внутриклеточного ацидоза, дистрофических изменений в тканях, особенно в сердце, почках, печени и кишечнике; 4) нервно-психическим расстройствам (например, сонливость, безразличие, психастения, снижение психической и физической работоспособности) и т.д.

Лечение гипокалиемии сводится к следующим основным мероприятиям: 1) ликвидация причин и механизмов развития основного заболевания; 2) устранение гипокалиемии путем как энтерального, так и парентерального назначения препаратов калия, проводимого под контролем содержания калия в сыворотке и эритроцитах крови.

9.2.3. Патология обмена кальция

Кальций (Ca^{2+}) – жизненно важный катион внутриклеточного сектора организма. По количеству ионов в организме Ca^{2+} стоит на третьем месте, его содержание составляет около 1 кг. Основное количество Ca^{2+} содержится в костях, меньше – в мышцах, еще меньше – в других органах.

Кроме обеспечения строения и функционирования костей туловища, конечностей, шеи и головы, Ca^{2+} необходим для реализации следующих явлений: 1) процесса возбуждения в возбудимых тканях; 2) поддержания тонуса и обеспечения сокращений сердца, скелетных и гладких мышц (в том числе стенок сосудов, воздухоносных путей, пищеварительного тракта, мочевого пузыря, мочеточников, матки); 3) процесса свертывания крови; 4) обеспечения работоспособности и выносливости организма и т.д.

В организме здорового человека кальций находится в динамическом постоянстве, в его поддержании принимают большое участие пищеварительный тракт, остециты, остеобласты, остеокласты костей, тканевая жидкость, кровь, почки и другие органы организма.

Ежедневно организм должен получать с пищей около 1,2 г кальция, главным образом с молочными продуктами, мягкими костями лососевых, сардин и других рыб, хрящами животных, яичным желтком, зелеными листовыми овощами и др.

Следует отметить, что кальций лучше всасывается в кишечнике при наличии витамина D_2 и D_3 после приема пищи, богатой белками, железом и фосфором. Хуже кальций всасывается при приеме его натощак, во время стресса, при наличии в пище магния, фитиновой кислоты, оксалатов и дефиците витамина D.

При нарушениях обмена кальция формируется либо положительный, либо отрицательный кальциевый баланс, проявляющийся соответственно превалированием поступления кальция в организм и высвобождения его из кальциевых комплексов над его выведением. В первом случае развивается гиперкальциемия, во-втором – гипокальциемия.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемию диагностируют при увеличении общего содержания общего кальция в сыворотке крови выше нормального уровня (т.е. более 2,6 ммоль/л).

Этиология обусловлена следующими причинами: 1) повышенное

поступление кальция в организм в результате его парентерального введения либо увеличения содержания и активности кальцитриола (витамина D₃), активизирующего всасывание ионизированного кальция в кишечнике; 2) уменьшение выведения ионизированного кальция почками из-за повышенного синтеза и активности паратгормона и сниженного образования и действия тиреокальцитонина; 3) усиленный выход ионизированного кальция в кровь из костной ткани, особенно вовлеченной в опухолевый процесс, а также вследствие длительного ацидоза, гиподинамии, повышенного синтеза паратгормона и сниженного образования тиреокальцитонина.

Патогенез и клиническая картина гиперкальциемии обусловлены повышением содержания Ca²⁺ в крови, интерстиции, моче и снижением его количества внутри клеток костной ткани, а также нарушением трансмембранного баланса различных катионов, особенно Mg²⁺ и K⁺. Важное место в генезе этих сдвигов занимает повышенный синтез паратгормона и недостаточное образование тиреокальцитонина. Это сопровождается развитием остеопороза (обусловленного усиленной декальцификацией костной ткани в результате резорбции ее остеокластами), возникновением дистрофических процессов в костной ткани, нарушением образования фосфорно-кальциевых комплексов в ней, уменьшением плотности и прочности костей, возникновением их переломов.

Гиперкальциемия, сопровождающаяся избыточным выведением кальция почками, часто приводит к кальцификации почечной ткани, развитию нефрокальциноза и кальциевых камней в почках и мочевыводящих путях.

Для гиперкальциемии характерно также возникновение разных функциональных и деструктивных расстройств пищеварительной системы (например, гипо- или анорексия, тошнота, рвота, слабая перистальтика кишечника, запоры, язвенная болезнь желудка).

Уменьшение количества кальция в клетках обычно сопровождается снижением нервно-мышечной возбудимости, общей слабостью, быстрой утомляемостью, нарушением эмоционального состояния, снижением работоспособности.

Лечение гиперкальциемии направлено на устранение их причин, механизмов развития и клинических симптомов, в том числе на активизацию выведения из организма избытка Ca²⁺, ослабление резорбции костной ткани остеокластами путем назначения тиреокальцитонина и других веществ, активизирующих процессы рекальцификации

костей.

Гипокальциемия

Гипокальциемию диагностируют при уменьшении общего содержания кальция в сыворотке крови ниже нормального уровня (т.е. менее 2,2 ммоль/л).

Этиология обусловлена следующими причинами: 1) снижение поступления кальция с пищей и водой; 2) уменьшение всасывания Ca^{2+} через слизистую оболочку кишечника; 3) усиление выведения Ca^{2+} из организма в результате снижения реабсорбции в канальцах почек из-за недостатка паратгормона, избытка тиреокальцитонина, повреждения канальцев и недостатка образования в них макроэргов; 4) торможение высвобождения кальция из костной ткани либо усиленное поступление его в костную ткань; 5) недостаток в крови Mg^{2+} и альбуминов и / или витамина D и желчи в кишечнике; 6) длительный некомпенсированный алкалоз, приводящий к усилению процесса связывания кальция белками.

Патогенез и клиническая картина обусловлены следующими изменениями:

- существенное повышение нервно-мышечной возбудимости и процессов возбуждения в нервной и мышечной тканях, особенно на фоне гиперкалиемии, что сопровождается возникновением клонических и тетанических судорог;
- развитие геморрагического синдрома в результате значительного снижения процесса свертывания крови и повышения проницаемости стенок сосудов;
- развитие гипотрофических и дистрофических процессов, в различных органах, особенно в эмали и дентине зубов, ногтях, волосах, хрусталике глаза;
- нарушение синтеза, секреции и эффекта различных ФАВ, в том числе гормонов.

Лечение сводится к устранению причины, основного и ведущих звеньев патогенеза, а также клинических и биохимических проявлений гипокальциемии. С этой целью назначают такие средства: 1) паратгормон (парентерально); 2) препараты кальция (энтерально или парентерально); 3) средства, нормализующие электролитный баланс, кислотно-основное состояние и другие метаболические и функциональные расстройства.

9.2.4. Патология обмена магния

Магний (Mg^{2+}) – жизненно важный внутриклеточный катион, где его количество значительно ниже, чем количества калия и кальция. В организме содержится около 25-30 г магния. Наибольшее его количество выявляют в костях, меньшее – в мышцах, еще меньше – в других тканях и органах.

Mg^{2+} , будучи кофактором около 300 клеточных ферментов, занимает важное положение в реализации многообразных метаболических процессов, а значит и функций организма. Во внеклеточной жидкости Mg^{2+} находится в основном в свободном ионизированном состоянии (около 70 %), остальные 30 % – в связанном с белками (особенно альбуминами) состоянии. В сыворотке крови здорового человека количество Mg^{2+} составляет 0,65-1,1 ммоль/л.

При нарушениях обмена магния может возникать как положительный, так и отрицательный баланс магния, что приводит к гипермагниемии или гипомагниемии.

Гипермагниемия

Гипермагниемию диагностируют при повышении общего содержания магния в сыворотке крови выше нормального уровня (т.е. более 1,1 ммоль/л).

Этиология:

1) значительное увеличение поступления магния в организм в результате энтерального его приема в составе лекарств (слабительных, антацидов – магния оксида) либо парентерального (внутривенного) его введения в составе растворов при токсикозах беременности;

2) снижение выведения ионизированного магния из организма с почками из-за угнетения их экскреторной функции (при хронических диффузных гломерулонефритах, нефрозах, пиелонефрите, почечной недостаточности);

3) повышенное поступление магния из внутриклеточного сектора во внеклеточный, в том числе в кровь (при хроническом метаболическом ацидозе, болезни Аддисона, гипотиреозе, гипотермии и др.).

Патогенез и клиническая картина обусловлены:

1) повышением содержания ионизированного и связанного с белками, особенно с альбуминами, Mg^{2+} , а также ионов K^+ и Ca^{2+} в сыворотке крови и интерстициальной ткани;

2) снижением количества этих ионов внутри клеток, приводящим к уменьшению активности многих магнийсодержащих ферментов и

различным функциональным расстройствам.

Ведущие клинические симптомы гипермагниемии проявляются:

- снижением нервной возбудимости и проведения афферентной импульсации;
- усилением процессов торможения в ЦНС, развитие седативного эффекта, сонливости, иногда даже наркотического состояния, снижение альвеолярной вентиляции и дыхательных рефлексов (из-за угнетения дыхательного центра);
- уменьшением тонуса и сократительной активности мышц (вплоть до развития паралича), мышечной возбудимости и нервно-мышечной передачи возбуждения;
- снижением тонуса гладких мышц сосудов и частоты сердечных сокращений, обычно сопровождающимся артериальной гипотензией;
- развитием дыхательного и метаболического ацидоза;
- кальцификацией мягких тканей;
- тошнотой, рвотой, гиперемией кожи, потливостью, чувством жара и др.;
- торможением проведения импульсов в ЦНС и эфферентных периферических волокнах (возникает при увеличении содержания Mg^{2+} в плазме крови свыше 4 мэкв/л), исчезновением коленного рефлекса (выше 8 мэкв/л), параличом дыхательной мускулатуры (выше 10 мэкв/л).

Лечение:

1) ликвидация причин и механизмов развития гипермагниемии (ограничение или прекращение приема лекарственных средств и пищевых добавок, содержащих Mg^{2+} , устранение или ослабление гипотиреоза, почечной недостаточности, ацидоза (как метаболического, так и дыхательного) и др.;

2) назначение диуретиков совместно с внутривенным введением изотонических (0,9 %) или гипотонических (0,45 %) раствора натрия хлорида и / или раствора кальция глюконата (10 %);

3) проведение гемодиализа (при ухудшении состояния больного).

Гипомагниемия

Гипомагниемию диагностируют при уменьшении общего содержания магния в сыворотке крови ниже нормальных значений (т.е. менее 0,6 ммоль/л).

Этиология:

1) снижение поступления Mg^{2+} в организм в результате длитель-

ного дефицита его в пище или нарушения процессов его всасывания, главным образом в тонкой кишке (из-за хронических энтеритов, злоупотребления слабительными средствами, выраженных диареи, ахолии, синдрома мальабсорбции и др.);

2) повышение выведения магния из организма почками из-за расстройств канальцевой реабсорбции (при повреждении канальцев, канальцевом ацидозе, гиперальдостеронизме и др.);

3) усиленное поступление магния из крови в интерстициальный сектор и клетки (при респираторном алкалозе, гиперинсулинемии, а также после ликвидации гиперпаратиреоидизма).

Патогенез и клиническая картина обусловлены снижением содержания Mg^{2+} в сыворотке крови и изменением соотношения Mg^{2+} , Ca^{2+} и K^+ как во внеклеточном, так и во внутриклеточном секторе организма. Важную роль в генезе гипомагниемии играют эндокринопатии (особенно тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз и гиперальдостеронизм).

Основные клинические симптомы:

1) повышение нервной и мышечной возбудимости;

2) активизация нервно-мышечной передачи возбуждения;

3) тремор (мелкое дрожание), повышение тонуса мышц, вплоть до развития их спазма, особенно кистей и стоп;

4) общее двигательное возбуждение, особенно на фоне гипокальциемии и гипокалиемии;

5) расстройства сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, аритмии сердца и повышения АД;

6) возникновение и усиление дистрофических процессов в виде трофических язв (из-за расстройств магнийсодержащих ферментов), белковых и углеводных дистрофий, кальцификации стенок сосудов, почек, хрящей;

7) нарушение усвоения питательных продуктов в пищеварительном тракте (из-за дефицита и снижения активности магнийсодержащих ферментов);

8) задержка роста и развитие гипотермии у детей.

Лечение:

1) устранение или ослабление основного заболевания, вызвавшего гипомагниемиию (тиреотоксикоза, гиперпаратиреоза, гиперальдостеронизма и др.);

2) длительное энтеральное или парентеральное назначение большого количества Mg^{2+} в виде лекарственных средств;

3) длительный прием с пищей продуктов, содержащих значительное количество Mg^{2+} (фасоль, горох, пшено и др.).

9.3. Патология обмена микроэлементов

Микроэлементы – различающиеся по физико-химическим свойствам и биологическому действию химические элементы, содержащиеся в организме человека в очень малом количестве (10^{-3} – 10^{-12}).

Из более 90 встречающихся в природе химических элементов 81 обнаружен в организме человека. Среди них одни (железо, йод, медь, селен, цинк, кобальт, хром, молибден, бром, ванадий, марганец, мышьяк, бор, фтор, литий, кремний, никель) считают *жизненно необходимыми* (эссенциальными), другие (кадмий, свинец, олово, рубидий) – *кандидатами в жизненно необходимые*, третьи (алюминий, ртуть, бериллий, барий, висмут, таллий и др.) – *потенциально токсичными или токсичными* микроэлементами. Токсичность алюминия относительна, его ограничено используют в пищевой промышленности, для приготовления наружных лекарственных средств, составления гелей, флотирующих веществ и т.д.

Суточная потребность организма человека в эссенциальных микроэлементах, в отличие от макроэлементов, составляет не граммы, сотни и десятки мг, а лишь несколько миллиграммов, микрограммов или нанограммов.

Микроэлементы – обязательные компоненты клеток, необходимые для обеспечения многообразных метаболических процессов, построения и функционирования субклеточных, клеточных и межклеточных структур организма.

Различные формы патологии (заболевания, клинические синдромы, патологические состояния и процессы), вызываемые дефицитом, избытком и дисбалансом микроэлементов в организме человека, именуют соответственно гипо-, гипер- и дисмикроэлементозами.

9.3.1. Краткая характеристика патофизиологии основных эссенциальных микроэlementозов

Нарушения обмена железа

В норме наибольшее количество железа (около 3 г) содержится в геме (комплексе железа с протопорфирином) функционально активного гемоглобина эритроцитов. Меньшее его количество (около 1,2 г)

обнаруживают в тканях в следующих железосодержащих формах: 1) депонированной (в виде ферритина, гемосидерина, сидерохромов); 2) функционально активной (в виде миоглобина скелетных мышц, железосодержащих ферментов, количество которых превышает 70); 3) транспортной (в виде трансферрина и др.).

Нормальный суточный баланс железа в организме составляет около 2 мг (250 мкмоль). Содержание железа в сыворотке крови составляет 7-28 мкмоль/л, ферритина – 12-200 мкг/л.

В условиях патологии чаще развивается недостаток железа в организме, реже его избыток. Дефицит железа сопровождается нарушениями следующих основных функций железосодержащих биомолекул организма: транспорта электронов, транспорта кислорода, активности окислительно-восстановительных ферментов (оксидаз, пероксидаз, каталаз, супероксиддесмутаза и др.), транспорта и депонирования данного элемента.

Отрицательный баланс железа в организме возникает в результате таких причин:

- длительное недостаточное содержание железа в пище (мясо, печень, рыба, фрукты, зерновые, грибы и др.);
- уменьшение всасывания железа в тонкой кишке (из-за дефицита образования комплексных соединений железа с хлором соляной кислоты желудочного сока или другими веществами, особенно с аскорбиновой кислотой; повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, избыточного приема молока, кофе, чая; недостаточного поступления с пищей витаминов В₂, В₆, А и др.);
- усиленное выведение железа из организма (из-за слишком интенсивного слущивания эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта, желче-, моче- и потовыведения, а особенно – в результате кровопотери: известно, что при потере 1 мл крови организм теряет около 0,5 мг железа);
- снижение синтеза гемоглобина, ферритина, трансферрина, железосодержащих ферментов;
- превалирование процессов выведения железа из организма над процессами его поступления;
- усиление использования железа тканями, происходящее при ускоренном росте у подростков, при беременности и лактации.

Клинические проявления дефицита железа: 1) железодефицитные гипохромные анемии, лейкопении; 2) снижение аппетита, антиоксидантной защиты, активности иммунной системы; 3) депрессии;

4) уменьшение резистентности организма к действию повреждающих факторов; 5) общая слабость, повышенная утомляемость, усиление чувствительности к холоду; 6) ломкость ногтей, хрупкость костей; 7) бледность кожных покровов и слизистых оболочек; 8) растрескивание слизистых оболочек в углах рта (ангулярный стоматит, или «заеды») и т.д.

Для профилактики развития дефицита железа в организме целесообразно сочетать прием растительной пищи с белковой, особенно мясом, печенью, рыбой, ибо известно, что многие фрукты и овощи содержат негемовое железо, не участвующее в синтезе гемоглобина.

Для лечения железodefицитной анемии и других железodefицитных форм патологии рекомендуют длительное назначение различных препаратов, содержащих двухвалентное железо (сульфит, хлорид, лактат, сахарат железа и др.), в виде приема следующих препаратов: железа сульфат + аскорбиновая кислота, гематоген. Показано сочетание препаратов железа не только с аскорбиновой, соляной кислотой или желудочным соком, но также с фолиевой кислотой и препаратами меди.

Положительный баланс железа в организме возникает по таким причинам: 1) избыточный неконтролируемый прием препаратов железа; 2) усиленное образование гемоглобина, гемосидерина и других железосодержащих веществ, особенно часто происходящее при массивном гемолизе; 3) нарушение интермедиарного обмена железа.

Избыток железа клинически проявляется активизацией оксидантной системы, накоплением свободных радикалов и гидроперекисей и их повреждающим действием, главным образом на мембраны клеток.

Для ослабления или предотвращения повреждающего действия избытка железа на организм его препараты следует принимать одновременно с антиоксидантами (витаминами С, Е, А, натрия селенитом и пищей, содержащей эти витамины и селен, например с хреном).

Нарушения обмена цинка

Содержание цинка в организме здорового человека составляет 23-31 ммоль (1,5-2,3 г). Цинк обнаруживают практически во всех органах и тканях. Наибольшее его количество выявляют в скелетных мышцах (около 63%) и сперматозоидах (1900 мг/г). Цинк накапливается в поджелудочной железе, слизистой оболочке тонкой кишки, хорошо реабсорбируется в дистальных извитых канальцах почек. Этот

микроэлемент жизненно необходим. Он входит у человека в состав 80 ферментов. Гомеостаз цинка в организме зависит главным образом от интенсивности процесса его всасывания в различных отделах тонкой кишки. В клетках слизистой оболочки цинк связывается и транспортируется с металлотиоксином в кровь. Здесь он находится преимущественно в эритроцитах, где его в 8-9 раз больше, чем в плазме. В плазме цинк связан и транспортируется в основном с альбуминами, переносящими его в печень и другие ткани, где он вновь связывается с металлотиоксином. *В норме выводится цинка около 0,4 мг/сут, преимущественно с калом (около 90 %), и меньше (около 10 %) – с мочой, потом и менструальной кровью.*

Суточный баланс цинка составляет около 13-15 мг.

Расстройства баланса цинка в организме проявляются чаще в виде недостаточности, реже в виде избытка.

Отрицательный баланс цинка в организме может возникать по таким причинам: 1) снижение поступления его с пищей (говядиной, печенью, продуктами моря, орехами, горохом, зерновыми, отрубями, овсяной мукой, морковью и др.); 2) нарушение всасывания в тонкой кишке (вследствие воспалительных, деструктивных и опухолевых процессов); 3) уменьшение реабсорбции в дистальных извитых канальцах почек;

4) нарушение мобилизации эндогенных запасов цинка, особенно при снижении количества и биологической активности глюкокортикоидов.

Дефицит цинка возникает при интенсивном и длительном стрессе: травмах, ожогах, инфекциях, интоксикациях. Его диагностируют при снижении содержания цинка в сыворотке крови ниже 13 мкмоль/л.

*Недостаточность цинка в организме проявляется развитием многообразных метаболических, структурных и функциональных нарушений. Это обусловлено прежде всего тем, что снижается количество и активность многих (более 200) цинксодержащих ферментов: **трансфераз** (РНК- и ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, фосфодиэстераз, карбоксипептидазы, других пептидаз и т.д.), **гидролаз** (щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, аминопептидазы и т.д.), **лиаз** (альдолазы, карбоангидразы и т.д.), **оксидоредуктаз** (супероксиддесмутаза, алкоголь- и лактатдегидрогеназы и т.д.), **изомераз и лигаз**. Итогом этого становятся нарушения не только синтеза и распада нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов, их комплексных со-*

единений, расстройства функционирования рибосом, процессов трансляции, но и активизация оксидантной системы, сопровождающаяся увеличением количества перекисей и свободных радикалов и усилением их повреждающего действия на мембраны клеток. Все это приводит к нарушениям деления, роста и созревания клеток, особенно эпителиальных, половых и костных.

Клинические симптомы дефицита цинка самые различные: 1) снижение роста, вплоть до развития карликовости; 2) незрелость плода и уродства у новорожденных; 3) гипогонадизм, особенно у мужчин (гипо- и атрофия половых желез), импотенция; 4) торможение синтеза и секреции инсулина и глюкагона; 5) угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, склонность к развитию инфекций и опухолей; 6) нарушения условно-рефлекторной деятельности, памяти, умственной и физической работоспособности; 7) снижение аппетита, вкусовых ощущений, обоняния; 8) энтериты, колиты, диареи, гепатоспленомегалии; 9) замедление заживления поврежденных тканей; 10) развитие гиперхолестеринемии, железодефицитной анемии; 11) снижение активности механизмов детоксикации, уменьшение образования зрительного пигмента (развитие гемералопии); 12) уменьшение биосинтеза ДНК и РНК и др.

Положительный баланс цинка возникает редко из-за плохой способности к кумуляции и хорошей способности почек выводить излишки этого микроэлемента. Токсичность избыточно поступающего в организм цинка незначительна.

При поступлении в организм более 2 г цинка в день она проявляется в виде сонливости, тошноты, рвоты, повышения активности амилазы слюны и липазы сыворотки крови.

Нарушения обмена меди

Содержание меди в организме взрослого здорового человека составляет 1,57-3,14 ммоль. Половина его находится в мышцах и костях, 10 % – в печени, меньшее количество – в мозге, сердце, почках и других органах.

В крови большая часть (60 %) меди локализуется в эритроцитах и лейкоцитах, меньшая (40 %) – в плазме, главным образом в медьсодержащем белке церулоплазмине (около 0,5 мг), супероксиддесмугтазе, каталазе и других ферментах эритроцитов и лейкоцитов. Суточное поступление меди в организм с пищей составляет 2-5 мг (0,031-0,079 мкмоль), из них всасывается через пищеварительный тракт только

30 %. В крови медь связывается с белком транскупреином, а также альбуминами и аминокислотами. В клетки, преимущественно гепатоциты, медь транспортируется с трипептидом глицилгистидинлизинном. В клетках медь сначала связывается с белком металлотиоксином, затем включается в церулоплазмин и другие медьсодержащие ферменты и желчь.

Выводится медь из организма преимущественно (около 80 %) с желчью, меньше – с секретами пищеварительных желез (16 %), мочой (4 %) и потом (менее 1 %).

Недостаточность меди *проявляется снижением ее содержания в крови (гипокуприемией). Ее причины могут являться:* 1) снижение поступления меди с пищей (мясом, печенью, продуктами моря, орехами, семечками, фруктами и т.д.) из-за белкового или полного голодания; 2) уменьшение процесса абсорбции меди; 3) нарушение обмена меди в клетках, в основном в гепатоцитах; 4) ускорение выведения меди из организма с желчью и мочой.

Клинически гипокуприемия проявляется следующими симптомами: 1) снижение эритропоеза; 2) развитие анемии; 3) гипоплазия и аплазия миелина, особенно в стволе головного мозга и спинном мозге; 4) повреждения ЦНС; 5) парапарезы и параплегии конечностей; 6) нарушение формирования и функций скелета и сердечно-сосудистой системы (главным образом из-за уменьшения образования коллагена, нарушения сшивок коллагеновых и эластических волокон); 7) уменьшение синтеза меланина (сопровождающееся развитием депигментации), катехоламинов и т.д.

Особенно ярко недостаточность медьсодержащего транспортного белка церулоплазмينا выражена при наследственном заболевании – гепатоцеребральной дегенерации.

Дефицит меди приводит к снижению активности различных оксидаз, участвующих в многообразных окислительно-восстановительных процессах. Недостаточность меди сопровождается подавлением функций антиоксидантной системы, приводящим к увеличению образования свободных радикалов и гидроперекисей с последующим их повреждающим действием на мембраны клеток. Это приводит к снижению не только образования макроэргов, но и угнетению различных биосинтетических процессов. При гипокуприемии обычно развивается гиперхолестеринемия, причиной которой является вследствие снижения активности липопротеинлипазы крови.

Избыток меди, сопровождающийся гиперкуприемией и гиперцеруло-плазминемией, отмечают при стрессе, различных острых и хронических воспалительных заболеваниях (особенно печени и сердца), инфекциях, травмах, опухолях. Накапливаясь в тканях, медь ингибирует мембранную АТФ, цитохромоксидазы, аминоксидазы, ферменты гликолитического и пентозного путей окисления глюкозы и другие ферменты. Избыток меди в организме может даже вызывать отравление.

Нарушения обмена марганца

В норме количество марганца в организме взрослого человека составляет 10-20 мг (0,18-0,36 ммоль).

Содержание данного элемента в тканях и органах распределяется неравномерно, наибольшее его количество выявляют в эпифизе трубчатых костей, печени (6-8 мг/кг сухой массы), почках, срединном возвышении гипоталамуса, базальных ганглиях, черной субстанции; наименьшее – в скелетных мышцах, крови (5-10 мкмоль/л) и, особенно, в плазме. Суточный баланс марганца составляет около 70 мкмоль (3 мг). В тонкой кишке всасывается лишь малая часть (3-5 %). В крови марганец связывается и транспортируется с α_2 -макроглобулинами, затем довольно быстро проникает в ткани, особенно в митохондрии печени. Свое биологическое действие марганец проявляет, входя в состав металлоферментов (например, аргиназы, пируваткарбоксилазы, супероксиддесмутаза), либо активируя различные ферменты (киназы, карбоксилазы, глутаминсинтетазу, трансферазы, ДНК- и РНК-полимеразы и др.). В гомеостазе марганца в организме большое значение имеют процессы выделения этого элемента с калом и мочой.

Патология обмена марганца в организме проявляется чаще в виде его недостаточности, реже в виде избытка.

Отрицательный баланс марганца отмечают в следующих ситуациях: 1) снижение его поступления с пищей; 2) нарушение транспорта марганца в крови; 3) уменьшение элиминации его в ткани; 4) ускорение выведения марганца из организма.

Клинические проявления дефицита марганца следующие: 1) скелетные аномалии (хондродистрофии, деформации трубчатых костей и позвоночника, дисплазии коленных суставов); 2) задержка роста ногтей, волос; 3) кожная сыпь, тошнота, рвота; 4) снижение массы тела; 5) дегенерация половых желез и нарушение функций системы воспроизведения (снижение либидо, способности к оплодотво-

рению, высокая частота выкидышей и мертворождений); 6) недоразвитие или отсутствие отолитов; 7) патология нервной системы (склонность к атаксии, судорогам, параличам); 8) уменьшение продолжительности жизни.

Многие из перечисленных нарушений при дефиците марганца обусловлены снижением синтеза ДНК, РНК, макроэргов, гликозаминогликанов. При недостатке в организме марганца или избытке железа рекомендуют принимать препараты аспартата марганца.

Положительный баланс марганца возникает при избыточном его поступлении в организм, что обычно происходит в условиях производства (например, при переработке марганецсодержащей руды, получении перманганата калия и т.д.) Поступая в большом количестве, особенно через дыхательные пути и кожу, а также энтерально, марганец может кумулироваться в печени, почках, эндокринных железах, костях, головном и спинном мозге. Профессиональная хроническая интоксикация марганцем сопровождается сначала снижением аппетита, развитием астеновегетативного синдрома, ухудшением памяти, а затем – токсической энцефалопатией, появлением сонливости, экстрапирамидной недостаточности, мышечных болей.

Нарушения обмена йода

Основным источником йода на планете служит мировой океан, с его поверхности ежегодно испаряется около 400 000 т йода.

Концентрация йода в морской воде (0,39-0,47 мкмоль/л) и плазме крови здорового человека (0,4-0,9 мкмоль/л) отличается незначительно. В норме общее количество йода в организме человека колеблется от 20 до 30 мг. Наибольшее количество йода содержится в щитовидной железе (15,8-39,4 ммоль/кг сухого вещества), главным образом (90 %) – в составе тиреоглобулина, меньшее его количество – в слизистых оболочках слюнных и желудочных желез, а также в почках. В других органах его содержание еще меньше. Суточная потребность организма в йоде составляет 60-100 мкг (1,6-1,8 мкмоль).

Отрицательный баланс йода в организме возникает по таким причинам: 1) нехватка его в пище и воде (там йод присутствует в виде йодидов); 2) снижение его всасывания в пищеварительном тракте; 3) нарушение способности щитовидной железы концентрировать йод; 4) недостаточное включение йода в молекулы тиреоидных гормонов (T_3 и T_4); 5) ускоренный метаболизм этих гормонов в тканях и органах (особенно в печени); 6) ускоренное и усиленное выведение йода и

йодсодержащих гормонов из организма (главным образом с мочой, а также с молоком, слюной и калом).

Клинически недостаточность йода проявляется различными формами гипofункции щитовидной железы: у детей – в виде эндемического или спорадического кретинизма, у взрослых – эндемического зоба и микседемы. Наибольшие расстройства выявляют у детей, наименьшие – у взрослых.

Основные симптомы кретинизма: выраженные нервно-психические, вегетативные и соматические расстройства, снижение рефлексов (особенно условных), памяти, эмоциональности, «улыбчивая дурашливость» (особенно характерна для эндемического кретинизма) или злобность и агрессивность (характерны для спорадических кретинов), умственное и физическое недоразвитие и т.д.

Основные симптомы микседемы: 1) слизистый отек кожи; 2) дистрофические изменения не только в коже, но и во внутренних органах; 3) снижение основного обмена и различных видов обмена веществ; 4) быстрое развитие гиперхолестеринемии, атеросклероза, артериальной гипотензии; 5) снижение аппетита, пищеварения и функций других систем; 6) возникновение и прогрессирование общей слабости, медлительности мышления, речи, движений; 7) ослабление умственной и физической работоспособности, половой активности; 8) активизация развития инфекционных процессов и др.

Положительный баланс йода в организме возникает вследствие таких причин: 1) избыточное поступление йода в организм с пищей и водой; 2) ускоренное всасывание йода по всему ходу пищеварительного тракта; 3) активизация включения йода в тиреоидные гормоны; 4) замедление метаболизма тиреоидных гормонов в организме; 5) снижение выведения йода с экскретами из организма.

Клинически избыточность йода может проявляться различными формами гиперфункции щитовидной железы (например, гипертиреозы, тиреотоксикозы, базедова болезнь, или диффузный токсический зоб; узловатый гипертиреоидный зоб, тиреотоксическая опухоль).

Основные клинические симптомы гиперфункции щитовидной железы: 1) тахикардия; 2) увеличение МОК, содержания эритроцитов, ОЦК, артериального давления, процессов катаболизма, основного обмена; 3) активация процессов потребления кислорода, теплопродукции; 4) увеличение образования недоокисленных продуктов обмена веществ; 5) снижение образования макроэргов и интенсивности пластического обмена; 6) уменьшение детоксикационной функции

печени и других органов; 7) развитие тремора (дрожания), повышенной раздражительности, плаксивости, расстройств сна; 8) снижение физической и умственной работоспособности; 9) развитие зоба (увеличенного объема тканей железы); 10) развитие экзофтальма (пучеглазия) и др.

Нарушения обмена хрома

В норме суточный баланс хрома составляет 60-120 мкг (около 3-6 мкмоль). Всасывание хрома происходит в тощей кишке в количестве менее 1% поступления его с пищей. В крови содержание хрома составляет 1,44-3,08 нмоль/л, где он транспортируется трансферрином. В тканях и органах его количество в 10-100 раз выше, чем в крови. Содержание хрома в волосах довольно точно отражает общее количество его в организме. Основное (99 %) поступившего за сутки с пищей хрома выводится с калом.

Недостаточность хрома в организме возникает в таких ситуациях: 1) уменьшение поступления его с пищей (происходит при белковом голодании, увеличении потребления высокоочищенных продуктов: сахара, пшеничной муки); 2) расстройство его всасывания через слизистую оболочку тощей кишки (возникает из-за воспалительных и деструктивных процессов в кишке, а также вследствие одновременного употребления карбоната кальция, железа, цинка или ванадия); 3) нарушение транспорта хрома с трансферрином (из-за снижения количества последнего в крови); 4) ускорение выведения хрома с мочой.

Клинические симптомы дефицита хрома: 1) снижение биологического действия инсулина (уменьшение поступления в ткани глюкозы и гликогенных аминокислот, используемых для образования гликогена и белков); 2) увеличение содержания в крови холестерина, триглицеридов и снижение ЛПВП, что способствует развитию атеросклероза, особенно коронарных артерий; 3) развитие непереносимости сахара; 4) задержка роста; 5) быстрая утомляемость; 6) чувство тревоги и др. 7) при недостаточности хрома в организме в целях лечения рекомендуют употребление продуктов, богатых хромом, либо прием препаратов, содержащих хром.

Избыток хрома проявляется его разнообразным токсическим действием, возрастающим по мере увеличения валентности поступающего хрома.

Клинические симптомы избытка хрома: 1) повреждения слизистых оболочек дыхательных путей, легких, почек, печени; 2) развитие недостаточности этих органов; 3) кожная сыпь, язвы желудка; 4) снижение процессов репаративной регенерации; 5) появление и усиление аллергизации организма; 6) снижение функций щитовидной железы; 7) угнетение активности тиоловых ферментов мембран и ферментов цикла Кребса; 8) возникновение мутаций; 9) развитие опухолей.

Нарушения обмена кобальта

В норме суточный баланс кобальта у человека составляет 5,1 мкмоль (0,5-1,5 мг), 20-90 % которого усваивает организм.

Основное количество (около 90 %) кобальта поступает в организм с растительными и животными продуктами, остальное количество – с водой. Всасывание кобальта происходит в тощей кишке, оно увеличивается при дефиците железа. В крови его содержание колеблется от 0,1 до 0,6 мкмоль/л. Основное количество кобальта в плазме связано с белками. Кобальт – важнейшая составная часть витамина В₁₂ (переносимого белками – транскобаламинами I, II, III) и некоторых ферментов (карбоксилтрансферазы и др.). Из крови кобальт поступает в ткани и концентрируется в печени, а также в почках, поджелудочной, щитовидной железах и надпочечниках. Выводится преимущественно (до 90 %) с мочой, незначительно – с калом, потом, выпавшими волосами.

Недостаточность кобальта возникает по следующим причинам:

- 1) уменьшение поступления его с пищей (мясом, сердцем, печенью);
- 2) снижение всасывания в тонкой кишке;
- 3) нарушение образования транскобаламина в крови;
- 4) расстройство метаболизма витамина В₁₂ в тканях;
- 5) усиленное выведение витамина В₁₂, белково-связанного и свободного кобальта с мочой.

Способствуют дефициту кобальта в организме беременность, лактация, прием большого количества витамина С, а также вегетарианская диета.

Клинические проявления дефицита кобальта:

- 1) развитие витамин В₁₂-зависимой гиперхромной анемии, лейкопении, тромбоцитопении;
- 2) замедление деления, а значит обновления клеток, особенно

клеток слизистых оболочек пищеварительного тракта и кожи;

3) торможение образования миелиновой оболочки различных нервных волокон с последующим снижением их функций и даже их разрушением;

4) расстройства функций периферической и центральной нервной системы;

5) нарушения функций пищеварительного тракта.

В целях лечения дефицита кобальта в организме рекомендуют введение витамина В₁₂ (2-4 мкг/день) и проведение лечебных мероприятий по восстановлению функций слизистых оболочек желудка и тонкой кишки. Используемый в лечебной практике витамин В₁₂ нетоксичен, лишь в редких случаях отмечают усиление или появление угревидных высыпаний на коже.

Избыточность кобальта в виде острых и хронических отравлений возможна только на производствах, где получают кобальт.

Нарушения обмена селена

В норме суточный баланс селена составляет около 100 мкг. В условиях патологии обычно развивается дефицит селена в организме, крайне редко – его избыток.

Отрицательный баланс селена возникает при длительном недополучении его с пищей (с продуктами моря, почками, печенью, мясом, реже с зерновыми продуктами, фруктами, овощами и др.).

Клинические проявления обусловлены ослаблением иммунной и антиоксидантной систем, возникающим в результате снижения функциональной активности глутатиона, необходимого вместе с витаминами Е и С для снижения образования в организме избытка свободных радикалов и гидроперекисей, а также их повреждающего действия на клеточные и субклеточные структуры. В частности, дефицит селена приводит к развитию гиперхолестеринемии и развитию атеросклероза, снижению гомеостатических функций почек и печени, репродуктивной способности, особенно у мужчин, активизации развития инфекционных заболеваний, опухолей, процесса старения организма и уменьшению продолжительности жизни.

Лечение недостаточности селена сводится к длительному назначению большого количества селена в виде натрия селенита, а также пищевых продуктов, содержащих много селена.

Положительный баланс селена возникает при длительном приеме избытка селеновой пищевой добавки в виде натрия селенита, а также избыточного приема пищи, полученной из растений, выросших на почвах с высоким содержанием селена.

Клинически проявляется очаговым выпадением волос (аллопецией), ломкостью ногтей, повышенной раздражительностью, появлением зуда, сыпи и бледности кожи, мышечными болями, снижением функций почек, печени, иммунной системы.

Нарушения обмена фтора

В норме суточный баланс фтора в организме человека составляет около 100 нмоль. Фторид-ион обладает среди других ионов наибольшей способностью замещать ион гидроксид-иона (OH^-). Фтора больше всего в твердых тканях зуба, меньше – в мягких тканях организма. Концентрация фторид-иона в сыворотке крови колеблется в пределах лишь нескольких микромолей, т.е. определяется, таким образом, примерно на одном уровне. Главными участниками регуляции содержания фтора в плазме крови считаются кости (депо) и почки (процесс реабсорбции в канальцах). При чрезмерном поступлении фтора в организм он до 90 % выводится с мочой. При недостаточном поступлении фтора в организм он быстро мобилизуется из костной ткани.

Недостаточность фтора (*гипофтороз*) возникает в следующих ситуациях: 1) снижение поступления его с пищей и водой; 2) уменьшение всасывания в желудке и тонкой кишке (в норме усваивается до 80% фтора, содержащегося в пище, и менее 50 % фтора, входящего в состав костной муки); 3) снижение выхода из депо (кости); 4) увеличение выделения с мочой (до 90 %) и калом (до 10 %).

Клинические проявления гипофтороза: 1) развитие и активизирование кариеса зубов; 2) ослабление процесса формирования полноценных зубов (особенно при снижении рН ротовой полости); 3) снижение активности иммунной системы; 4) возникновение тонзиллопатий; 5) нарушения обмена калия, приводящие к развитию рахита, остеопороза, костных переломов.

Для ликвидации гипофтороза рекомендуют длительное ежедневное применение 30-40 мг и более натрия фторида внутрь или втирания в зубы фторсодержащей пасты.

Избыточность фтора (*гиперфтороз, флюороз*) возникает вследствие длительного (многолетнего) чрезмерного поступления в организм фтора и фторорганических соединений. Это приводит к угнете-

нию одних ферментов (эстеразы микросом печени, липаз, лактатдегидрогеназы и др.) и активизации других (аденилатциклазы и др.).

Различают следующие основные виды флюорозов: эндемические, профессиональные, ятрогенные.

Клинические проявления флюорозов: 1) остеосклероз скелета; 2) тугоподвижность суставов и позвоночника; 3) развитие деформаций скелета в виде кифоза и сколиоза; 4) ускорение старения организма; 5) фиброзирование мышечных волокон; 6) хронические гастриты, панкреатиты, токсические гепатиты, гепатозы, кардиомиодистрофии; 7) снижением функций гонад и т.д.

Лечение флюороза направлено, во-первых, на устранение избыточного поступления в организм фтора и фторорганических соединений, во-вторых, на снижение метаболических, структурных и функциональных нарушений, особенно на восстановление нарушенного кислотно-основного состояния внутренней среды организма.

10. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

10.1. Биологическое значение концентрации ионов водорода

Важнейший показатель гомеостаза организма – концентрация ионов водорода (H^+) в клетках, плазме и других внеклеточных средах. Содержание H^+ в последних влияет на конформацию макромолекул, физико-химическое и структурное состояние мембран, интенсивность образования активных форм кислорода и гидроперекисей, возбудимость, лабильность и проводимость возбудимых тканей, особенно нервных структур, чувствительность рецепторов к ФАВ, гормонам, медиаторам, сродство Hb к кислороду, активность ферментативных реакций и т.д. В нейтральной среде рН составляет 7,0. Реакция крови (рН) – жесткая гомеостатическая константа, колеблющаяся в очень малых пределах (от 7,35 до 7,45). Таким образом, кровь – слабощелочная среда.

При рН = 7,4 содержание ионов H^+ во внеклеточной жидкости составляет 40×10^9 моль/л.

Даже незначительные отклонения рН на $\pm 0,1$ или $\pm 0,2$ от нормального уровня приводят к быстрым и существенным изменениям метаболических процессов, функционирование ЦНС, гемодинамики, дыхания, деятельности различных тканей, органов, систем и всего ор-

ганизма. Отклонение рН на $\pm 0,3-0,4$ от нормального значения приводит к тяжелым расстройствам, вплоть до развития комы. Отклонение более $\pm 0,4$ обычно приводит к гибели организма.

Количество ионов H^+ в биологических средах организма определяет их кислотно-основное состояние (КОС), или кислотно-щелочное равновесие (КЩР), или реакцию крови. Величина КОС зависит от содержания в крови кислот, оснований и буферных систем. Интегральным показателем КОС считают величину рН, являющуюся отрицательным десятичным логарифмом молярной концентрации ионов водорода в биологической среде (например, в крови), т.е. $pH = -\log [H^+]$. Чем больше концентрация H^+ в биологической среде, тем меньше величина рН, и наоборот – чем ниже концентрация H^+ в биологической среде, тем выше величина рН.

Постоянство КОС внутренней среды организма, определяющее оптимум активности ферментов и других процессов жизнедеятельности в довольно узком диапазоне рН, – одно из обязательных условий нормального метаболизма, строения и функционирования различных уровней организации организма.

Общезвестно, что кислотность внутри- и внеклеточной сред зависит главным образом от соотношения в этих биосредах организма концентрации слабых кислот (химических веществ и соединений, способных при диссоциации освободить протоны, т.е. служить донорами протонов) и слабых оснований (химических веществ и соединений, способных связывать протоны, т.е. служить акцепторами протонов).

В связывании протонов важную роль играют слабые основания – анионы слабых кислот ($KHCO_3$, $NaHCO_3$, NaH_2PO_4), которые в отличие от сильных кислот и оснований при растворении ионизируются не полностью.

Можно утверждать, что катионы натрия, калия, кальция и магния, так же как и анионы сильных кислот (в том числе Cl^-) и сильных оснований (OH^-) не оказывают непосредственного влияния на кислотность той или иной среды организма, так как в разбавленных растворах ионизируются полностью.

При осуществлении разнообразных и взаимосвязанных метаболических процессов, особенно их катаболической стадии, всегда существует возможность изменения кислотности внутренних сред организма. В частности, в ходе диссимилиации органических поли-, ди- и мономеров и минеральных соединений образуются различные эндо-

генные кислоты, которые можно разделить на летучие и нелетучие.

К нелетучим кислотам относят молочную, пировиноградную, β -оксималяную, ацетоуксусную, серную. Они не способны превращаться в газообразное вещество и не удаляются легкими наружу.

К летучим кислотам относят угольную кислоту, продукт диссоциации которой (CO_2) выводится из организма при помощи легких.

Следует напомнить, что конечный продукт метаболизма CO_2 (летучий ангидрид угольной кислоты) – потенциальный источник протонов.

В ходе метаболических реакций здорового организма интенсивность генерации протонов обычно соответствует скорости нейтрализации их с участием различных буферных систем либо удаления их из организма с участием органов выделительной системы, что и обеспечивает сохранность неизменного КОС.

Таким образом, КОС это такое соотношение кислот и оснований в биологических средах организма, которое характеризует их кислотно-основной гомеостаз и отражает характер и интенсивность метаболических и функциональных процессов.

10.2. Основные показатели кислотно-основного состояния

pH (актуальный pH) крови (артериальной, капиллярной, венозной), во-первых, отражает концентрацию водородных ионов, а фактически – соотношение кислот и оснований в исследуемой крови; во-вторых, служит важной интегральной величиной, отражающей степень компенсаторных сдвигов при действии на организм разнообразных повреждающих факторов, направленных на изменение кислотности внутренней среды организма.

В норме pH артериальной крови в среднем равен 7,42, а венозной – 7,35.

pCO₂ – величина напряжения углекислого газа в крови, отражает, с одной стороны, интенсивность внутреннего дыхания (окислительного распада питательных веществ в тканях), с другой – функциональное состояние системы внешнего дыхания. Этот показатель может отражать развитие компенсаторных реакций при отклонениях КОС, а также расстройства самой дыхательной системы.

В норме величина pCO₂ крови колеблется от 4,5 до 6,0 кПа.

ВВ (Buffer Base) – величина буферных оснований капиллярной крови, характеризует мощность буферных систем крови (карбонат-

ной, фосфатной и др.) и отражает состояние метаболического компонента кислотно-основного гомеостаза.

В норме величина ВВ колеблется от 44 до 52 ммоль/л.

BE (Base Excess) – избыток оснований капиллярной крови, или величина сдвига буферных оснований, характеризует смещение количества кислот или оснований по отношению к должным их величинам для капиллярной крови.

В норме величина BE в среднем составляет $\pm 2,5$ ммоль/л.

Отрицательные значения BE свидетельствуют либо об избытке в организме нелетучих кислот либо о недостатке оснований, а также о необходимости введения в организм эквивалентного количества оснований.

Положительные значения BE свидетельствуют либо о недостатке нелетучих кислот, либо об избытке оснований, а также о необходимости введения в организм с целью коррекции КОС тех или иных кислых соединений.

SB (Standart Bicarbonate) – величина стандартного бикарбоната плазмы крови, отражающая концентрацию гидрокарбонатов, определенную в стандартных условиях.

В норме величина SB колеблется от 20 до 27 ммоль/л.

Величина SB (так же как и величины ВВ и BE), отражает функциональное состояние метаболических процессов, ответственных за регуляцию кислотно-основного гомеостаза. Изменения величины этого показателя, как и других перечисленных выше, считают надежным симптомом возникшего нарушения КОС. В случае возникновения дыхательной недостаточности отклонения величины SB обычно свидетельствуют о компенсаторных сдвигах процессов метаболизма.

Достоверная оценка КОС крови и других биологических сред организма возможна только при условии динамического исследования, как комплекса лабораторных показателей КОС, так и клинической картины заболевания с учетом его стадии и тяжести.

10.3. Основные механизмы устранения сдвигов кислотно-основного состояния в биологических средах организма

В процессе эволюции, в целях стабильного поддержания концентрации H^+ в биологических средах организма в разных условиях его жизнедеятельности, сформировались различные взаимосвязанные системы и механизмы регуляции содержания H^+ как в норме, так и

при различных видах патологии.

В нормальных условиях соотношение образующихся в организме кислых продуктов в 20 раз больше, чем оснований.

В этой связи в организме преобладают системы, устраняющие избыток кислых продуктов. Так, чтобы сделать реакцию сыворотки щелочной, к ней необходимо прибавить в несколько десятков раз (в 40-70 раз) больше гидроксида натрия, чем к дистиллированной воде. А чтобы сделать реакцию сыворотки кислой, к ней необходимо прибавить в несколько сотен раз (в 300-400 раз) больше соляной кислоты, чем к дистиллированной воде.

Системы, обеспечивающие нормальный рН биологических сред, включают химические буферные системы и физиологические механизмы, ответственные за регуляцию КОС.

10.3.1. Химические буферные системы

При сдвигах содержания ионов H^+ в крови и других биосредах организма (как при увеличении, так и при снижении их количества) сначала срабатывают быстродействующие и мощные химические буферные системы плазмы и эритроцитов (гемоглобиновая, бикарбонатная, фосфатная, белковая). Их емкость (а значит, и эффективность) достаточно высока (табл. 7).

Таблица 7

Относительная емкость буферов крови (в %)

Вид буфера	Плазма крови	Эритроциты крови	Всего
Гидрокарбонатный	35	18	53
Гемоглобиновый		35	35
Белковый	7		7
Фосфатный	1	4	5
Общая емкость	43	57	100

Общеизвестно, что принцип действия химических буферных систем заключается в трансформации сильных кислот и оснований в слабые.

Гемоглобиновая буферная система является основным буфером эритроцитов крови и составляет около 75 % всей буферной емкости крови. Гемоглобин, как и другие белки, – амфолит, т.е. гемоглобино-

вая буферная система, состоит из кислого компонента (оксигенированного Hb, т.е. HbO₂) и основного компонента (неоксигенированного, т.е. восстановленного Hb). Показано, что восстановленный гемоглобин является примерно в 70 раз более слабой кислотой, чем оксигемоглобин. Кроме того, Hb поддерживает постоянство рН благодаря связыванию CO₂ и переносу его из ткани в легкие и далее – во внешнюю среду.

Бикарбонатная (гидрокарбонатная) буферная система является основным буфером плазмы крови и внеклеточной жидкости и составляет примерно 15 % общей буферной емкости крови. Она представлена во внеклеточной среде угольной кислотой (H₂CO₃) и гидрокарбонатом натрия (NaHCO₃). Концентрация водородных ионов в данном буфере равна $[H^+] = K \times H_2CO_3 / NaHCO_3 = 1/20$, где K – константа диссоциации угольной кислоты.

Эта буферная система обеспечивает, с одной стороны, образование NaHCO₃, с другой – образование угольной кислоты (H⁺ + HCO₃⁻ → H₂CO₃) и распад последней (H₂CO₃ → H₂O + CO₂) под влиянием фермента карбоангидразы до H₂O и CO₂.

Углекислый газ удаляется легкими при выдохе, при этом сдвига рН не происходит. Данная буферная система препятствует сдвигам рН при внесении в биологическую среду сильных кислот и оснований в результате превращения их либо в слабые кислоты, либо в слабые основания.

Гидрокарбонатная буферная система – важный индикатор КОС. Это система открытого типа, ассоциированная с функцией системы внешнего дыхания, а также почек и кожи.

Фосфатная буферная система представлена одно- и двухзамещенным фосфорнокислым натрием (NaH₂PO₄ и Na₂HPO₄). Первое соединение ведет себя как слабая кислота, второе – как слабое основание. Образовавшиеся в организме и поступившие в кровь кислоты взаимодействуют с Na₂HPO₄, а основания – с NaH₂PO₄. В итоге рН крови сохраняется неизменным. Фосфаты выполняют буферную роль главным образом во внутриклеточной среде (особенно клеток канальцев почек) и поддерживают исходное состояние бикарбонатного буфера.

Белковая буферная система выполняет важную роль внутриклеточной буферной системы. Обладая амфолитными свойствами, в кислой среде они ведут себя как основания, а в щелочной среде – как кислоты.

Белковая буферная система состоит из слабодиссоциирующего белка с кислыми свойствами (белок-СООН) и белка в комплексе с сильными основаниями (белок-СООНa). Эта буферная система также способствует предупреждению сдвига рН крови.

Позже (через несколько минут или часов) срабатывают физиологические (органные и системные) механизмы компенсации и устранения сдвигов КОС (осуществляемые легкими – с выдыхаемым воздухом, почками – с мочой, кожей – с потом, печенью и другими органами пищеварительного тракта – с калом).

10.3.2. Физиологические (органно-системные) механизмы компенсации и устранения нарушений КОС

Для их реализации требуется более длительное время (от нескольких минут до нескольких часов), чем для реализации химических буферных систем.

К основным физиологическим механизмам регуляции сдвигов КОС относятся:

1. *Легкие с выделяемым воздухом.* Устранение сдвигов КОС достигается путем увеличения или уменьшения объема альвеолярной вентиляции; при гипервентиляции в организме снижается CO_2 и увеличивается O_2 .

2. *Почки с выделяемой мочой.* Почки способствуют устранению сдвигов КОС посредством изменения ацидогенеза, аммионогенеза, секреции фосфатов, K^+ - Na^+ -обменного механизма, а также образования гидрокарбоната (ускорение его выведения с мочой или реабсорбции в кровь).

3. *Кожа с выделяемым потом* (пот способен изменять КОС внутренней среды организма).

4. *Печень* участвует в регуляции КОС путем изменения:

- синтеза белков крови (а значит, отвечает за состояние белковой буферной системы),
- образования аммиака и аммония (а значит, ответственна за нейтрализацию кислот как в гепатоцитах, так и в плазме крови и межклеточной жидкости),
- синтеза глюкозы из «кислых» неуглеводных веществ (аминокислот, глицерина, лактата, пирувата)
- выведения из организма нелетучих (глюкуроновой и серной) кислот при осуществлении процессов детоксикации различных

метаболитов и ксенобиотиков,

- экскреции в кишечник кислых и основных соединений с желчью.

5. **Желудок**, устраняет сдвиги КОС путем увеличения или снижения образования соляной кислоты. При закислении внутренней среды усиливается секреция HCl, при защелачивании внутренней среды секреция HCl замедляется.

6. **Кишечник** участвует в регуляции КОС путем: увеличения или снижения либо синтеза бикарбонатов, либо абсорбции H^+ в кровь, либо всасывания в кровь H_2O и разных ионов: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- .

10.4. Классификация нарушений кислотно-основного состояния

Расстройства КОС проявляются в виде ацидоза и алкалоза.

Ацидоз характеризуется появлением в биологической среде относительного или абсолютного избытка кислот или недостатка оснований.

Алкалоз характеризуется появлением в биологической среде избытка оснований или недостатка кислот.

Различают следующие основные виды ацидоза и алкалоза: 1) *газовый* (дыхательный); 2) *негазовый* (метаболический, выделительный, экзогенный, комбинированный); 3) *смешанный* (газовый в сочетании с какой-то разновидностью негазового).

По степени компенсации ацидозы и алкалозы делят на *компенсированные* и *декомпенсированные*.

- При компенсированных их видах рН существенно не изменяется, т.е. не отклоняется за пределы нормы (7,35-7,45). На фоне значительных изменений абсолютного количества угольной кислоты и натрия гидрокарбоната их соотношение остается равным 20 : 1. При компенсированном ацидозе рН отклоняется в пределах 7,35-7,38, при компенсированном алкалозе – в пределах 7,40-7,45.

- При декомпенсированных видах рН существенно отклоняется от нормальной величины, т.е. выходит за пределы нормы. Наряду с изменением абсолютного количества угольной кислоты и натрия гидрокарбоната изменяется также их соотношение. Для некомпенсированного ацидоза характерны величины рН, равные 7,34 и ниже, для некомпенсированного алкалоза рН составляет 7,46 и выше.

10.5. Характеристика основных видов нарушений кислотно-основного состояния

Основные клинические симптомы и лабораторные показатели при ведущих, наиболее часто встречающихся расстройствах кислотно-основного состояния (КОС) представлены в табл. 8.

Таблица 8

Клинические симптомы и лабораторные показатели при нарушении кислотно-основного состояния (цит. по: Горн М.и др., 2000)

Расстройство КОС	pH	PCO₂	НСО₃⁻	Клинические симптомы
Острый дыхательный ацидоз	Снижен	Повышено	Слабо повышена или норма	Тахикардия, тахипноэ, потливость, цианоз, аритмии, головная боль, беспокойство, кома и др.
Хронический дыхательный ацидоз	Снижен	Повышено	Повышена (компенсаторная реакция)	Диспноэ или тахипноэ с повышением уровня CO ₂ , который превышает компенсаторные возможности; прогрессирование нарушений ЦНС
Острый дыхательный алкалоз	Повышен	Снижено	Обычно без изменений (возможно снижение)	Парестезии, особенно в пальцах; головокружение
Хронический дыхательный алкалоз	Повышен	Снижено	Снижена (компенсаторная реакция)	Симптомы отсутствуют

Острый метаболический ацидоз	Снижен	Снижено (компенсаторная реакция)	Снижена	Тахипноэ, ведущее к дыханию типа Куссмауля; гипотензия, аритмии, влажная холодная кожа, кома
Хронический метаболический ацидоз	Снижен	Снижено (но не так сильно, как при остром метаболическом ацидозе)	Снижена	Слабость, анорексия, недомогание, декальцификация костей
Острый метаболический алкалоз	Повышен	Повышено (компенсаторная реакция)	Повышена	Мышечная слабость и гипорефлексия (гипокалиемия), аритмии, апатия, спутанность сознания и ступор
Хронический метаболический алкалоз	Повышен	Повышено (компенсаторная реакция)	Повышена	Симптомы обычно отсутствуют

10.5.1. Газовый ацидоз

Для газового (дыхательного, респираторного) ацидоза характерно снижение в крови и других биосредах уровня рН (менее 7,4) и увеличение гидрокарбонатов, pCO_2 и H^+ . Причиной газового ацидоза является обтурационная или рестриктивная гиповентиляция легких. Она чаще возникает в результате закупорки дыхательных путей, бронхоспазма (из-за увеличения продукции и действия ацетилхолина и др.) или увеличения концентрации CO_2 во вдыхаемом воздухе.

Газовый ацидоз возникает при различных видах патологии (обширная пневмония, непроходимость дыхательных путей, бронхиальная астма, обструктивная форма эмфиземы легких, послеоперацион-

ное состояние у ослабленных больных и т.д.).

Задержка CO_2 в организме обычно приводит к увеличению содержания угольной кислоты, при диссоциации высвобождающей протон, а значит сопровождается повышением кислотности биологической среды.

С одной стороны, увеличение CO_2 в организме приводит к расширению артериол головного мозга, т.е. к развитию артериальной гиперемии и повышению внутричерепного давления, с другой стороны – к активации центра блуждающего нерва, развитию системной артериальной гипотензии, прогрессирующей брадикардии, гипоксемии, гипоксии, а также к снижению сродства Hb к кислороду и т.д.

Как срочные, так и долговременные механизмы компенсации газового ацидоза направлены на нейтрализацию и удаление из организма избытка ионов H^+ , образующихся при диссоциации угольной кислоты.

Ведущий орган, компенсирующий газовый ацидоз, – почки, обладающие способностью, с одной стороны, усиливать канальцевую реабсорбцию гидрокарбоната, с другой, выводить с мочой H^+ . Это характеризуется увеличением значений ВВ (буферных оснований), SB (стандартного бикарбоната) и появлением избытка оснований (BE со знаком плюс).

Однако такая компенсаторная реакция, направленная на ослабление дыхательного ацидоза, бывает биологически целесообразной лишь до определенного момента. В связи с присоединением метаболического алкалоза респираторный ацидоз нарастает и часто становится декомпенсированным.

Лечение дыхательного ацидоза направлено на восстановление нарушенной легочной вентиляции, проведение оксигенотерапии, использование натрия гидрокарбоната и, особенно, ТРИС-раствора.

10.5.2. Негазовый ацидоз

Различают следующие виды негазового ацидоза: 1) метаболический; 2) выделительный; 3) экзогенный; 4) комбинированный (сочетание разных видов ацидоза).

Для негазового (метаболического, обменного) ацидоза характерно снижение в крови и других биосредах уровня pH, гидрокарбонатов, $p\text{CO}_2$ и увеличение содержания H^+ .

Метаболический ацидоз

Метаболический (обменный) ацидоз возникает в результате интенсивного образования и накопления недоокисленных промежуточных продуктов обмена, особенно при переходе тканей на анаэробный гликолиз. Это обычно происходит при развитии различных видов гипоксии, тяжелых формах нарушения кровообращения (массивная кровопотеря, прогрессирующая сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность, умирание организма и др.), при развитии сахарного диабета, распространенных гнойных заболеваниях (перитонит, флегмона, фурункулез, множественные абсцессы и др.), истощении буферных систем.

Причины метаболического ацидоза: 1) накопление избытка нелетучих кислот (соляной, серной, β -оксимасляной, ацетоуксусной) и других кислых метаболитов, 2) недостаточность буферных систем и различных физиологических систем, неспособность нейтрализовать и / или выводить избыток нелетучих кислот. В частности, среди причинных факторов метаболического ацидоза важное место отводится: 1) потере оснований с желчью, поджелудочным и кишечным соками; 2) интенсивной диарее либо формированию желчных, поджелудочных или кишечных свищей; 3) голоданию (полное, неполное и даже частичное); 4) активизации катаболических процессов в организме; 5) гормональному дисбалансу (сахарный диабет, гипертиреоз, гиперкортицизм); 6) недостаточности печени и другим врожденным и приобретенным нарушениям обмена веществ; 7) интенсивной и длительной физической нагрузке.

Метаболический ацидоз может развиваться также и в результате следующих патогенетических факторов:

- повышенное экзогенное поступление в организм различных кислых соединений (уксусной и других кислот, салицилатов и т.д.);
- сниженное выведение нелетучих кислот с мочой (в связи с нарушением выделительной функции почек);
- избыточные потери буферных анионов, прежде всего гидрокарбонатов, с мочой (в связи с нарушением их реабсорбции в канальцах почек) и т.д.

Механизмы компенсации метаболического ацидоза направлены на снижение его величины. Это достигается при помощи включения как срочных, так и долговременных компенсаторных механизмов, в частности, путем активизации: 1) внеклеточных буферов,

2) клеточных буферов, 3) альвеолярной вентиляции, 4) аммиогенеза почками и печенью, 5) секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^- почками, 6) синтеза HCl обкладочными клетками желудка и др.

Установлено, что при компенсированном метаболическом ацидозе рН крови не снижается ниже 7,35, в то время как при декомпенсированном ацидозе (при недостаточности буферных систем и физиологических механизмов) рН снижается еще ниже (менее 7,35).

На начальных этапах развития метаболического ацидоза *избыток образующихся протонов обычно нейтрализуется имеющимися в организме буферными анионами* (гидрокарбонатами, белками), в связи с чем их количество в крови уменьшается. Степень отклонений величины рН в кислую сторону зависит от площади и объема повреждения клеточно-тканевых структур.

Поддержание кислотно-основного гомеостаза, помимо буферных систем, обеспечено мобилизацией и других механизмов компенсации, среди которых большое значение имеют следующие.

Довольно быстро на фоне снижения емкости буферных систем развивается *гипервентиляция легких*, сопровождающаяся удалением из организма углекислого газа. Это способствует восстановлению равновесия между кислотами и основаниями и нормализации рН внутренней среды.

Несколько позднее активизируются *почечные компенсаторные механизмы*. Они обеспечивают либо увеличение выведения из организма с мочой нелетучих кислот (что приводит к восстановлению рН крови и одновременно снижению рН мочи), либо сбережение в крови, а значит в организме, гидрокарбонатов (путем усиления их реабсорбции канальцами почек). Следует отметить, что срабатывание этих механизмов компенсации возможно только при сохранных функциях почек.

Основными симптомами метаболического ацидоза является, с одной стороны, снижение величин стандартного бикарбоната SB и буферных оснований ВВ, с другой – увеличение отрицательной величины сдвига буферных оснований ВЕ.

При компенсированном метаболическом ацидозе развивается снижение содержания углекислого газа и угольной кислоты в крови, в итоге чего величина рН остается нормальной.

При декомпенсированном метаболическом ацидозе отмечается существенное снижение величины рН (ниже 7,35).

Лечение негазового ацидоза должно быть своевременным, комплексным и включать: 1) устранение влияния этиологического фактора; 2) эффективное лечение основного заболевания; 3) нормализацию гемодинамики (сердечно-сосудистой системы); 4) восстановление функций выделительной системы; 5) улучшение функций легких, особенно легочной вентиляции; 6) активизацию полноценных окислительных процессов (тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования) в организме; 7) осуществление мероприятий по нейтрализации кислот в биологических средах организма путем связывания протонов и восстановления емкости буферных систем; этого, в частности, достигают введением 1 М раствора натрия гидрокарбоната или 0,3 М раствора тригидрооксиметиламинометана (ТРИС). Его применение противопоказано при почечной недостаточности.

Выделительный ацидоз

Возникает в результате патологии почек, кишечника и слюнных желез, приводящей к повышенной потере этими органами оснований и накоплению в организме различных кислот.

Срочные и долговременные механизмы компенсации выделительного ацидоза направлены на снижение ацидоза. Это достигается активацией: 1) внеклеточных и клеточных буферов, 2) легочной вентиляции, 3) образования HCl в желудке, 4) синтеза аммония в почках и печени, 5) выделения кислот почками и др.

Экзогенный ацидоз

Возникает при поступлении в организм нелетучих кислот и кислых разных соединений (в том числе пищевых продуктов). Характеризуется накоплением в биосредах организма ионов H^+ , что нередко приводит к истощению буферных систем.

К экзогенному ацидозу обычно присоединяется метаболический ацидоз и повреждение печени и почек. В итоге ацидоз нарастает. Механизмы компенсации экзогенного ацидоза направлены на нейтрализацию и удаление избытка ионов H^+ .

10.5.3. Газовый алкалоз

Для газового (дыхательного или респираторного) алкалоза характерно увеличение в крови величины рН (более 7,4) и снижение ионов H^+ , HCO_3^- и pCO_2 (до 35 мм рт.ст. и ниже).

Данный вид алкалоза возникает при форсированном выведении углекислого газа из легких, крови, в целом из организма, главным образом из-за развития гипервентиляции.

Эти сдвиги сопровождаются повышением тонуса (сужением) артериол головного мозга (что приводит к развитию его ишемии), а также снижением тонуса (расширением просвета) артериальных сосудов других органов и тканей организма (что сопровождается снижением АД, ОЦК, ударного и минутного объемов крови, венозного давления, венозного возврата крови к сердцу, а также повышением депонирования крови). На фоне нарастания гемодинамических расстройств отмечается и увеличивается гипоксия, гипокалиемия (в результате увеличенного обмена K^+ на H^+), аритмии сердца, мышечная слабость и даже тетания (вследствие гипервентиляции).

Данные расстройства нередко отмечаются при проведении длительных операций, во время реанимации умирающих больных, при длительном подъеме в горы и пребывании в условиях высокогорья, при поражении центральной нервной системы (вследствие развития энцефалитов, опухолей, токсикозов, травм).

Первичный механизм нарушений при дыхательном алкалозе заключается в снижении напряжения углекислого газа в крови.

Следует отметить, что все компенсаторные реакции при дыхательном алкалозе целесообразны лишь относительно, так как они сопровождаются возникновением метаболического ацидоза, в итоге формируется смешанная форма расстройства КОС.

Лечение дыхательного алкалоза сводится к использованию мероприятий и средств, способных восстановить функциональное состояние системы внешнего дыхания. Рекомендуют назначение дыхательных смесей кислорода и углекислого газа (карбогена).

10.5.4. Негазовый алкалоз

Развивается вследствие значительных потерь нелетучих кислот и ионов K^+ . Это приводит к избыточному выведению ионов H^+ почками и перемещению этих ионов в клеточный сектор.

Выделяют следующие виды негазового алкалоза: 1) метаболический; 2) выделительный; 3) экзогенный; 4) комбинированный (сочетание разных видов ацидоза).

Метаболический (обменный) алкалоз

Характеризуется увеличением в крови уровня pH , бикарбонатов, pCO_2 и снижением ионов H^+ . То есть, для данного вида алкалоза характерен избыток (накопление) в организме оснований (бикарбонатов) по отношению к нелетучим кислотам.

Причинами негазового алкалоза являются:

1) избыточное поступление в организм оснований, чаще всего в виде натрия гидрокарбоната (в результате бесконтрольного приема питьевой соды при ожогах либо избыточного его введения путем инфузий, особенно после массивной кровопотери, сопровождающейся гиповолемией);

2) первичный и / или вторичный гиперальдостеронизм, приводящий к увеличению как задержки Na^+ , так и выведению K^+ ;

3) гипертериоз, приводящий к снижению в крови Ca^{2+} и увеличению Na_2HPO_4 ;

4) накопление в клетках ионов H^+ (несмотря даже на повышение выделения их с мочой);

5) потеря соляной кислоты с желудочным содержимым в результате длительной и часто повторяющейся рвоты, а также при токсикозах беременных и декомпенсированных стенозах привратника и т.д.;

6) дефицит калия в организме, возникающий из-за систематического приема как диуретиков, так и альдостерона; при этом уменьшение содержания калия во внеклеточном секторе возмещается поступлением его из внутриклеточного сектора, куда в целях сохранения ионного равновесия поступают протоны.

В итоге формируется комбинированное расстройство КОС, для которого характерно сочетание внутриклеточного гипокалиемического ацидоза с внеклеточным (внутрисосудистым, плазменным) алкалозом.

Следует подчеркнуть, что компенсаторные возможности организма при алкалозах ниже, чем при ацидозах.

Механизмы компенсации негазового алкалоза направлены на уменьшение концентрации бикарбонатов в биосредах организма, что достигается путем: 1) повышения выведения почками гидрокарбонатов из организма (вследствие чего моча ощелачивается); 2) уменьшения возбудимости дыхательного центра, что способствует развитию более редкого дыхания и гиповентиляция легких; 3) активизации процессов гликолиза (способствующих увеличению H^+ сначала в клетках, а затем – вне клеток); 4) увеличения количества ки-

слот, особенно молочной; 5) повышения обмена Cl^- клетки на HCO_3^- межклеточной среды; 6) активизации обмена иона H^+ на ион Na^+ (с участием белкового буфера); 7) усиления выделения ионов K^+ из организма и др.

Профилактика метаболического алкалоза возможна, но весьма затруднительна и недостаточно эффективна.

Лечение метаболического алкалоза сводится, с одной стороны, к устранению причины основного и ведущих звеньев патогенеза развития метаболического алкалоза, с другой – к активизации механизмов компенсации. В частности, рекомендуют восполнение в крови утраченного иона калия путем парентерального введения препаратов калия либо назначения продуктов, богатых ионами калия (например, изюм, инжир, финики, чернослив, печеный картофель и др.). Следует прекратить использование диуретиков и препаратов альдостерона. Необходимо устранить токсикоз, рвоту, непроходимость привратника и других отделов пищеварительного тракта. В тяжелых случаях показаны инфузии подкисленных растворов глюкозы.

Выделительный алкалоз

Возникает в результате расстройств желудка, кишечника и почек. В частности данный вид алкалоза может развиваться вследствие: 1) большой потери HCl с желудочным соком (отмечается при неукротимой рвоте); 2) увеличенной реабсорбции оснований и / или секреции ионов K^+ , Cl^- , H^+ почками; 3) формирования гиповолемии, приводящей к активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а значит усилению реабсорбции Na^+ и секреции K^+).

Механизм компенсации выделительного алкалоза, как и метаболического алкалоза, направлен на снижение его величины (прежде всего на уменьшение содержания гидрокарбоната в крови). Это достигается активацией срочных и долговременных механизмов, ответственных за снижение легочной вентиляции, увеличение клеточных и внеклеточных буферных систем и др.

Экзогенный алкалоз

Возникает в результате повышенного поступления в организм избытка бикарбонатов либо других оснований в течение короткого времени, а также нарушения (снижения) выведения их из организма.

Механизм компенсации экзогенного алкалоза направлен на нейтрализацию и удаление избытка бикарбонатов и других оснований в

организме.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что следует понимать под нарушением анаболизма и катаболизма?
2. Дайте классификацию расстройств метаболизма
3. Какова этиология нарушений метаболизма?
4. Назовите и охарактеризуйте основные этиологические и патогенетические факторы метаболических расстройств.
5. Каковы основные этапы нарушений обмена веществ?
6. Чем проявляются нарушения энергетического обмена?
7. Назовите формы патологии, при которых основной обмен понижается и повышается?
8. Что следует понимать под положительным и отрицательным азотистым балансом (Приведите примеры)?
9. Назовите и кратко охарактеризуйте основные этапы нарушений белкового обмена.
10. Каковы нарушения общего количества белков в крови и ее белкового состава?
11. Дайте определение понятия амилоидоз и отметьте механизмы его развития.
12. Назовите причины нарушений пуринового обмена и развития гиперурикемии.
13. Дайте определение понятия «подагра» и кратко охарактеризуйте это заболевание.
14. Назовите и охарактеризуйте основные этапы нарушений обмена углеводов в организме.
15. Назовите ведущие патогенетические факторы гипогликемии и гипергликемии.
16. Каковы основные отличия сахарного диабета типа 1 и типа 2?
17. Назовите и охарактеризуйте принципы лечения сахарного диабета и гипергликемической комы.
18. Назовите и кратко охарактеризуйте основные этапы нарушений обмена липидов.
19. Чем проявляются расстройства расщепления и всасывания липидов в кишках?
20. Что следует понимать под терминами «гиперлипидемия», «дислипидемия», «гиполипидемия» и каких видов они бывают?
21. Чем проявляются нарушения промежуточного обмена липидов?
22. Что означают термины «липидная инфильтрация», «липидная

дистрофия (липидозы)», «атеросклероз»)?

23. Назовите и кратко охарактеризуйте основные этиологические и патогенетические факторы атеросклероза.

24. Что означает термины «первичное ожирение» и «вторичное ожирение»?

25. Что следует понимать под термином «истощение организма (кахексия)» и каких видов оно может быть?

26. Каковы принципы профилактики и лечения ожирения?

27. Каковы принципы профилактики и лечения атеросклероза?

28. Каковы принципы профилактики и лечения истощения организма?

29. Дайте классификацию типовых форм нарушений обмена витаминов.

30. Каковы причины, проявления и принципы лечения дефицита водорастворимых витаминов?

31. Каковы причины и клинические проявления дефицита жирорастворимых витаминов?

32. Дайте определение понятий положительный и отрицательный водный баланс. Какие механизмы лежат в основе их развития?

33. Назовите виды, дайте характеристику, укажите причины и механизмы гипергидратации.

34. Дайте определение понятия «отек», назовите основные его виды и механизмы развития.

35. Назовите виды, дайте характеристику, укажите причины и механизмы гипогидратации.

36. Каковы причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения гипо- и гипернатриемии?

37. Каковы причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения гипо- и гиперкалиемии?

38. Каковы причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения гипо- и гиперкальциемии?

39. Каковы причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения гипо- и гипермагниемии?

40. Каковы причины, клинические проявления, принципы профилактики и лечения дефицита железа в организме?

41. Каковы причины и клинические проявления дефицита и избытка йода в организме?

42. Каковы причины и клинические проявления дефицита и избытка селена в организме?

43. Каковы основные механизмы устранения сдвигов КОС в биосредах организма?
44. Дайте классификацию нарушений КОС в организме.
45. Что следует понимать под негазовым (метаболическим) ацидозом? Каковы его причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения?
46. Что следует понимать под газовым (респираторным) ацидозом? Каковы его причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения?
47. Что следует понимать под негазовым (метаболическим) алкалозом? Каковы его причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения?
48. Что следует понимать под газовым (респираторным) алкалозом? Каковы его причины, механизмы развития, клинические проявления и принципы лечения?

ЛЕКЦИЯ 15

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА И ОПУХОЛИ

1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА

В отличие от нормального роста тканей, в условиях различной патологии как наследственного, так и приобретенного происхождения, возможен патологический рост тканей на разных этапах развития организма.

При патологии, особенно в условиях повреждения клеточно-тканевых структур, как правило, снижаются их функциональная полноценность и реактивность, нередко уменьшается жизнеспособность и продолжительность жизни клеток, что имеет большое патогенетическое значение на местном и системном уровнях.

Патологический рост *проявляется в виде избытка, недостатка и извращения (качественного нарушения) размножения, дифференцировки, роста и созревания субклеточных, клеточных и межклеточных структур.* Патологический рост тканей и органов сопровождается многообразными местными и общими изменениями. Он обычно возникает в части ткани или органа, но может захватывать всю ткань или орган, а также несколько тканей или органов.

1.1. Нарушение тканевого роста в процессе онтогенеза

Могут развиваться в различные периоды онтогенеза:

- в *пренатальном, или внутриутробном, периоде* (у эмбриона – в эмбриональном, у плода – в фетальном периоде);
- в *постнатальном периоде*, т.е. после рождения: у новорожденных, в препубертатном (детском, отроческом), пубертатном (молодом и зрелом) и постпубертатном: (пожилом, старческом) возрастах.

Следует отметить, что для каждого из перечисленных периодов онтогенеза существуют свои особенности и даже характерные варианты нарушений тканевого роста.

1.2. Нарушение тканевого роста в эмбриональном периоде

Нарушение развития эмбриона с формированием пороков разви-

тия называют тератогенезом.

Тератогенез (от греч. *teras, teratos* – чудовище, урод; *genesis* – происхождение, развитие) – *возникновение порока развития ткани, органа или системы в результате как ненаследственных (различных нарушений зародышевого развития), так и наследственных изменений.*

Примерами генетически обусловленных нарушений эмбрионального развития могут быть расщепление верхней губы и неба, короткопалость (брахидактилия), шестипалость, синдактилия, некоторые пороки сердца, нарушения развития органов половой системы и др.

Примерами нарушений развития эмбриона, связанных с ненаследственными факторами, могут служить отсутствие, недоразвитие или неправильное развитие отдельных его органов и др.

Факторы, вызывающие тератогенез, называют тератогенными.

Тератогенными могут быть химические (в том числе лекарственные), физические или биологические факторы, вызывающие пороки развития различных структур организма. К основным группам тератогенных факторов относятся следующие: 1) ионизирующее излучение; 2) инфекции (преимущественно вирусные); 3) метаболические нарушения и вредные привычки у беременной; 4) лекарственные средства и химические вещества.

В зависимости от степени тератогенного действия выделяют следующие категории лекарственных средств.

Безвредные вещества, не вызывающие тератогенного действия ни в первом триместре, ни в поздние сроки беременности. К ним относят превалирующее количество лекарственных средств.

Вещества с маловероятным, но возможным тератогенным действием. Эту группу веществ можно назначать во время беременности почти без риска вредного воздействия на плод. Примером лекарственного средства, относимого к этой категории, служит инсулин.

Вещества с тератогенным действием. Эти лекарственные вещества нельзя принимать во время беременности, особенно на ранних ее сроках. Данную группу препаратов можно разделить на две подгруппы: 1) вещества, применение которых при беременности возможно по жизненным показаниям, когда ожидаемый положительный эффект превышает риск тератогенного воздействия (например, антидепрессанты, противосудорожные, анальгетики, антикоагулянты и др.); 2) вещества, абсолютно противопоказанные при беременности (напри-

мер, талидомид, эстрогены, хинин и др.).

1.3. Нарушение тканевого роста в препубертатном и пубертатном периодах

Специфические нарушения тканевого роста в эти периоды связаны, прежде всего, с нарушением формирования скелета, правильных пропорций тела, отклонениями от нормального роста. Эти нарушения могут быть связаны с генетическими расстройствами (например, различные варианты хондродистрофии, синдром Шерешевского–Тернера и др.), но могут быть и не связанными с наследственностью, например, обусловлены нарушением образования и действия гормона роста, гормонов щитовидной железы и т.д.

1.4. Нарушение тканевого роста в постпубертатном (взрослом) периоде

Принципиально в этом возрастном периоде можно выделить *два основных типа нарушения роста тканей*:

- *гипербиотический* (гиперпластический или избыточный) рост тканей (гипертрофия, гиперплазия, гиперрегенерация, опухолевый рост).
- *гипобиотический* (гипопластический, или недостаточный) рост тканей (атрофия, гипотрофия, гипоплазия, дистрофия, дегенерация);

Перечисленные виды нарушений тканевого роста встречаются также и в другие периоды жизни (например, в пубертатном и препубертатном, а в отдельных случаях – в фетальном и эмбриональном периодах развития организма).

1.5. Гипобиотические процессы

Атрофия и гипотрофия (греч. *a* – отсутствие, отрицание; *huro* – недостаточно; *trophe* – питание) – *прижизненное уменьшение объема клеток, а также межклеточных структур тканей и органов, возникающее за счет либо гипотрофии, либо гипоплазии, либо их сочетания и сопровождающееся снижением их функций.*

Различают *физиологическую* (например, старческая атрофия хрящей межпозвонковых дисков, костей, половых желез) и *патологиче-*

скую атрофию.

Патологическая атрофия как результат развития заболеваний или патологических процессов может быть общей (истощение) и местной.

Общая патологическая атрофия возникает в таких ситуациях: 1) алиментарное истощение; 2) онкологические заболевания (раковая кахексия); 3) эндокринная патология (гипопитуитаризм, гипокортицизм); 4) тяжелые и длительные инфекционные и токсические заболевания.

Местная патологическая атрофия возникает по таким причинам: 1) бездействие и длительное снижение функций органа (атрофия мышцы при перерезке сухожилия, атрофия мышц у космонавтов вследствие длительного действия невесомости); 2) ишемия органа (атрофия и сморщивание почек при атеросклерозе почечных артерий); 3) длительное повреждающее действие на ткань или органы различных физических, химических и биологических патогенных факторов; 4) денервация органа (см. раздел «Нейродистрофический процесс»); 5) длительное сдавление органа (опухолью, аневризмой соседнего органа, жидкостью, например, при водянке головного мозга, яичка), приводящее к нарушению его питания и обмена веществ.

Дистрофия (*dys* – нарушение, расстройство; *trophe* – питаю) – *расстройство состава клеточно-тканевых структур, обусловленное нарушением в них процессов метаболизма (характера и интенсивности обмена веществ) и сопровождающееся либо накоплением, либо уменьшением тех или иных веществ (соединений), либо появлением веществ, которые в норме не встречаются.* Виды (паренхиматозные, мезенхимальные и смешанные), их характеристики и исходы (обратимые и необратимые) рассмотрены ранее в разделе «Патология клетки». Исходы: обратимые (паранекроз) и необратимые (некробиоз, некроз).

Дисплазия (*dys* – расстройство, *plaseo* – образую) – *нарушение процесса развития клеток, возникающее, главным образом, в результате расстройства процесса дифференцировки клеток и проявляющееся изменением их структуры (количества, формы, размеров клеток, их органелл, мембран), функций, жизнедеятельности и продолжительности жизни.*

Дегенерация (*degeneratio* – перерождение, вырождение) – *наследственно обусловленное или приобретенное в онтогенезе под влиянием различных патогенных факторов быстро или медленно нарастающее нарушение структуры и обмена веществ клеток и меж-*

клеточного вещества, приводящее к ослаблению или извращению функций и развитию некробиотических или некротических изменений в этих структурах, постепенно приводящих к гибели индивида.

1.6. Гипербиотические процессы

1.6.1. Гипертрофия и гиперплазия

Гипертрофия – увеличение объема ткани или органа за счет увеличения объема их клеток и межклеточных структур. Гипертрофия клеток может происходить за счет увеличения объема и количества их субклеточных структур, т.е. гипертрофия клетки обычно сочетается с гипертрофией и гиперплазией ее внутриклеточных ультраструктур.

Гиперплазия – увеличение объема ткани или органа за счет повышения количества клеток и межклеточных структур.

Термин «гипертрофия» происходит от греч. *hyper* – чрезмерно, *trophe* – питание; а термин гиперплазия – от греч. *hyper* – чрезмерно, *plaseo* – образую.

Гипертрофия и гиперплазия возникают при значительном увеличении нагрузки на орган или ткань или при воздействии факторов, стимулирующих рост и деление клеток.

Если рассматривать гипертрофию и гиперплазию на тканевом уровне, они возникают преимущественно в разных тканях: гипертрофии подвергаются клетки тканей и органов, в которых резко снижен пролиферативный потенциал (например, миоциты); гиперплазии – клетки, сохранившие пролиферативную способность (например, клеточные элементы соединительной ткани, эпителий слизистых оболочек и различных органов).

Однако разница между гипертрофией и гиперплазией не всегда хорошо видна. Нередко в органе протекают параллельно оба процесса (например, одновременная гипертрофия мышечных клеток и гиперплазия соединительнотканых структур). Кроме того, поскольку гипертрофия происходит за счет увеличения количества внутриклеточных структур, такой процесс можно считать внутриклеточной гиперплазией.

1.6.2. Виды гипертрофии и гиперплазии

По биологическому значению различают физиологическую и патологическую гипертрофию и гиперплазию.

Физиологическая возникает в физиологических условиях, например в матке – при беременности, в грудной железе – при лактации и т.д. Гипертрофию скелетной мускулатуры при интенсивной и длительной мышечной нагрузке также относят к физиологической.

Патологическая развивается при различных видах патологии, например в миокарде при пороках клапанов сердца или артериальной гипертензии.

По морфологическим особенностям выделяют следующие виды гипертрофии и гиперплазии: истинную, ложную и полых органов.

Истинная гипертрофия характеризуется пропорциональным увеличением паренхимы (от греч. *parenchima* – совокупность основных функционирующих элементов внутреннего органа, покрытых соединительнотканной стромой, капсулой) и других тканей. Отмечают увеличение объема и специфических функций ткани или органа.

Ложная гипертрофия характеризуется непропорциональным увеличением паренхимы и других тканей, проявляется избыточным ростом главным образом соединительной ткани. При этом отмечают увеличение объема и уменьшение специфических функций ткани или органа.

Гипертрофия полых органов бывает *эксцентрической* (когда полость органа расширяется) и *концентрической* (когда полость органа уменьшается).

В зависимости от механизмов возникновения выделяют следующие виды гипертрофии и гиперплазии:

- *рабочая гипертрофия*, например гипертрофия скелетных мышц, развивающаяся при физической нагрузке, или гипертрофия миокарда – при артериальной гипертензии;

- *заместительная (викарная) гипертрофия (гиперплазия)*, возникающая в одном из парных органов при гибели или удалении части или всего другого органа (легкие, почки, надпочечники, семенники);

- *корреляционная (нейрогуморальная)* – возникает в одном из органов, входящих в единую физиологическую систему (например, гипертрофия молочной железы – при удалении яичника или семенника, гипертрофия гипофиза – при удалении надпочечника, гипертрофия миокарда – при длительном спазме артериальных сосудов и т.д.);

- *регенераторно-репаративная (регенераторная, репаративная)* – возникает в оставшейся части органа при частичном повреждении другой части (например, частичная гепатэктомия, спленэктомия, нефрэктомия);

- *вакатная* (от лат. *vacuit* – пустой) гипертрофия – происходит разрастание опорной ткани (костной, хрящевой, жировой) при атрофии паренхимы органа (например, при атрофии мышц между мышечными волокнами разрастается жировая ткань, при атрофии мозга происходит утолщение костей черепа);

- *гипертрофические разрастания* – обычно возникают в тканях и органах при хроническом воспалении, например разрастание слизистых оболочек с образованием полипов (желудок, кишечник).

Гипертрофия (как и гиперплазия) может иметь компенсаторный характер, например рабочая, заместительная или регенерационная гипертрофия, но может не иметь компенсаторного характера, например корреляционная гипертрофия или редкие случаи врожденной гипертрофии. Независимо от вида гипертрофии клетки органа находятся в невыгодных условиях, поскольку поступление кислорода, питательных веществ, регуляция клеточных процессов при гипертрофии нарушаются, что может сопровождаться активацией апоптоза клеток и замещением ткани гипертрофированного органа соединительной тканью и развитием склероза органа, например кардиосклерозом на фоне гипертрофии миокарда (см. главу «Патофизиология сердечно-сосудистой системы»).

1.6.3. Регенерация

Регенерация (от лат. *regeneratio* – возрождение) – восстановление (возмещение) дифференцированных структурных элементов ткани взамен постаревших или погибших.

Различают физиологическую и патологическую регенерацию.

Физиологическая регенерация связана с постоянным обновлением стареющих и погибающих в результате апоптоза клеток или их внутриклеточных структур и происходит в органах и тканях с обновляющимися клеточными популяциями (клетки крови, эпителий кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта).

Патологическая регенерация рассматривается как количественные и / или качественные расстройства процесса регенерации клеточно-тканевых (как клеточных, так и внутриклеточных) структур после

их повреждения. Эти расстройства определяются нарушением гиперпластических и / или гипертрофических процессов (с превалированием нарушений либо гипертрофии, либо гиперплазии).

Патология регенеративного процесса может касаться либо одной, либо двух фаз морфогенеза: 1) пролиферации (размножения недифференцированных, камбиальных клеток); 2) дифференциации (созревания клеток, становления структурно-функциональной специализации).

Характер и интенсивность регенерации зависят от эволюционной степени развития организма (у менее развитых она происходит быстрее, лучше и сильнее, у более развитых – медленнее, хуже и слабее) и *от вида ткани* (эпителиальная, соединительная и гладкомышечная ткани регенерируют лучше, поперечнополосатая мышечная ткань и нервная ткань – плохо или совсем не регенерируют). Регенерация поврежденной скелетной и сердечной мышц обычно всегда заканчивается рубцеванием дефекта.

В развитии нарушений тканевого роста особое место занимает *патологическая регенерация*. Она развивается при грубом нарушении или извращении естественного регенеративного процесса. Проявляется в виде избыточной (гипер-) или недостаточной (гипо-) регенерации, а также в виде метаплазии (от греч. *metaplasso* – превращать; превращение одного вида ткани в другой, как правило развивающийся из того же зародышевого листка). Патологическая регенерация обычно возникает при нарушении общих и / или местных механизмов регуляции регенеративно-репаративных процессов.

В условиях патологии также может страдать либо *физиологическая регенерация* (совершаемая в течение жизни и характеризующаяся постоянным обновлением стареющих и погибающих в результате апоптоза клеток или их внутриклеточных структур), либо *репаративная, или восстановительная регенерация* (возникающая при различных патологических процессах, сопровождающихся повреждением клеток и тканей). Репаративная регенерация может быть полной (реституция) и неполной (субституция).

- *Реституция* – возмещение дефекта тканью, идентичной погибшей, с полным восстановлением функций. Она характерна для клеточной формы регенерации.

- *Субституция* – замещение дефекта соединительной тканью, рубцом. Она характерна для внеклеточной формы регенерации либо ее сочетания с клеточной формой регенерации.

Разные клетки имеют различную способность к регенерации. В зависимости от их пролиферативных возможностей различают следующие виды клеточных популяций:

- *Непролиферирующие клеточные популяции* практически не регенерируют (за исключением восстановления отдельных клеточных структур, например регенерация нейрональных отростков). При их повреждении происходит восстановление целостности органа за счет других клеток, способных к регенерации: глиальных клеток – при повреждении мозга, фибробластов – при повреждении мышечной ткани.

- *Медленно пролиферирующие клеточные популяции* могут участвовать в процессе регенерации, однако нередко их пролиферация идет параллельно с пролиферацией клеток соединительной ткани, что нарушает внутреннюю архитектуру органа (например, при циррозе печени).

- *Активно пролиферирующие и постоянно обновляющиеся клеточные популяции* (клетки костного мозга, эпителий пищеварительного тракта и кожи и др.), наиболее активно и полноценно обеспечивающие регенерацию тканей.

1.6.4. Расстройства регуляции тканевого роста

Занимают центральное место в патофизиологии тканевого роста. Они довольно сложны и многообразны. Сопровождаются нарушением координации взаимосвязанных в норме процессов естественной, генетически запрограммированной гибели (апоптоза) и образования новых клеток и межклеточных структур. В условиях патологии тканевого роста существенно нарушается соотношение между погибающими и вновь зарождающимися клетками, количество которых ежедневно в здоровом организме колеблется от сотен миллионов до десятков миллиардов.

Различные по природе, но обычно интенсивные по силе и / или продолжительные по длительности действия этиологические факторы и неблагоприятные условия принципиально могут повредить любое звено и любой уровень регуляции процесса размножения, дифференцировки и роста клеток и межклеточных структур, что проявляется многообразными количественными и качественными их изменениями.

Та или иная патология тканевого роста может возникать в результате повреждения следующих уровней и звеньев его регуляции.

Системные регуляторные влияния:

- *нервные* (центральные и периферические отделы и звенья, особое значение имеют нейротрофические влияния);
- *эндокринные* (как эндокринные железы, так и клетки АПУД-системы);
- *иммунные* (центральные и периферические иммунокомпетентные органы, особенно кооперация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов).

Тканевые регуляторные влияния реализуются с участием следующих межклеточных и внутриклеточных трансмисмиттеров.

Специализированные ростовые факторы: 1) интерлейкины (ИЛ) и колониестимулирующие факторы (КСФ) – специфические факторы роста для гемопоэтических клеток и клеток иммунной системы; 2) различные факторы роста: трансформирующие факторы роста (α - и β -ТФР), факторы роста фибробластов (ФРФ), фактор роста тромбоцитов (ФРТр), эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста нервных волокон и многие другие факторы, синтезируемые различными клетками и стимулирующие пролиферацию многих клеток соединительной и эпителиальной тканей.

Биологически активные вещества: 1) биогенные амины, простагландины, оксид азота, цАМФ, цГМФ и др.; 2) поли-, ди- и мономеры белков, липидов, углеводов и их метаболиты; 3) продукты распада лейкоцитов – *трефоны*; 4) вещества, образующиеся в регенерирующей ткани, – *десмоны*; 5) вещества, выделяющиеся из делящихся клеток и тормозящие процессы деления соседних клеток, – *кейлоны* и др.

Система восприятия регуляторных сигналов клеткой представлена различными рецепторами, отличающимися по: 1) локализации (экстеро- и интерорецепторы); 2) модальности (моно- и полимодальные; хемо-, механо-, баро-, термо-, фото-, ноцицептивные и др.); 3) скорости адаптации (быстро и медленно адаптирующиеся); 4) структурно-функциональным особенностям (свободные нервные окончания, инкапсулированные тельца, рецепторы со специальными клетками).

Геномные регуляторные влияния реализуются с участием, *во-первых*, как генов-регуляторов деления клеток и структурных генов, ответственных за деление клеток и обеспечение их энергетическим и пластическим материалом и приводящих к изменению как количества клеток (за счет их либо гиперплазии, либо гипоплазии), так и качества роста клеток (и делящихся, и / или неделящихся); *во-вторых*, ге-

нов-регуляторов деятельности неделящихся клеток и структурных генов, ответственных за деятельность неделящихся клеток и обеспечение их энергетическим и пластическим материалом и приводящих к изменению как массы клеток (за счет гипертрофии, или гипотрофии), так и качества роста клеток (и делящихся, и неделящихся).

Воздействие различных внешних и внутренних факторов на орган нередко приводит к комплексной перестройке его структуры, что получило название «ремоделирование». *Ремоделирование – перестройка структурных компонентов органа, возникающая в ответ на его повреждение различными факторами, проявляющаяся изменением толщины стенок, формы и размеров органа, часто с нарушением его функциональной активности.*

Например, ремоделирование сердца может формироваться после перенесенного инфаркта миокарда, при перегрузке сердца давлением или объемом, при наследственных кардиомиопатиях и т.д. Ремоделирование бронхов развивается при бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме и других заболеваниях.

Можно выделить следующие основные механизмы ремоделирования органов: 1) гипертрофия; 2) уменьшение количества клеток, связанное с некрозом и / или апоптозом; 3) усиленный рост соединительной ткани (фиброз); 4) деградация соединительной ткани.

Результатом комплексного изменения клеточных структур становится перестройка органа, возникающая в результате как гипербиотических, так и гипобиотических процессов.

Следует отметить, что патология тканевого роста обычно развивается в результате нарушений системных, тканевых и рецепторных механизмов его регуляции. Система геномной регуляции тканевого роста при этом чаще всего остается ненарушенной. Это служит основой эффективного и полноценного восстановления тканевого роста, нарушенного в результате возникновения каких-либо расстройств на более высоких уровнях его регуляции.

При патологии (поломе) генов, особенно регулирующих процессы деления клеток и процессы их энергетического и пластического обеспечения, нарушаются многообразные прямые и обратные связи. При этом процессы деления, дифференцировки и роста клеток и межклеточных структур в тех или иных тканях становятся нерегулируемыми, что составляет основу различной, в том числе опухолевой, патологии.

2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Опухоль (греч. *onkos* – опухоль, *onkos* – масса, объем) рассматривают как *новообразование* (неоплазма, от греч. *neos* – молодой, новый; *plasma* – нечто образованное, сформированное), или *бластому* (от греч. *blastos* – росток, зародыш). Опухоль представляет вариант патологического гипербиотического роста тканей, местное проявление опухолевой болезни или опухолевого процесса.

Опухолевый процесс – *патологический процесс, характеризующийся абсолютно или относительно автономным, нерегулируемым (неконтролируемыми системными и местными механизмами регуляции), не связанным со специфической функцией органа, неадекватным, дизадаптивным, потенциально беспредельным, наследственно предрасположенным разрастанием клеточно-тканевых элементов, для которых характерно нарушение не только деления, но и дифференцировки, роста и созревания клеток, а также тканевая и клеточная атипия (анаплазия, катаплазия) и сохранение органоидного строения.*

Онкология – *наука или клиническая дисциплина, изучающая соответственно общие или конкретные причины возникновения, механизмы развития, методы и средства распознавания, предупреждения и лечения опухолей.*

В России, как и в различных экономически развитых странах, организованы и функционируют онкологические центры, институты, диспансеры, отделения, кабинеты, а также койки в различных клинических стационарах. Онкологическая служба страны призвана осуществлять учет, своевременную диагностику, организацию обоснованных и эффективных методов и средств лечения и профилактики различных опухолей.

Наука и учебная дисциплина «патофизиология» *изучает основные закономерности развития и ослабления опухолевого роста клеток, тканей и органов, а также принципы его профилактики и лечения.*

Опухоли могут возникать и расти у всех многоклеточных живых организмов (растений, животных, особенно млекопитающих, и людей). Наибольшее распространение опухолевый рост получил в современных условиях у человека. Опухоли развиваются в различном возрасте, но чаще у пожилых и старых. Около 80 % вновь регистрируемых опухолей выявляют у лиц старше 60 лет, у них риск развития

онкологических заболеваний в 50-100 раз выше, чем у лиц 25-летнего возраста.

За последние годы в большинстве стран мира заболеваемость и смертность людей от злокачественных опухолей продолжает возрастать. Причем у мужчин она отчетливо выше, чем у женщин. В мире насчитывают около 10 млн онкологических больных, 2 млн из них ежегодно умирают, а еще у 2 млн впервые диагностируют онкологическое заболевание.

Рост частоты онкологических заболеваний во всем мире, особенно в промышленно развитых странах, можно объяснить: 1) увеличением среднего возраста населения; 2) повышением влияния на организм людей многообразных канцерогенных факторов и неблагоприятных условий; 3) частым развитием иммунодефицитов и др.

Улучшение диагностики опухолей привело к более раннему их выявлению, а также повысило статистические показатели частоты опухолевых заболеваний.

В промышленно развитых странах мира *мужчины чаще болеют раком легкого, желудка, толстой и прямой кишки, простаты, мочевого пузыря, женщины – раком молочной железы, матки, яичников, легкого, толстой и прямой кишки.*

2.1. Классификация опухолей

Международная классификация опухолей построена по патогенетическому принципу с учетом их морфологического строения (вида клеток, тканей, органов), локализации, особенностей структуры в отдельных органах (органоспецифических, органонеспецифических), клинического течения (доброкачественные и злокачественные). Согласно этой классификации выделяют семь групп опухолей (включающих более 200 наименований) (табл. 9).

Таблица 9

Классификация опухолей

Виды опухолей	Доброкачественные	Злокачественные
Эпителиальные (органонеспецифические) опухоли	Папиллома (от лат. <i>papilla</i> – сосочек, греч. – <i>oma</i> – опухоль), аденома	<i>In situ</i> , плоскоклеточный рак, аденокарцинома (от греч. <i>aden</i> – железа, <i>karkinos</i> – рак)

Эпителиальные (органоспецифические) и железистые опухоли	Аденома, эпителиома, фиброаденома	Рак, рак на месте (<i>in situ</i>) и др.
Мезенхимальные опухоли	Фиброма, остеома, липома, миома и др.	Фибро-, остео-, липо-, миосаркома и др.
Опухоли меланинообразующей ткани	Невусы (от лат. <i>Naevus</i> – родимое пятно) – опухолеподобные образования	Меланомы (от греч. <i>Melanos</i> – темный, черный; <i>oma</i> – опухоль) – истинные опухоли
Опухоли центрального и периферического отделов нервной системы и оболочек мозга (нейроэктодермальные и менингососудистые)	Астроцитома, менингиома и др.	Астробластома, менингеальная саркома и др.
Опухоли системы крови (гемобластозы)	Лейкозы, плазмоцитомы, эритремии	Лимфомы (лимфосаркома, лимфогранулематоз)
Тератомы (от греч. <i>teratos</i> – урод, уродство)	Тератомы	Тератобластомы

2.2. Виды опухолей

В зависимости от клинико-морфологических особенностей различают *доброкачественные опухоли (benignus)*, *злокачественные опухоли (malignus)* и *опухоли с местнодеструктурирующим ростом*. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей представлена в табл. 10.

Доброкачественные опухоли под влиянием различных неблагоприятных внешних и внутренних воздействий могут переродиться в злокачественные.

Опухоли с местнодеструктурирующим ростом занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями. В отличие от доброкачественных опухолей, они имеют признаки инфильтрирующего роста. В отличие от злокачественных опухолей, они не метастазируют.

Таблица 10

Сравнительная характеристика опухолей

Признаки опухолей	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Зрелость клеток	Зрелые	Незрелые
Тенденция к омоложению клеток	Нет	Есть
Дифференцированность клеток	Высокая	Низкая или отсутствующая
Характер разрастания	Очаговый	Диффузный
Тканевая анаплазия (катаплазия)	Есть	Есть, сильно выражена
Клеточная анаплазия (катаплазия)	Нет	Есть, выраженная
Характер обмена веществ	Нормальный	Извращённый
Интенсивность обмена веществ	Повышен умеренно	Повышен резко
Скорость роста	Медленная	Высокая
Инкапсуляция	Обычно есть	Нет
Характер роста	Экспансивный	Инфильтрирующий
Сформированность сосудов	Нормальная	По типу капилляров
Метастазирование	Нет	Есть и значительное
Число очагов роста опухоли	Один (первичный)	Много (первичный и вторичные)
Влияние на организм преимущественно	Зависит от локализации	Зависит, но может и не зависеть от локализации
Иммунодепрессия	Обычно отсутствует	Есть
Расстройство гомеостаза	Нет, не существенное или существенное	Всегда существенное и не совместимое с жизнью
Развитие кахексии	Зависит от локализации (её обычно нет)	Не зависит от локализации (она всегда есть)
Рецидивирование после оперативного удаления опухоли	Возможно, но редко	Есть и очень часто

2.3. Варианты роста опухолей

В зависимости от скорости роста различают опухоли быстро и медленно растущие (несколько недель или месяцев и много месяцев или лет).

В зависимости от наличия или отсутствия диссеминации (от лат. *dissemino* – распространять) опухоли бывают с метастазами (см. раздел 2.5.5) или без метастазов.

В зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток различают два основных вида роста опухолей: экспансивный и инфильтрирующий.

Экспансивный (оттесняющий) рост характерен для доброкачественных опухолей и некоторых злокачественных (например, рак почки, фибросаркома). Интенсивно делящиеся, достигающие зрелости клетки обеспечивают медленный рост опухоли самой из себя, приводя к оттеснению (отодвиганию) и сдавливанию окружающих тканей и органов.

Инфильтрирующий (инвазивный) рост характерен для большинства злокачественных опухолей. Чрезвычайно быстро делящиеся, не достигающие зрелого состояния клетки приводят к быстрому росту опухоли, способной к метастазированию, т.е. распространению по организму и образованию за пределами первичной опухоли вторичных очагов роста опухоли в отдаленных тканях и органах.

По отношению к просвету полого органа рост опухоли может быть экзофитным (экспансивный рост опухоли в полость органа, например в полость желудка, матки) и эндофитным (инфильтрирующий рост опухоли внутрь стенки полого органа).

2.4. Предбластомные (предраковые) состояния

Под термином «предрак», по мнению академика Л.М. Шабада, понимается «патологическое состояние, характеризующееся длительным сосуществованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов, которое предшествует развитию злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью в нее переходит».

Фактически под термином «предрак» понимают разнообразные (а не только эпителиального происхождения) предбластомные состояния.

В частности, к *предраковым состояниям* относятся следующие:

- *хронические пролиферативные воспалительные процессы и заболевания*, сопровождающиеся явлениями интенсивной пролиферации (разрастания клеточно-тканевых структур), дистрофии и атрофии (конкретными примерами могут служить хронические гастриты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозии шейки матки и др.);

- *гиперпластические процессы и заболевания*, сопровождающиеся развитием очагов клеточной гиперплазии, чаще железистой ткани, без явлений тканевой и клеточной катаплазии (конкретным примером может служить кистозно-фиброзная мастопатия и др.);

- *доброкачественные опухоли* (папилломы, аденомы, фибромы, липомы, миомы, остеомы, глиомы, невусы), которые под влиянием различных канцерогенов могут переходить в злокачественные опухоли (рак *in situ*, рак, аденокарцинома, саркома, глиобластома, меланома и др.).

Одни предраковые состояния, характеризующиеся наследственной предрасположенностью, всегда малигнизируются (озлакачиваются) – так называемый *облигатный (обязательный) предрак*. Другие не всегда переходят в злокачественные опухоли – так называемый *факультативный (необязательный) предрак*.

Одни предраковые состояния возникают в тканях и органах, контактирующих с внешней средой (кожа, слизистые оболочки глаз, пищеварительного и дыхательного тракта). Они чаще сопровождаются длительным воспалением с активизацией пролиферативных, а также дистрофических и атрофических процессов. Другие предраковые состояния возникают во внутренних органах, прямо не контактирующих с внешней средой. Им обычно не сопутствует длительный воспалительный процесс.

2.5. Биологические особенности злокачественных опухолей

В отличие от физиологических и других патологических видов тканевого роста, рост злокачественных опухолей отличается особенностями, перечисленными ниже.

2.5.1. Бесконтрольность и автономность роста

Это качество опухолевых клеток связано с полным или частичным нарушением многообразных механизмов регуляции процесса их

пролиферации. Повышается чувствительность к различным факторам роста. Снижается или даже отсутствует контактное и другие виды торможения деления и созревания этих клеток.

2.5.2. Беспредельность роста

Общеизвестно, что *нормальные (здоровые) клетки быстро созревают и в процессе своей жизни имеют генетически обусловленные определенные (ограниченные) как количество делений, так и продолжительность жизни. Еще в 1961 г. Hayflick и Moorhead установили, что нормальные клетки млекопитающих имеют ограниченное количество делений (50-60). Этот феномен ограниченного количества делений получило название клеточного старения (клеточный лимит Хейфлика).* В отличие от здоровых, опухолевые злокачественные клетки такого лимита делений не имеют, в силу чего их популяция почти бессмертна. *Клон опухолевых, вечно молодых и неспособных созреть и стареть клеток может жить десятилетиями (этот феномен называют иммортализацией клеток).* Быстрый рост опухоли связан не столько с увеличением скорости деления клеток, сколько с торможением или отсутствием регуляции торможения их пролиферации, а также с активацией ангиогенеза и микрокровообращения в опухоли. Последнее зависит от повышения количества и активности одних регуляторных веществ (ангиогенина, α - и β -трансформирующих ростовых факторов, фактора роста гепатоцитов, ИЛ-3, ИЛ-8 и др.) и снижения количества и активности других (ангиостатина, α - и β -интерферонов, гепариназы, тканевого ингибитора металлопротеиназ, тромбоспондина).

2.5.3. Инфильтративный (инвазивный) рост

Злокачественные опухоли прорастают не только стенки сосудов, но окружающие ткани, разрушая их. Это свойство, как и способность опухолевых клеток легко отрываться от соседних клеток, связана с повышением их ферментативной (протеолитической) активности и снижением плотности (сцепления) межклеточных контактов.

2.5.4. Анаплазия (катаплазия)

Анаплазия (от греч. *ana* – приставка, означающая обратное действие) – возврат клеток и тканей в недифференцированное состояние, при этом они перестают выполнять специфические функции.

Катаплазия (от греч. *kata* – движение вниз, *plasis* – образование) – частичная или полная потеря тканеспецифических признаков в результате появления слабо дифференцированных или недифференцированных клеток. Виды опухолевой анаплазии (катаплазии) перечислены ниже.

Морфологическая анаплазия бывает тканевой и клеточной.

Тканевая анаплазия проявляется нарушением архитектоники тканей, в частности увеличением соотношения «объем паренхимы/объем стромы», уменьшением количества крупных и увеличением количества мелких (особенно капиллярного типа) сосудов, уменьшением количества лимфатических капилляров и нервных окончаний.

Клеточная анаплазия проявляется омоложением (упрощением) клеток (возвратом их структуры к эмбриональной организации), полиморфностью клеток (увеличением размеров, появлением не типичной для той или иной ткани формы), увеличением числа многоядерных клеток, повышением количества хромосом, изменением числа, размеров, формы и структуры ядер, рибосом, митохондрий, аппарата Гольджи и других органоидов, а также изменением строения клеточных и субклеточных мембран, уменьшением площади соприкосновения клеток, снижением количества нексусов в клетках возбудимых тканей.

Метаболическая анаплазия. Ее выраженность обычно находится в обратной зависимости от степени дифференцировки клеток и в прямой зависимости – от скорости роста злокачественных опухолей.

Основными проявлениями метаболической катаплазии считаются следующие: 1) выраженный внутриклеточный ацидоз (за счет накопления лактата и других недоокисленных метаболитов, возникающих в результате активации процесса как анаэробного, так и аэробного гликолиза, особенно после нагрузки глюкозой и даже в присутствии кислорода); 2) увеличение внутриклеточного содержания воды, ионов калия, натрия, железа, цинка и др.; 3) количественное и качественное изменение синтеза в опухолевых тканях белков: повышение процессов анаболизма и снижение процессов катаболизма

белков, иногда активизация синтеза эмбриональных белков (α -фетопротейна и др.), изменение ферментного состава клеток, увеличение синтеза ДНК; 4) резкое усиление использования опухолью глюкозы, аминокислот («ловушка глюкозы и аминокислот»), а также витаминов, ФАВ и некоторых других веществ.

Иммунологическая (антигенная) анаплазия. Антигенный состав злокачественных опухолей отчетливо отличается от нормальных тканей. В частности, в них обнаруживают следующие типы опухолевых антигенов.

- **Антигены опухолей, индуцированные действием различных канцерогенов.** В результате мутаций, вызванных канцерогенными факторами, опухолевые клетки могут синтезировать белки, имеющие антигенные свойства. Они строго индивидуальны и отличаются полиморфизмом, зависящим от вида канцерогенов (антигенное усложнение).

- **Антигены вирусных опухолей.** При индукции опухолей одним и тем же вирусом эти антигены одинаковы для нескольких опухолей как у одной особи, так и у разных особей (антигенное упрощение).

- **Эмбриональные антигены.** К ним относятся белки (например, α -фетопротейн, раково-эмбриональный антиген и др.), которые образуются в результате антигенной реверсии (появление антигенов, свойственных дальним предкам).

- **Гетероорганные антигены.** В части случаев, особенно при иммуносупрессии, в опухолях одних органов можно обнаружить антигены, характерные для других органов (**антигенная дивергенция**).

Опухолевая ткань обычно ускользает от строгого, характерного для здоровых тканей, иммунного надзора. Это происходит в результате: 1) снижения тканеспецифических и индивидуальных антигенов с сохранением видоспецифических антигенов (к последним у каждого организма того же вида существует иммунологическая толерантность, т.е. переносимость, нечувствительность); 2) появления эмбриональных антигенов; 3) маскирования опухолевых антигенов от иммунного надзора, например в результате образования блокирующих антител, покрытия опухолевых клеток фибриновой пленкой или развития иммунной супрессии (вторичного иммунодефицита).

Функциональная анаплазия проявляется отчетливо выраженным изменением специфических функций клеточно-тканевых структур. Функциональная активность опухолевых клеток в разной степени может снижаться, повышаться или извращаться. Характерным является нарушение контактного торможения делящихся опухолевых

клеток. При опухолях эндокринных желез возможно увеличение или уменьшение синтеза, транспорта, метаболизма, выведения и биологического действия гормонов.

2.5.5. Метастазирование

Метастазирование (отрыв опухолевых клеток от первичного очага и их распространение по организму с образованием дочерних опухолей) происходит следующими путями: 1) лимфогенно – по путям лимфоотока в регионарные лимфатические узлы; 2) через интерстициальную жидкость (метастазирование в ближайшие органы); 3) периневрально; 4) гематогенно (метастазирование в отдаленные органы).

Наиболее опасен гематогенный путь метастазирования, поскольку в этом случае дочерние опухоли могут образовываться в любом органе, часто именно наличие метастазов становится причиной неоперабельности больного. В других случаях метастазы не выявляют при обследовании пациента перед операцией, впоследствии они становятся причиной рецидива заболевания. Метастазирование опухоли неразрывно связано с механизмами инвазии, поскольку для попадания опухолевых клеток в лимфу, кровь или интерстициальное пространство они должны пройти через несколько барьеров, в частности через экстрацеллюлярный матрикс.

Выделяют следующие *этапы метастазирования*: 1) ангиогенез в опухоли; 2) инвазия оторвавшихся от первичного опухолевого очага опухолевых клеток в окружающие ткани, интерстициальное пространство и сосуды; 3) циркуляция этих клеток в крови и лимфе; 4) их адгезия к эндотелию сосудов; 5) повторная инвазия в окружающие ткани, движение (передвижение) в тканях; 6) взаимодействие с клетками микроокружения; 7) пролиферация и образование дочерней опухоли (вторичного очага – метастаза).

Ангиогенез в опухоли. Рост первичной опухоли происходит параллельно с развитием мелких кровеносных сосудов (главным образом капилляров). Опухоль прорастает сосудами в результате миграции и пролиферации эндотелиоцитов под действием факторов, стимулирующих ангиогенез. Эти факторы синтезирует как сама опухоль, так и макрофаги, богато представленные в зоне опухолевого роста. К наиболее активным факторам ангиогенеза относят макрофагальный фактор роста фибробластов, α - и β -трансформирующие факторы рос-

та (ТФР), тромбоцитарный фактор роста (ФРТр), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (ЭФР) и др.

Инвазия опухолевых клеток в окружающие ткани, интерстициальное пространство и сосуды включает такие этапы:

1. Отрыв отдельных опухолевых клеток от первичного опухолевого очага, происходящий в результате ослабления сцепления (связей, контактов) между отдельными опухолевыми клетками. Большое значение в этом механизме имеет снижение экспрессии белков кадгеринов.

2. Взаимодействие оторвавшейся опухолевой клетки с фибронектином, ламинином, коллагеном экстрацеллюлярного матрикса с помощью рецепторов к этим веществам, образующихся на клетках опухоли.

3. Ферментативное разрушение экстрацеллюлярного матрикса коллагеназой, катепсином D и другими протеазами, синтезируемыми как самой опухолью, так и стимулированными макрофагами.

4. Движение опухолевой клетки, обеспечиваемое при помощи образования псевдоподий и сократительной активности филаментов актомиозина. Клетки движутся в направлении действия хемоаттрактантов, образуемых как окружающими тканями, так и самой опухолью.

Циркуляция опухолевых клеток в крови. В процессе транспорта эти клетки активно взаимодействуют с тромбоцитами, лейкоцитами, эндотелиоцитами и различными ФАВ. Большая часть опухолевых клеток погибает вследствие воздействия иммунной системы организма, меньшая их часть остается жизнеспособной преимущественно вследствие защиты от иммунного повреждения за счет образования вокруг них агрегатов тромбоцитов и фибриновых сгустков. Этому способствует активация системы гемостаза ферментами, выделяющимися из опухолевых клеток. Тромбоцитарные агрегаты и фибриновые сгустки с опухолевой клеткой в центре в виде микроэмболов могут закупорить мелкие кровеносные сосуды и нарушить микроциркуляцию в том или ином регионе сосудистого русла.

Адгезия опухолевых клеток к эндотелию сосудов происходит вследствие эмболизации микрососудов в составе тромбоцитарных агрегатов и фибриновых сгустков. Опухолевая клетка выделяет активатор плазминогена, что приводит к активации фибринолиза. При этом сгусток лизируется, а освободившаяся опухолевая клетка адгезирует к эндотелию.

Повторная инвазия опухолевых клеток в окружающие ткани в месте их адгезии происходит по тем же механизмам, что и в первичном очаге опухоли. Движение вышедших их сосудов в ткани опухолевых клеток осуществляется в сторону хемоаттрактантов, синтезируемых самой опухолевой клеткой (аутохемотаксис).

Взаимодействия опухолевой клетки с клетками микроокружения.

Пролиферация опухолевых клеток с образованием вторичного очага опухоли, который в зависимости от локализации, вида опухолевых клеток и способности их к метастазированию оказывает различное по интенсивности местное и / или общее повреждающее воздействие на организм.

Показано, что одни злокачественные опухоли могут метастазировать в различные органы, другие – преимущественно в определенные органы (в частности, аденокарцинома молочной железы чаще метастазирует в кости и головной мозг, рак желудка – в печень).

2.5.6. Рецидивирование

Рецидивирование (от лат. *recidivus* – возвращающийся, возобновляющийся) – повторное развитие опухоли, возникающее обычно после неполного удаления опухоли либо в результате имплантации как опухолевых клеток, так и онкогенов в окружающие нормальные ткани.

2.5.7. Кахексия

Кахексия (*cachexia*, от греч. *kasos* – плохой, *hexis* – состояние), или *общая атрофия*, – синдром истощения организма, характеризующийся резко выраженными общим исхуданием, физической слабостью, снижением функционирования жизнеобеспечивающих регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной, гуморальной, генетической), исполнительных (сердечно-сосудистой, кроветворной, пищеварительной и др.) и метаболических (снижение синтеза РНК, фактора некроза опухоли, каталазы и др.) систем. Прогрессивно нарастающее падение массы тела возникает главным образом из-за истощения мышечной ткани и жировых депо.

2.6. Этиология опухолей

В большинстве случаев этиологический фактор развития опухолей у людей выявить не удастся.

Однако с помощью статистических и экспериментальных исследований доказана роль наследственности, физических факторов, химических канцерогенных веществ, вирусов, а также различных факторов риска в возникновении новообразований.

2.6.1. Роль наследственности в развитии опухолей

У человека до 10 % опухолей можно связать с наследственным фактором. Так, по доминантному типу передаются такие редко встречающиеся в популяции опухоли, как семейная ретинобластома, семейный аденополипоз толстой кишки, нейрофиброматоз и некоторые другие. По рецессивному типу передаются такие редко встречающиеся в популяции опухоли, как рак молочной железы, толстой кишки и др. По типу наследственной предрасположенности передаются иммунодефициты, пигментная склеродермия, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера и др.

Известно, что опухоли нередко возникают в разных поколениях у членов одной семьи («раковой семьи»). Для таких семей характерны следующие признаки:

- злокачественные опухоли поражают 40 % и более кровных родственников в разных поколениях;
- возраст дебюта опухоли значительно меньше, чем в среднем в популяции;
- как правило, характерна множественность новообразований.

Наиболее часто такой тип наследования обнаруживают в семьях с дефектом генов, ответственных за стабильность генома, в результате чего нарушается репарация ДНК, происходят различные клеточные мутации (спонтанно или под действием внешних факторов), способные очень быстро привести к развитию опухолей. Довольно часто опухоли развиваются при различных клинических формах иммунодефицитов.

У животных роль наследственного фактора в развитии опухоли изучена гораздо лучше, чем у людей. Выведены даже определенные линии животных, имеющие те или иные наследственные опухолевые заболевания.

2.6.2. Роль канцерогенных факторов

Канцерогены – различные по происхождению агенты, которые:

- вызывают опухоли, не развивающиеся спонтанно;
- повышают частоту спонтанных опухолей;
- увеличивают множественность спонтанных опухолей или существенно сокращают латентный период их появления.

Считают, что до 90 % случаев возникновения опухолей обусловлено индуцирующим действием физических, химических и биологических канцерогенных факторов природного и техногенного происхождения.

В настоящее время у человека количество доказанных канцерогенных факторов составляет 74, наиболее вероятных канцерогенных факторов – 57, принципиально возможных канцерогенных факторов – 225.

Физические канцерогены вызывают развитие опухолей у человека примерно в 10 % случаев (если взять за 100 % их возникновение при действии всех канцерогенов). К ним относят избыточную солнечную радиацию, ультрафиолетовые лучи, и, главным образом, различные ионизирующие излучения: рентгеновские, нейтронные, α -, β - и γ -лучи, протоны, естественные и искусственные радионуклиды, в том числе технологические и лекарственные изотопы и препараты.

Избыточные солнечная радиация и, главным образом, ультрафиолетовые лучи могут проникать в клеточно-тканевые структуры эпидермиса, оказывать на них мутагенное действие и в конечном итоге приводить к развитию в них опухолей (главным образом меланом, сарком, рака). Так, известно, что в южных районах рак кожи составляет 20-25 % всех форм рака, а в северных районах – только 4-7 %. Под влиянием различных фотосенсибилизирующих (в том числе парфюмерно-косметических) средств, а также химических канцерогенов мутагенное действие ультрафиолетовых лучей и солнечной радиации значительно усиливается.

Ионизирующая радиация обладает мощным проникающим и мутагенным действием. Существует избирательная чувствительность клеток к радиации. Наиболее чувствительной тканью считают кроветворную: через несколько лет после общего облучения резко увеличивается частота лейкозов. Очень чувствительны к воздействию радиации щитовидная железа и молочные железы. Известны случаи, когда женщины, болевшие туберкулезом легких и вследствие этого

проходившие частые рентгеноскопические исследования, заболели раком молочной железы. Большое значение имеет возраст, в котором произошло воздействие радиации: максимальную частоту развития опухолей молочной железы отмечают после радиационного поражения, полученного в возрасте 10-20 лет. При облучении в более молодом или старшем возрасте риск развития этих опухолей уменьшается.

Химические канцерогены вызывают у человека развитие опухолей примерно в 80 % случаев всех новообразований. У лабораторных животных канцерогенным действием обладают свыше 1000 химических веществ. У человека бесспорно доказано – менее 100.

Химические канцерогены классифицируют следующим образом.

По происхождению – экзогенные и эндогенные.

К экзогенным канцерогенам промышленного, производственного, лекарственного, бытового пищевого и другого происхождения относят:

- полициклические ароматические углеводороды (ПАУ): 3,4-бензпирен, дибензпирен и их производные и др.);
- аминосоединения (4-нитрохинолин-N-оксид и др.);
- ароматические аминосоединения (бензидил, 2-нафтиламин и др.);
- ароматические азосоединения (парадиметиламиноазобензол, ортоаминоазотолуол и др.);
- нитрозосоединения (нитрозамины, нитрозамиды: N-нитрозодиметиламин, N-нитрозометилмочевина и др.);
- афлатоксины (афлатоксин В₁, сафрол и др.);
- другие органические и неорганические вещества (полиэтилен, асбест, эпоксины, альдегиды, бериллий, кобальт, мышьяк, кадмий, свинец, никель и др.).

По убывающей способности вызывать злокачественные опухоли разнообразные экзогенные факторы можно расположить в следующем порядке: 1) пищевые факторы; 2) табак; 3) профессиональные вредности; 4) инфекционные факторы; 5) загрязнение окружающей среды; 6) алкоголь; 7) диагностические средства и др.

Так, при длительном употреблении в пищу продуктов, богатых углеводами, жирами, поваренной солью, копченостей, маринадов на фоне недостатка белков, свежих овощей и фруктов резко повышается риск заболевания раком желудка, поджелудочной железы, толстой, особенно прямой, кишки и простаты.

У курильщиков смертность от рака легких – в 11 раз, а от рака глотки, гортани и пищевода – в 7 раз выше, чем у некурящих. Курение также повышает риск развития опухолей печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря и других органов.

К *эндогенным канцерогенам* относят холестерин и его производные (стероидные гормоны, особенно эстрогены, и желчные кислоты), производные тирозина, триптофана и других аминокислот, свободные радикалы, перекиси и др. В эксперименте на мышах показано, что введение больших доз эстрогенов вызывает развитие рака молочной железы у этих животных. Роль желчных кислот как эндогенных канцерогенов можно доказать высокой частотой рака толстой кишки у людей, в чей рацион входит большое количество жиров (жиры стимулируют образование и выделение желчи, а желчные кислоты способствуют повреждению слизистой оболочки толстой кишки и развитию опухолей).

По *химической природе* канцерогены делят на органические и неорганические; по *эффекту* – на канцерогены местного, резорбтивного и смешанного действия; по *исходной канцерогенной активности* – на не прямые канцерогены (преканцерогены; приобретают канцерогенные свойства только после метаболических превращений в клетках, например после их окисления монооксигеназной ферментной системой клеток различных тканей и органов) и прямые канцерогены; по *механизму действия* – на генотоксические (повреждающие геном клетки) и эпигенетические (не влияющие на геном клетки).

Биологические канцерогены (главным образом вирусы) вызывают у человека примерно 10% всех онкологических заболеваний.

Основную роль играют *онковирусы* (от греч. *oncos* – опухоль, лат. *virus* – яд). Их размеры колеблются от 40 до 220 нм. Они содержат ДНК или РНК, покрыты белковой оболочкой (капсидом). Онковирусы после взаимодействия с рецепторами мембран теряют капсиды и внедряются в клетку в виде нуклеотида. Здесь они размножаются путем репликации нуклеиновой кислоты, затем происходит синтез капсида и самосборка в вирион. В настоящее время известно свыше 150 онковирусов.

К *ДНК-содержащим онковирусам* относят вирусы группы *Papova viridae* (вирусы папилломы, полиомы и вакуолизирующий вирус), вирусы гепатитов, аденовирусы, герпесвирусы и др.

- Известно, что одни типы вирусов «папова» вызывают доброкачественные опухоли (кожи, ануса, гениталий), другие – злокачественные.

венные новообразования (носа, рта, гортани, шейки матки, полового члена, прямой кишки и др.).

- Вирусы гепатитов вызывают гепатоцеллюлярную карциному.
- Герпесвирусы (вирусы Эпштейна–Барр и др.) ответственны за развитие лимфомы Беркитта, В-лимфомы, назофарингеального и анально-генитального рака.
- Цитомегаловирус и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывают саркому Капоши, В-лимфому и др.

К РНК-содержащим онковирусам, именуемым онкорнавирусами (от англ. RNA – **ribo**nucleinic acid), или ретровирусами (от лат. *retro* – обратно), относят вирус Т-клеточного лейкоза (HTLV-1). Этот вирус, как и ВИЧ, поражает CD⁺ лимфоциты, передается половым путем и при переливании крови. Опухоль развивается через 20-30 лет только у 1 % инфицированных. Инфицированные вирусом клетки усиленно синтезируют ИЛ-2 и рецепторы к нему, а также колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (КСФ-ГМ). Заболевание встречается в некоторых регионах Японии и Карибского бассейна. РНК-содержащие вирусы вызывают не только злокачественные (Т-лимфолейкоз, саркому Капоши, рак шейки матки и др.), но и доброкачественные опухоли. К последним относят кондиломы (от греч. *kondyloma* – гипертрофические разрастания) половых органов, папилломы гортани и др.

2.6.3. Роль факторов риска в возникновении опухолей

Вероятность возникновения опухоли у того или иного конкретного человека, кроме наследственности и канцерогенных факторов, в значительной степени зависит от условий его проживания. Среди многочисленных факторов риска наибольшее значение имеют вредные привычки, нарушения питания и неблагоприятные психоэмоциональные воздействия.

Вредные привычки (различные токсикомании и наркомании). Среди них особое место занимает *курение табака*. До 90 % случаев рака легкого возникает именно у злостно курящих лиц, особенно у мужчин. Показано, что смертность от рака легких прямо пропорциональна количеству выкуриваемых в день сигарет. У интенсивно курящих лиц риск заболевания раком легкого возрастает в 30 раз по сравнению с некурящими. Злоупотребление курением табака существенно повышает риск возникновения и других форм опухолей у

людей, а также увеличивает смертность от онкологических заболеваний (до 5 %).

Чрезмерное по объему и длительности употребление алкоголя также значительно увеличивает частоту возникновения рака (особенно органов пищеварительной системы) и смертность от него.

Наиболее частое и быстро возникающее и прогрессирующее развитие опухолей отмечают при сочетании курения табака с алкоголизмом, особенно на фоне других видов как токсикоманий, так и различных видов наркоманий.

Нарушение питания. Общеизвестно, что однообразное, несбалансированное, избыточное по калорийности, богатое животными жирами и специями питание, а также питание, бедное грубыми растительными волокнами, особенно овощами и фруктами, и различными витаминами (С, Е, А и β-каротином), – важный фактор риска возникновения и развития опухолей. Так, при длительном употреблении в пищу копченостей и специй повышается риск заболевания раком желудка и поджелудочной железы. Рак толстой и прямой кишки чаще возникает у лиц, пища которых богата животными жирами, но содержит мало грубоволокнистых компонентов.

Количество различных, особенно злокачественных, опухолей можно как минимум на треть снизить, используя рациональное, разнообразное, многообразное и адекватное потребностям организма питание.

Неблагоприятные условия также могут играть определенную провоцирующую роль в ускорении и усилении мутагенного действия различных канцерогенов.

Особую роль играют интенсивные, повторно, длительно или постоянно действующие механические травмы мягких тканей и / или костей (способствующие развитию в них сарком), термические или химические ожоги кожи и слизистых оболочек (способствующие развитию в них рака) и другие повреждающие воздействия, сопровождающиеся развитием хронических деструктивно-воспалительных, в частности язвенных, процессов в разных тканях (особенно в коже и слизистых оболочках).

Путем предупреждения и ослабления действия этих неблагоприятных условий можно уменьшить и / или задержать развитие разных опухолей.

2.7. Методы экспериментального изучения опухолей

Основные, ставшие классическими, методы изучения опухолевого процесса в эксперименте: трансплантация, индукция, эксплантация, выведение раковых линий животных и животных с наследственной предрасположенностью к опухолям.

2.7.1. Трансплантация опухоли

Трансплантация (пересадка, перевивка) опухоли впервые успешно была осуществлена от взрослых собак щенкам отечественным ученым М.А. Новинским в 1876 г. в Санкт-Петербурге. Наряду с *ауто*трансплантацией (перевивкой опухоли из одного места организма в другое), *изо*трансплантацией (перевивкой опухоли от одного животного к другому той же линии) и *алло*трансплантацией, или *гомотрансплантацией* (перевивкой опухоли от одного животного другому того же вида), в последние годы чаще используют *гетеротрансплантацию* (перевивку опухоли от одного вида организма другому виду, например от человека животному). Для повышения эффективности гетеротрансплантации используют животных-реципиентов с подавленным иммунитетом. Для этого применяют общее рентгеновское облучение, введение глюкокортикоидов, цитостатиков, антилимфоцитарной сыворотки, удаление вилочковой железы.

Трансплантация опухоли – метод, удобный для оценки опухолевой прогрессии, изучения влияния опухоли на организм и оценки методов и средств лечения конкретных видов опухоли.

2.7.2. Индукция опухоли

Индукцию опухолей обычно осуществляют при помощи введения здоровым животным вирусов или химических канцерогенов.

Модель вирусного канцерогена была впервые в 1908 г. воспроизведена Эллерманом и Бангом в опытах на курах путем перевивки лейкоза с помощью бесклеточного фильтрата (содержащего вирусы). Затем в 1911 г. перевивку саркомы также с помощью бесклеточного фильтрата в опытах на курах выполнил Роус. В дальнейшем была доказана способность многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов вызывать различные опухоли у разных видов животных.

Модель локального химического канцерогенеза была впервые в 1915 г. воспроизведена Ямагива и Ишикава в опытах на кроликах путем длительного (6-месячного) втирания в кожу уха кролика каменноугольной смолы. В дальнейшем разными учеными были разработаны методики индукции опухолей не только многократным, но даже однократным парентеральным введением химических канцерогенов.

Индукцию опухолей широко используют во всем мире для оценки характера и степени канцерогенного действия различных химических, в том числе и лекарственных, веществ и соединений.

2.7.3. Эксплантация опухоли

Эксплантацию опухоли осуществляют путем помещения опухолевых клеток (срезов опухолей или клеточных культур) в искусственную питательную среду (т.е. *in vitro*) на различный период времени.

*Этот метод позволяет не только изучать свойства опухолевых клеток в условиях *in vitro* (как до, так во время и после действия различных факторов на организм), а также исследовать механизмы опухолевой индукции с помощью различных канцерогенов.* Например, ученые многих стран в различных исследованиях используют линию раковых клеток эпителия шейки матки, названную «**HeLa**» – по имени афроамериканки **Henrietta Lacks**, умершей в 1951 г. от такой опухоли.

2.7.4. Выведение раковых линий животных

Выведение раковых линий животных и линий животных, предрасположенных к развитию опухолевых заболеваний, осуществляют разными путями и методами.

Во-первых, этого можно достичь путем тщательного отбора особей со спонтанно возникающими опухолями: скрещиванием их между собой, а также скрещиванием их потомства. Существуют линии животных, ставшие опухолевыми вследствие зараженности онкогенными вирусами (вирусом рака молочной железы, вирусом лейкеза мышей и т.д.). Хорошо известен так называемый фактор молока Биттнера (онковирус), названный так в честь автора блестящей работы (Bittner, 1936), доказавшего возможность передачи рака молочной железы от мышей высококорактовой линии новорожденным мышатам

низкорактовой линии через материнское молоко.

Во-вторых, можно искусственно создать линии животных с генетическим дефектом, приводящим к возникновению опухолей. Этого достигают с помощью введения в оплодотворенную яйцеклетку ДНК с заданными свойствами, предназначенной для интеграции с геномом этой клетки (например, с дефектом антионкогена). Вырастающая особь имеет в своем геноме уже созданные экспериментатором дефекты, приводящие к развитию опухолей. Другим способом такого воссоздания животных с опухолевой предрасположенностью служит трансфекция раннего эмбриона (например, мыши) ретровирусом, несущим необходимый код, после чего во всех клетках хозяина (эмбриона) появляется новая генетическая информация, в последующем стимулирующая опухолевое перерождение клетки.

Во всех случаях животные со спонтанным развитием опухолей служат важнейшей моделью для изучения патогенеза и лечения онкологических заболеваний.

2.8. Патогенез опухолей

Канцерогенез – сложный, длительный, двухэтапный и трехстадийный процесс, основу которого составляет стойкая и необратимая патология генома клетки, приводящая к нарушению программы ее жизнедеятельности, в том числе к выбраковке ее из популяции.

Первый этап развития опухоли именуется «бластоцитогенезом». Он претерпевает две стадии: *инициации* (трансформации) и *промоции* (активации пролиферации).

Второй этап развития опухоли, именуется «бластомогенезом». Он включает стадию прогрессии.

Первый этап (бластоцитогенез)

Стадия инициации – повреждение генома клетки без изменения ее фенотипических свойств. Инициация вызывается генотоксическими (канцерогенными) химическими канцерогенами, вирусами и физическими факторами, способствующими превращению протоонкогенов в онкогены. Клетка может находиться в стадии инициации любое время (дни, месяцы и годы).

В эту стадию генотипически нормальная клетка трансформируется в генетически опухолевую клетку. Выделяют два основных пути такой трансформации клетки: 1) мутационный; 2) эпигеномный.

Мутационный канцерогенез возникает в результате мутаций либо генов, либо хромосом, либо геномов клеток.

Эпигеномный канцерогенез возникает за счет внедрения онкогенного вируса в геном, приводящего к нарушению физиологического механизма регуляции его активности. При этом количество копий генов увеличивается с 5-10 (что имеет место в норме) до 500-700 и более (что характерно для опухолевой патологии), в связи с чем такая клетка приобретает способность к беспредельному росту.

Стадия промоции – изменение не только генетических, но и фенотипических свойств клетки. Эта стадия чаще всего бывает вызвана химическими веществами – промоторами (активаторами деления клеток). В качестве промоторов могут выступать многие вещества, в том числе эндогенные канцерогены, химические вещества, относимые к возможным канцерогенам, а также вещества, стимулирующие деление клеток. Время влияния промотора после действия инициатора не имеет большого значения. Оно может быть различным. Описан случай развития рака мочевого пузыря через 48 лет после прекращения контакта с анилиновыми красителями. Химические вещества, обладающие промоторным действием на развитие опухолей у человека, изучены недостаточно.

В стадию промоции происходит быстрое увеличение количества дочерних опухолевых клеток, образующих первичный опухолевый узел. Как только количество опухолевых клеток достигает критического уровня (около 10 млрд), их пролиферация становится прогрессирующей, неуправляемой и необратимой.

Второй этап (бластомогенез)

Стадия опухолевой прогрессии – рост одной или нескольких мультиклеточных клеток до морфологически и клинически определяемой опухоли. Сначала, в моноклоновую стадию, рост опухоли происходит медленно. Так, для роста от одной клетки до опухоли массой 1 г необходимо деление 30-ти поколений клеток (минимальный срок такого роста – 90 дней). Для роста от 1 г до 1 кг – всего лишь 10 поколений (как минимум 30 дней). Поскольку в опухоли пролиферирует лишь небольшой процент клеток, реальные сроки роста опухоли значительно дольше. Таким образом, наиболее медленный рост опухоли (до нескольких лет) может происходить на самых ранних стадиях, еще до клинических проявлений. В процессе роста происходит постепенное нарастание генетических повреждений клеток, что приво-

дит к дальнейшей малигнизации опухоли. Это связано с тем, что по мере роста опухоли ее клетки оказываются в неравных условиях: на некоторые клетки продолжают действовать канцерогенные вещества, часть клеток подвергается воздействию со стороны иммунной системы, возникают разные условия для поступления к клеткам кислорода и питательных веществ. Это приводит к тому, что под воздействием повторных мутаций в опухоли появляется несколько клонов клеток (развивается поликлоновая стадия), что приводит к развитию многих усиленно делящихся опухолевых клеток. Это повышает степень злокачественности опухоли. Опухолевые клетки усиленно расселяются по организму. Постепенно наименее дифференцированный клон становится доминирующим.

2.8.1. Роль генов в канцерогенезе

В основе опухолевого роста всегда лежит повреждение генома клетки, вызываемое вирусами, физическими, химическими факторами или происходящее спонтанно. В настоящее время не подвергают сомнению генетическую теорию канцерогенеза: в основе малигнизации клетки лежит повреждение генома (обусловленное клеточной мутацией). Существуют и эпигеномные изменения клетки, способствующие развитию опухоли, что послужило основанием для создания эпигеномной теории канцерогенеза.

Повреждение генома клетки происходит по трем классам регулирующих генов:

- 1) гены, стимулирующие деление опухолевых клеток, – протоонкогены;
- 2) гены, ингибирующие клеточное деление клеток, – антионкогены (гены-супрессоры);
- 3) гены, отвечающие за апоптоз.

Клеточные протоонкогены

При изучении вирусного канцерогенеза было обнаружено, что онковирусы при попадании в клетки вносят в ее геном гены, стимулирующие и качественно нарушающие клеточную пролиферацию, следовательно, способствующие малигнизации клеток. Эти гены были названы вирусными онкогенами. Цитогенетические исследования показали, что аналоги вирусных онкогенов присутствуют и в клетках человека и животных, где они выполняют различные функции регу-

ляции синтетических процессов и деления. Более того, предполагают, что вирусы, несущие эти онкогены, когда-то «похитили» их из клеток хозяина. Поэтому для более точного разделения клеточные регулирующие гены хозяина (аналоги вирусных онкогенов) были названы протоонкогенами, а в случае их чрезмерной экспрессии (активации) – клеточными онкогенами. Клеточные онкогены появляются при таких повреждениях генома клетки, когда происходит нарушение регуляции функций протоонкогенов, начинается их нерегулируемая экспрессия и, соответственно, увеличение синтеза различных факторов (онкобелков), резко стимулирующих клеточную пролиферацию.

Причины такой суперэкспрессии генов или чрезмерной активации их белков-продуктов могут быть следующими:

- *Амплификация* – увеличение (обычно многократное) количества копий протоонкогенов, приводящее к активации опухолевой трансформации клеток.

- *Транслокация* – в результате перемещения протоонкогена, находящегося в одной хромосоме, в область сильного промотора, расположенного в другой хромосоме, неактивный протоонкоген превращается в онкоген.

- *Точечная мутация* протоонкогена может приводить к изменению метаболизма и накоплению его белка-продукта.

- *Инсерция* – «молчащий» в обычных условиях протоонкоген клетки может активизироваться под влиянием другого, внесенного в клеточный геном той или иной вирусной ДНК.

- *Трансдукция* – захват вирусами клеточных онкогенов и их «разблокировка» в геноме вирусов под влиянием разных промоторов, что в итоге приводит к расстройству генетической регуляции процессов деления клеток.

- *Деметилирование ДНК* – возникающий под влиянием химических канцерогенов и активных радикалов деметилированный участок ДНК становится активным и приводит к стимуляции деления клеток.

По механизму действия онкогены делят на четыре основные группы.

1. Онкогены, кодирующие факторы роста.
2. Онкогены, кодирующие рецепторы к факторам роста – мембранным белкам с протеинкиназной активностью. Теория онкогенов предполагает образование рецепторов с постоянной высокой активностью, т.е. не зависящей от стимуляции факторами роста.

3. Онкогены, кодирующие передачу сигнала в клеточной цитоплазме, например связанные с системой G-протеина.
4. Онкогены, кодирующие ядерные белки, участвующие в транскрипции и репликации ДНК.

Антионкогены, или гены супрессии опухолей

Их роль в канцерогенезе хорошо прослеживается при изучении наследственных опухолей. Известно, что многие наследственные опухоли связаны с мутациями некоторых генов, приводящими к потере их функции и возникновению опухолей. Такие гены были названы антионкогенами. Эта группа генов имеет различные функции в клетке.

К антионкогенам, например, относят следующие.

- Rb-1 – кодирует белок, обладающий ДНК-связывающими свойствами, регулирует транскрипцию ДНК. Потеря этого антионкогена происходит при наследственной ретинобластоме.

- NF-1 – ген, кодирующий ГТФ-азный активирующий протеин. Потеря функций этого гена приводит к снижению активности ГТФ-азы и увеличению содержания в клетке G-протеина. Такой дефект обнаруживают при некоторых опухолях нервной системы (например, нейрофиброматоз).

- APC (*adenopolyposis coli*) – кодирует белок, участвующий в поддержании межклеточных контактов. Потеря этого гена приводит к развитию опухолей толстой кишки, желудка, щитовидной железы.

- Ген, регулирующий транскрипцию ДНК,
- Ген, контролирующий репарацию ДНК,
- Гены, регулирующие многие другие функции в клетке.

При активации онкогенов и инактивации генов-супрессоров происходит трансформация нормальной клетки и превращение ее в опухолевую.

Гены, регулирующие апоптоз (*ответственные за запрограммированную смерть клеток*). Поскольку одно из основных свойств опухоли – ее иммортализация, то изменение активности генов, влияющих на апоптоз, имеет большое значение в этом процессе. Основными в этом семействе признаны ген Р-53 (сведения даны выше), Bcl-2, Bcl-x и некоторые другие гены. В зависимости от функций белков, кодируемых этими генами, для развития опухоли необходимы различные нарушения. *Во-первых*, если белки (например, p53) запускают

апоптоз, для развития опухоли необходимо «выключение» генов, кодирующих эти белки. Во-вторых, если же белки-продукты этих генов предотвращают апоптоз клеток (как Bcl-2 и Bcl-x), то при чрезмерной экспрессии таких генов в клетках происходит заметное удлинение их срока жизни, что способствует развитию опухоли.

Таким образом, протоонкогены под действием канцерогенов мутируют в онкогены, которые кодируют выработку онкобелков в результате измененных свойств клеток. Онкобелки участвуют в процессах транскрипции, трансляции и репликации ДНК. Показано, что для активации канцерогенеза только усиления активности генов-стимуляторов клеточного деления (т.е. генов I группы) недостаточно. Для этого необходимо, чтобы гены-ингибиторы клеток деления (т.е. гены II группы) были подавлены. Кроме того, также необходимо, чтобы гены, регулирующие апоптоз клеток (т.е. гены III группы), также были угнетены (повреждены).

Необходимо отметить, что в опухолевой клетке возникает не единичное, а множественное нарушение генома и, как правило, происходит активация нескольких онкогенов и «выключение» функций нескольких антионкогенов. Поэтапное повреждение генома клетки приводит к ее малигнизации – *опухолевой прогрессии*. Таким образом, опухолевая прогрессия происходит при нарушении функций многих генов с различной локализацией в геноме. Последовательное повреждение различных генов генома может быть связано с длительным воздействием химических или других канцерогенных воздействий. При достижении опухолью определенных размеров и степени злокачественности она становится способной к метастазированию.

2.9. Основные механизмы противоопухолевой резистентности организма

Под противоопухолевой резистентностью организма понимают устойчивость последнего к возникновению и развитию опухолей. Установлено, что в появлении и развитии опухолей, кроме обязательного наличия различных канцерогенов и неблагоприятных условий, важное место занимает снижение противоопухолевой резистентности организма. Это обусловлено нарушением следующих механизмов:

1) антиканцерогенных (ослабляющих действие химических, биологических и физических канцерогенов);

2) антитрансформационных (ослабляющих процессы трансформации нормальных клеток в опухолевые, т.е. тормозящих бластоцитогенез);

3) антицеллюлярных (ослабляющих процессы образования опухолевой клетки, клеточных опухолевых колоний, т.е. угнетающих бластомогенез).

Антиканцерогенные механизмы:

- элиминация разнообразных канцерогенов из организма;
- ферментативная и неферментативная инактивация канцерогенов;
- уменьшение количества свободных радикалов и перекисей с помощью антиоксидантной системы и др.

Антитрансформационные механизмы:

- антимутационные механизмы (клеточные ферменты системы репарации ДНК: рестриктазы, полимеразы, лигазы и др.);
- антионкогенные механизмы, ослабляющие процессы пролиферации, нормализующие и активизирующие процессы дифференцировки и созревания клеток.

Антицеллюлярные механизмы (иммуногенные и неиммуногенные):

- *иммуногенные антицеллюлярные механизмы* включают все звенья иммунной системы, предупреждающие в норме развитие опухолей путем разрушения мутировавших клеток при помощи: 1) натуральных киллеров (NK) и цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих высокой степенью цитотоксичности по отношению к чужеродным (в том числе опухолевым) клеткам; 2) фагоцитов (моноцитов, тканевых макрофагов, нейтрофилов, нейтроглиальных клеток), осуществляющих фагоцитоз антигенов опухолевых клеток, презентацию этих антигенов Т-хелперам, образование интерферонов (α , β , γ), факторов некроза опухоли; 3) противоопухолевых антител; 4) факторов системы комплемента и т.д.;

- *неиммуногенные антицеллюлярные механизмы* подавляют рост опухолевых клеток за счет создания неблагоприятных для их роста условий, препятствующих метастазированию опухолей и т.д. Так, гепарин и компоненты фибринолитической системы препятствуют образованию фибриновых пленок вокруг опухолевых клеток и гематогенному метастазированию этих клеток и т.д. Неиммуногенные механизмы в противоопухолевой защите имеют меньшее значение, чем иммуногенные. Однако, несмотря на наличие системы иммуногенных

и неиммуногенных механизмов защиты организма от постоянно образующихся опухолевых клеток, часть из них (около 0,01%) ускользает от иммунного надзора и распространяется по организму с внеклеточной жидкостью, кровью и лимфой, особенно на фоне развивающихся различных видов иммунодефицитов и иммуносупрессий. В таких случаях отмечают более частое развитие и резко выраженное ускорение роста, инвазии и метастазирования опухолей, а также развитие многообразных (в том числе инфекционных) осложнений.

2.10. Влияние опухоли на организм. Паранеопластические синдромы

Растущие опухоли оказывают на организм и местные, и системные влияния. Одни из них зависят от локализации опухоли, другие – нет.

Возникающие в организме разные системные нарушения, не зависящие от конкретной локализации опухоли, рассматривают как паранеопластические процессы (синдромы). К ним относят многообразные количественные и качественные нарушения различных исполнительных и регуляторных систем.

К наиболее часто возникающим паранеопластическим синдромам относят раковую кахексию, иммуносупрессию, патологию системы крови, гемостаза, микроциркуляции и гистогематических барьеров.

Раковая (опухолевая) кахексия (*kachexia* от греч. *kacos* – плохой, *hexis* – состояние) обусловлена развивающейся при прогрессировании опухолевого роста *гипо- и анорексии*. Последняя развивается в результате: 1) нарушения деятельности пищевого мотивационного центра, а также вкусовых рецепторов и других звеньев вкусового анализатора; 2) тошноты, рвоты, диареи; 3) активизации катаболических процессов в неопухолевых тканях и др.

Все это обусловлено действием токсических метаболитов, продуктов распада опухолевой ткани, различных противоопухолевых препаратов, а также усиленным образованием макрофагами и другими клетками организма различных цитокинов (особенно ФНО α , способного в высокой концентрации вызывать кахексию, в связи с чем получившего второе название «кахектин»).

Иммуносупрессия, нередко отмечаемая при опухолевом росте, может быть реализована с участием следующих механизмов.

Канцерогениндуцированная иммуносупрессия. Многие канцерогенные факторы вызывают не только повреждение генома клеток, но и способны подавлять систему иммунитета. Наиболее сильным иммуносупрессорным действием обладают радиация, ультрафиолетовое облучение, вирусная инфекция, а также химические канцерогены.

Опухолевоиндуцированная иммуносупрессия. Нередко опухолевые клетки синтезируют различные цитокины (β TGF и др.), нарушающие тонкую регуляцию иммунного ответа и приводящие к развитию иммунной недостаточности.

Гормональноиндуцированная иммуносупрессия. При опухолевом процессе обычно увеличивается интенсивность образования глюкокортикоидов. Это связано с метаболическими особенностями опухоли «как ловушки» глюкозы, что приводит к гипогликемии, следовательно – к стимуляции глюкокортикоидами глюконеогенеза.

Иммуносупрессия, вызываемая раковой кахексией.

Подавление иммунитета приводит к высокой частоте инфекционных и токсических осложнений, а также к развитию аутоиммунных реакций.

Нарушения системы крови в различные стадии опухолевой болезни могут быть самыми различными. Чаще развиваются *анемии*, в частности, следующие:

- *постгеморрагические* (вследствие кровотечений из опухолей и др.);

- *гипопластические* (в результате угнетения эритропоэза из-за интоксикации, дефицита эритропоэтина, фолиевой кислоты, сдавления эритроидного ростка костного мозга усиленно образующимися в белом ростке гранулоцитами под влиянием ФНО α , ИЛ-1 и других ФАВ);

- *гемолитические* (вследствие образования аутоиммунных реакций, а также распада эритроцитов при прохождении их через капилляры опухолевой ткани, особенно ее центральной части, находящейся в состоянии гипоксии).

Возможно, хотя и более редко отмечаемое, развитие *эритроцитоза*, обусловленного усиленным образованием эритропоэтина в опухолях (особенно при карциномах почек, печени) и эктопических очагах (при гемангиобластомах мозжечка, опухолях надпочечников, матки, легких).

При опухолях нередко развивается и *лейкоцитоз* (обычно нейтрофильный и / или моноцитарный), что обусловлено чрезмерным

образованием цитокинов макрофагами в ответ на действие опухолевых антигенов (ФНО α , ИЛ-1 и др.).

Возможно и развитие *лейкопении*, что чаще связано с появлением и разрастанием метастазов в костном мозге, печени, селезенке и т.д.

Часто развивается *тромбоцитопения* вследствие разрастания метастазов в костном мозге, усиленного распада тромбоцитов образующимися антитромбоцитарными антителами либо из-за повышенного потребления микросгустками тромбоцитов (в случае развития ДВС-синдрома).

Нарушения гемостаза проявляются обычно *гиперкоагуляцией* (возникающей в результате избыточного высвобождения развивающимися опухолевыми клетками тромбопластина), а также *снижением тромборезистентных и повышением тромбогенных свойств сосудистых стенок*, что сопровождается развитием мигрирующего тромбоза вен (синдром Труссо).

Возможно и развитие *гипокоагуляции* (возникающей, как правило, вследствие коагулопатии потребления при ДВС-синдроме или развития тромбоцитопении).

Нарушения системы микроциркуляции обусловлены обычно неспецифическим воздействием на эндотелий микрососудов продуктов распада и метаболизма опухоли, а также большого количества образующихся (особенно в эндотелии) цитокинов. Это сопровождается повышением в микрососудах различных органов адгезивности эндотелия, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, проницаемости сосудов, а также активности тучных клеток, отека, дистрофических процессов в тканях и т.д.

Нарушения гистогематических барьеров обусловлены разными (эндокринными, неврологическими и аутоиммунными) расстройствами.

Эндокринные нарушения (эндокринопатии) – классический паранеопластический процесс, если их причиной становится возникновение эктопического очага секреции тех или иных гормонов. К основным видам эндокринопатий, способствующим развитию паранеопластического процесса относятся следующие:

- *Синдром Иценко-Кушинга*. Обычно он связан с гормонально активной опухолью надпочечников, но иногда возникает при эктопической секреции АКТГ или АКТГподобного пептида. Нередко этот синдром развивается при раке легкого, а также при раке яичников, щитовидной железы, поджелудочной железы и других органов.

- *Карциноидный синдром.* Карциноидом называют опухоль, происходящую из клеток APUD-системы. В 85 % случаев опухоль локализуется в желудочно-кишечном тракте, в 10 % – в легких, в 5 % – в остальных органах. Основные вещества, выделяемые карциноидами, – серотонин, кинины и кишечные пептиды (гормоны): гастрин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), соматостатин и др. При чрезмерном образовании этих ФАВ возникают нарушения сердечно-сосудистой системы (изменения артериального давления и др.) и желудочно-кишечного тракта (гиперсекреция желудочного сока, диарея, гипокалиемия и метаболический алкалоз).

- *Гиперкальциемия паранеопластического происхождения* может развиваться при раке молочной железы, легких, почек и других органов с участием различных механизмов: остеолиза (возникающего у 10-20 % больных при метастазировании опухоли в кости), эктопического образования паратгормона, чрезмерного образования ТФР α , ФНО α , простагландина E₂ (ПГЕ₂), стабильных метаболитов витамина D. Все эти факторы активизируют остеокласты, процессы резорбции костной ткани и развитие остеопороза.

- *Неврологические нарушения паранеопластического генеза* возникают примерно у 7 % различных онкологических больных. Они касаются различных «отделов» и звеньев нервной системы (соматической и автономной; центральной и периферической). Чаще такие нарушения встречаются при раке легких, молочной железы, яичников, желудка. В генезе неврологических расстройств могут иметь значение как аутоиммунные процессы, так образование и действие токсинов и ФАВ. Одним из важнейших неврологических нарушений является боль, связанная с вовлечением в опухолевый процесс нервных волокон и действием на нервные окончания ФАВ (простагландинов, кининов и т.д.)

2.11. Принципы профилактики и лечения опухолей

Биологические особенности и закономерности возникновения, роста, развития, инфильтрации и метастазирования многообразных злокачественных опухолей, а также особенности наследственных и приобретенных в процессе жизни свойств индивидуумов ставят перед медицинскими, социальными и государственными работниками крайне важные (но трудные для реализации) задачи по своевременной и эффективной профилактике и лечению новообразований. Для

онкологов и патологов ясно, что профилактические и терапевтические мероприятия должны быть своевременными, длительными (или постоянными), комплексными, эффективными и направленными на предупреждение, ослабление и ликвидацию не только этиологических факторов и неблагоприятных условий, но и различных патогенетических звеньев сложного биологического процесса канцерогенеза.

2.11.1. Основные принципы профилактики опухолей

Систематическое самообследование людей на предмет наличия опухолей.

Регулярное и тщательное медицинское обследование.

Обязательное периодическое проведение ультразвуковых исследований (УЗИ) внутренних органов и флюорографии органов грудной полости.

Соблюдение активного здорового образа жизни, обеспечивающего сохранение и предупреждающего ослабление защитных механизмов и реакций организма, в том числе включающего следующее:

- оптимизация быта, питания, работы, отдыха, психоэмоционального состояния человека;
- устранение или уменьшение вредных привычек (особенно патологических мотиваций), хронического стресса (дистресса), имеющего отрицательное биологическое значение, гиподинамии (гипокинезии), иммунодефицита и других факторов риска возникновения новообразований;
- снижение возможности различных (особенно хронических) травматизаций, интоксикаций, инфицирования, ионизирующего облучения и др.;
- активизация ослабленных антиоксидантной, антикоагулянтной, фибринолитической, антимуtagenной, иммунной и других регуляторных и жизнеобеспечивающих исполнительных систем;
- предотвращение расстройств и скорейшая нормализация нарушенных метаболических процессов (липидного, углеводного, белкового, в том числе ферментного, а также витаминного, электролитного, водного и других видов обмена) и т.д.

2.11.2. Основные принципы лечения опухолей

Одновременное или последовательное *использование местного,*

регионарного и общего, главным образом патогенетического (заместительного, стимулирующего, тормозящего и корригирующего), са-ногенетического и симптоматического лечения.

Традиционными и главными методами лечения опухолей человека признаны методы, с помощью которых происходит удаление или разрушение опухолевой ткани под действием химических или физических факторов. Наиболее часто используется **хирургический метод**.

Хирургические операции делят на радикальные и паллиативные.

- *При радикальных операциях* по удалению злокачественной опухоли иссекают не только ткань самой опухоли, но и участок здоровой ткани вокруг нее, поскольку в ткани, окружающей опухоль, могут находиться опухолевые клетки, распространяющиеся при инвазивном росте опухоли. Нередко одновременно с опухолью удаляют также и регионарные лимфатические узлы. Такая операция возможна лишь при отсутствии отдаленных метастазов при злокачественной опухоли, она направлена на радикальное излечение больного. Доброкачественные опухоли, как правило, удаляют полностью при радикальных операциях.

- *Паллиативные операции* связаны с устранением осложнений опухоли и профилактикой ее развития в дальнейшем, но не приводящие к радикальному излечению больного. Такие операции проводят в случае невозможности удаления опухоли, например при инвазии опухоли в жизненно важные органы или при наличии отдаленных метастазов. Примерами паллиативных операций могут служить удаление опухоли при наличии отдаленных метастазов, операции по восстановлению проходимости дыхательных или пищеварительных путей, операции, предназначенные для уменьшения болевого синдрома или его предупреждения, операции по предотвращению кровотечения и т.д.

При невозможности хирургического удаления опухолей, например гемобластозов, основным методом лечения становится **медикаментозный метод**. Он включает применение различных групп противоопухолевых лекарственных препаратов: противоопухолевых антибиотиков, алкилирующих, антиметаболических, гормональных препаратов и др. Эти препараты, обладая различными механизмами действия, призваны подавлять процессы деления и рост опухолевых клеток.

Помимо общепринятых стандартных противоопухолевых препаратов, *в настоящее время предпринимают многочисленные попытки использования и патогенетического лечения, направленного против конкретной опухоли.*

- Для лечения рака предстательной железы (в сочетании с химиотерапией) угнетают синтез гена bcl-2 (ингибитор апоптоза) с помощью его антагонистов.

- Для лечения лейкозов производят блокаду синтеза C-myb – фактора транскрипции.

- Для терапии гормонозависимых опухолей (например, рака молочной железы) используют ингибиторы ароматазы (фермента из суперсемейства цитохрома p-450, участвующего в образовании эстрогенов из тестостерона и андростендиона).

- Для лечения опухолей различной локализации разрабатывают препараты, угнетающие синтез C-raf-1-протеинкиназы, тормозящие активность теломеразы и т.д.

Важным методом радикального лечения опухолей является **метод лучевой терапии**. Для этого лечения используют высокие дозы радиации (рентгеновское, кобальтовое и др. излучения). При хорошей фокусировке этих лучей на ткань опухоли происходит подавление роста и гибель опухолевых клеток.

Нередко для улучшения эффекта лечения используют **сочетание различных методов**. Наиболее часто сочетают хирургический, медикаментозный и лучевой методы лечения. В этом случае медикаментозный метод становится вспомогательным, или адъювантным (от англ. adjuvant – помощник).

В последнее время отдельное направление в противоопухолевой терапии получили **иммунологические и генетические методы лечения**. Эти методы очень перспективны, имеют высокую степень специфичности действия против опухолевых клеток, но сложны и нередко очень дорогостоящи.

К основным иммунологическим методам лечения опухолей относят следующие.

- Метод лечения адаптированными клетками (активированными с помощью ИЛ-2) Т-лимфоцитами, НК и др.

- Лечение моноклональными противоопухолевыми специфическими антителами.

- Лечение цитокинами в целях стимуляции иммунного ответа (ИЛ-2, α -ИФ и др.), повышения противоопухолевой иммунологиче-

ской резистентности (TNF α), восстановления нарушенной дифференцировки клеток (рекомбинантные препараты ретиноевой кислоты и др.).

- Использование растворимых фрагментов ламинина (одного из белков экстрацеллюлярного матрикса), которые связываются с рецепторами на опухолевых клетках и снижают риск метастазирования опухоли, т.к. не остается свободных рецепторов на опухолевой клетке. Этот метод используют пока только в эксперименте.

Некоторые *генетические методы лечения опухолей (генотерапия)* в последнее время применяют все чаще. Принцип данного метода – доставка генетического материала (необходимого фрагмента ДНК) на каком-либо носителе (например, полимерной основе) или с помощью вирусов, лишенных своей патогенности (вирусных векторов). Это позволяет доставить ДНК непосредственно в опухоль или в другие клетки (например, клетки иммунной системы), если лечение проводят с целью усиления противоопухолевого иммунитета.

Методы генотерапии включают доставку в опухолевые клетки:

- гена тимидинкиназы, доставляемого в клетки опухоли с помощью вирусного вектора, с последующим лечением больного ганцикловиром. Тимидинкиназа превращает ганцикловир в токсический метаболит, который встраивается в клеточную ДНК, блокируя ее репликацию, что приводит в конечном итоге к гибели опухолевой клетки;

- антионкогены, потеря которых имеет патогенетическое значение в развитии опухоли. Так, используют вирусные векторы для доставки генов p16, p53, Rb1 и некоторых других. Это приводит к частичной коррекции повреждения генома клетки;

- вирусные векторы генов, угнетающих клеточные гиперэкспрессированные гены (онкогены).

Кроме методов лечения, преимущественно действующих на уменьшение количества опухолевых клеток, используют различные вспомогательные препараты, действие которых направлено на:

- демаскировку клеток злокачественных опухолей (путем устранения на их поверхности фибриновой пленки, изолирующей эти клетки от системы иммунного надзора организма);

- активизацию ослабленного клеточного и гуморального, специфического и неспецифического звеньев иммунитета (путем назначения различных иммуностропных препаратов: глутамилтриптофана, фитоадаптагенов, интерферонов, бактериофагов, направленных на борьбу с вирусами, бактериями, простейшими, вызывающими как

развитие, так и ускорение роста опухолей);

- угнетение образования микрососудов, питающих опухолевую ткань;

- нормализацию энергетического и пластического обменов в опухолевой ткани и во всем организме (путем назначения антигипоксантов, антиоксидантов, адаптогенных, детоксицирующих и многочисленных других средств, а также системной и местной гипертермии, местной гипероксигенации и гипергликемии и т.д.);

- стимуляцию противоопухолевой резистентности организма (см. раздел 2.9.) и многие другие методы. Знание патогенеза опухолевого роста позволило появиться большому количеству многообещающих методов лечения, которые, наверняка, будут значительно шире использоваться в будущем и дадут возможности для поиска еще более эффективных методов лечения злокачественных опухолей.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что такое патологический рост тканей?
2. На каких этапах онтогенеза могут возникать нарушения тканевого роста?
3. Что означает термин «тератогенез» и какие тератогенные факторы Вы знаете?
4. Дайте определение понятиям «гипербиотический рост тканей», «гипобиотический рост тканей». Назовите и охарактеризуйте основные их формы.
5. Дайте определение понятиям атрофия, гипотрофия и гипертрофия ткани. Назовите и охарактеризуйте их основные виды.
6. Дайте определение понятиям дистрофия и дисплазия клеток. Назовите и охарактеризуйте основные их виды.
7. Дайте определение понятиям гипоплазия и гиперплазия клеток.
8. Что означает термин регенерация, назовите и охарактеризуйте основные виды регенерации.
9. Перечислите и охарактеризуйте основные виды расстройств тканевого роста (системные, тканевые, рецепторные, геномные).
10. Что понимаете под термином «ремоделирование органа»?
11. Какими изменениями в организме проявляются расстройства регуляции тканевого роста?
12. Дайте определение понятиям «опухоль», «опухолевый процесс», «онкология».
13. По каким принципам построена Международная классификация

опухолей?

14. Назовите, согласно Международной классификации, основные 7 групп опухолей.
15. Какими признаками доброкачественные опухоли отличаются от злокачественных?
16. Назовите и охарактеризуйте основные варианты роста опухолей.
17. Что означает термин «предрак»?
18. Какие формы патологии относятся к предраковым состояниям?
19. Назовите и кратко охарактеризуйте биологические особенности злокачественных опухолей.
20. Что означает термин «наследственная предрасположенность» в развитии опухолей?
21. Что означают термины «канцерогены», «коканцерогены» и «антиканцерогены»?
22. Какова роль физических, химических и биологических канцерогенов в развитии опухолей?
23. Назовите ведущие факторы риска возникновения опухолей.
24. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные методы экспериментального изучения опухолей.
25. Что означает термин «канцерогенез»? Назовите и кратко охарактеризуйте основные стадии опухолевого роста.
26. Перечислите и охарактеризуйте гены, участвующие в развитии опухолей.
27. Что следует понимать под термином «противоопухолевая резистентность»?
28. Назовите и охарактеризуйте антиканцерогенные, антитрансформационные и антицеллюлярные механизмы развития опухоли.
29. Что означает термин «паранеопластические синдромы»?
30. Назовите и кратко охарактеризуйте основные виды паранеопластических синдромов.
31. Каковы основные принципы профилактики опухолей?
32. Перечислите и охарактеризуйте основные принципы лечения опухолей.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИ-
ЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
И.П.ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

ЧАСТЬ 3

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Рязань, 2018

УДК 616-092 (075.8)
ББК 52.52
Б-39

Под ред. проф. Ю.Ю.Бяловского, проф. В.В. Давыдова

**Рецензенты: д.м.н., проф. М.М. Лапкин,
д.м.н., проф. О.М. Урясьев**

Авторы-составители: Ю.Ю. Бяловский, В.В. Давыдов,
Ф.И. Комаров, Ю.М. Левин, П.Ф. Литвицкий, Г.В. Порядин,
В.А. Черешнев, С.А. Шустова, Б.Г. Юшков

К-39 Курс лекций по патофизиологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов: в 4-х ч. / Ю.Ю. Бяловский [и др.]; под ред. Ю.Ю. Бяловского, В.В. Давыдова. – Рязань, 2018. – Ч. 3. – 393 с.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов 2-3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов медицинских вузов. Составление пособия проводилось с учетом актуализированных ФГОС ВО для укрупненных групп специальностей Клиническая медицина, Науки о здоровье и профилактическая медицина, Фармация. В пособие вошли тематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля.

Табл. 5. Рис. 23.

©Авторы, 2018
©ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Часть 2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Лекция 16.	Общие сведения о нарушениях системы крови (<i>Юшков Б.Г., Давыдов В.В., Шустова С.А.</i>)	4
Лекция 17.	Патофизиология системы красной крови (<i>Шустова С.А., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.</i>)	16
Лекция 18.	Патофизиология системы лейкоцитов (<i>Шустова С.А., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.</i>)	56
Лекция 19.	Гемобластозы (<i>Шустова С.А., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.</i>)	79
Лекция 20.	Патофизиология системы гемостаза (<i>Шустова С.А., Бяловский Ю.Ю., Давыдов В.В.</i>)	102
Лекция 21.	Патология сердечно-сосудистой системы. Недостаточность кровообращения. Коронарная недостаточность. Сердечная недостаточность (<i>Литвицкий П.Ф., Давыдов В.В.</i>)	123
Лекция 22.	Нарушение ритма сердца (аритмии) (<i>Литвицкий П.Ф., Давыдов В.В.</i>)	151
Лекция 23.	Нарушения уровня системного артериального давления (<i>Литвицкий П.Ф., Давыдов В.В.</i>)	177
Лекция 24.	Патофизиология лимфатической системы и интерстициального гуморального транспорта (<i>Левин Ю.М., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.</i>)	216
Лекция 25.	Патофизиология системы внешнего дыхания (<i>Бяловский Ю.Ю., Порядин Г.В., Давыдов В.В.</i>)	249
Лекция 26.	Патофизиология системы пищеварения (<i>Комаров Ф.И., Давыдов В.В.</i>)	292
Лекция 27.	Патофизиология печени (<i>Комаров Ф.И., Давыдов В.В.</i>)	338
Лекция 28.	Патофизиология почек (<i>Черешнев В.А., Давыдов В.В.</i>)	370

ЛЕКЦИЯ 16

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НАРУШЕНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ

1. ВВЕДЕНИЕ

Термин «система крови» впервые предложил известный ленинградский терапевт Г.Ф. Ланг в 1939 г. Составные части (звенья) системы крови (СК) будут рассмотрены ниже.

Кровь – важнейший отдел внутренней среды организма, необходимая составная часть системы крови и системы кровообращения. Наряду с различными исполнительными функциями она выполняет также многообразные регуляторные функции.

Разнообразные расстройства системы крови не только занимают определённое место в патологии современного человека, но и имеют выраженную тенденцию к прогрессированию.

Нарушения системы крови крайне разнообразны по характеру, степени и длительности развития. Это зависит не только от особенностей влияния физических, химических, биологических и психоэмоциональных факторов внешней среды, но и от возраста, пола, профессии, места и условий жизни человека, а также от формы, стадии и тяжести той или иной, как функциональной, так и органической патологии.

Можно утверждать, что патология системы крови – очень часто встречающаяся у современного человека патология. По данным ВОЗ, только анемиями страдают более 2 млрд. жителей нашей планеты.

Среди различной патологии системы крови на первом месте стоят железодефицитные анемии, составляющие до 80-90 % всех видов анемий. Второе место по частоте занимают тромбоцитопатии.

У детей наиболее распространённое онкологическое заболевание системы крови – лейкоз, составляющий треть всех новых случаев опухолевых заболеваний, возникающих в детском возрасте.

Наряду с часто встречающейся самостоятельной патологией системы крови ещё чаще, практически у всех больных с самыми различными соматическими и психоневрологическими заболеваниями, возникают многообразные изменения разных форменных элементов и / или жидкой части крови, что нередко существенно изменяет течение и исход основного заболевания.

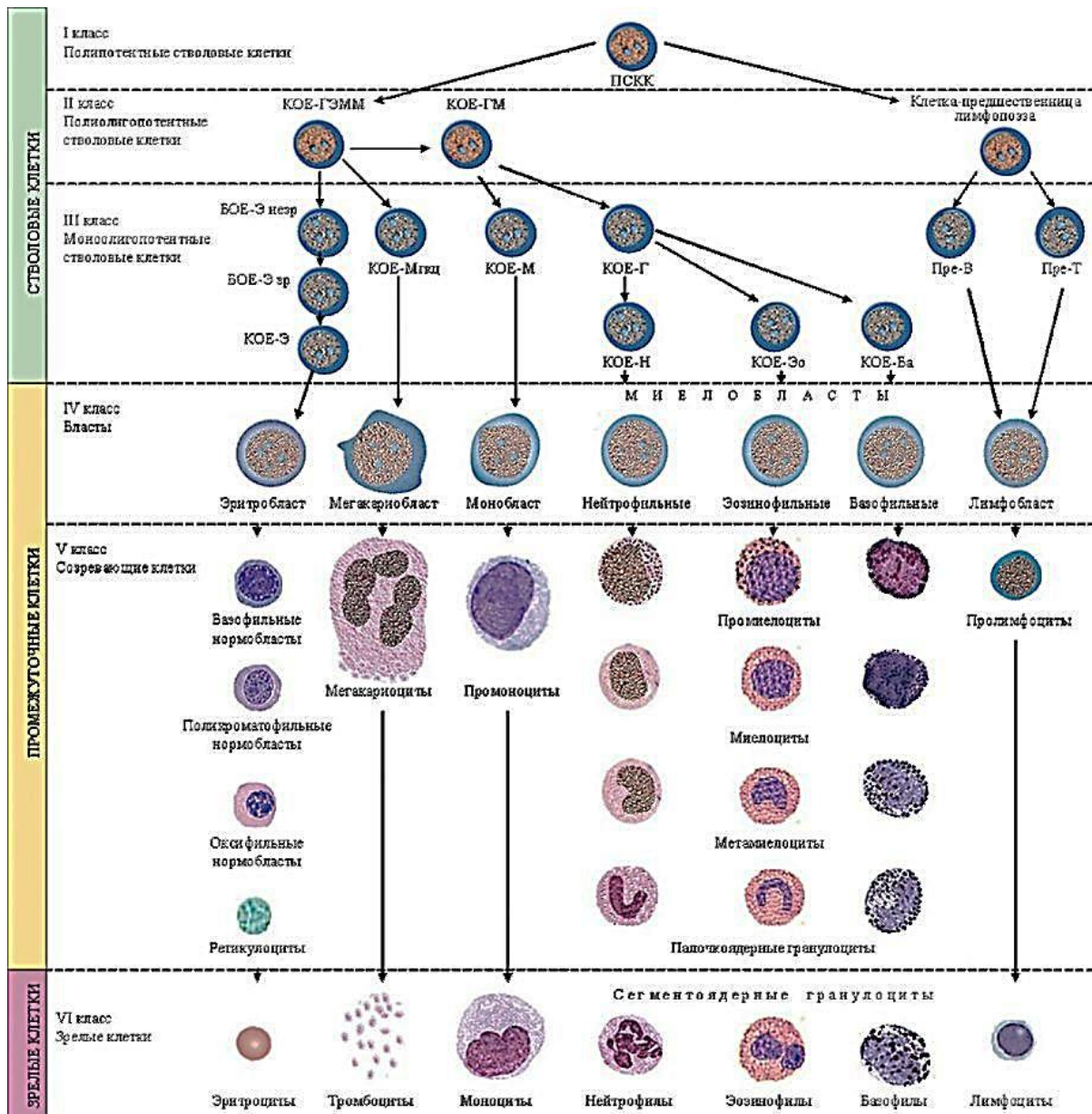


Рис. 1. Современная схема кроветворения: ПСКК – полипотентная стволовая кроветворная клетка, КОЕ-ГЭММ – колониобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов, КОЕ-ГМ – колониобразующая единица гранулоцитов и макрофагов, БОЕ-Э – бурстобразующая единица эритроцитов (БОЕ-Э незр – незрелая, БОЕ-Э зр – зрелая), КОЕ-Э – колониобразующая единица эритроцитов, КОЕ-Мгкц – колониобразующая единица мегакариоцитов, КОЕ-М – колониобразующая единица моноцитов, КОЕ-Г – колониобразующая единица гранулоцитов, КОЕ-Н – колониобразующая единица нейтрофилов, КОЕ-Эо – колониобразующая единица эозинофилов, КОЕ-Ба – колониобразующая единица базофилов)

Согласно современной схеме кроветворения (рис. 1), клетки крови подразделяются на три отдела: 1) стволовые (родоначальные) кроветворные клетки (составляющие 1-2 % от общей массы крови); 2) промежуточные клетки (25-40 %); 3) зрелые клетки (60-75 %).

Первый отдел включает три класса стволовых клеток:

I – полипотентные стволовые кроветворные клетки, способные, с одной стороны, делиться, самообновляться и поддерживать необходимый для жизни пул родоначальных клеток (составляющих $1 \times 10^6 - 10^7$) костно-мозговых миелокариоцитов, с другой стороны, дифференцироваться в полиолигопотентные клетки;

II – полиолигопотентные коммитированные клетки – предшественницы миелоидного и лимфоидного рядов;

III – моноолигопотентные коммитированные клетки – предшественницамиелоидного ряда (эритроидного, мегакариоцитарного, гранулоцитарного, моноцитарного) и лимфоидного (B- и T- лимфоцитарного) ряда.

Второй отдел включает два класса: IV – бластные клетки (бласты); V – созревающие клетки.

Третий отдел включает один класс: VI – зрелые клетки.

Особое место в системе крови занимает кроветворная ткань – динамичный и постоянно обновляющийся отдел этой системы.

В регуляции активности костномозговых кроветворных клеток-предшественников участвуют молекулы не только гемопоэзстимулирующих и гемопоэзингибирующих цитокинов, но и регуляторные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, медиаторы вегетативной нервной системы, а также другие ФАВ.

При значительном повышении потребностей организма в зрелых (функционально полноценных) клетках крови их количество может быть увеличено уже в течение нескольких часов в 5-10 раз и более. Это происходит за счёт активизации процессов дифференцировки, пролиферации и созревания клеток крови (усиление синтеза их активаторов, снижение образования их ингибиторов или сочетание этих регуляторных влияний), а также за счет выброса их из депо.

Ранняя активация гемопоэза [полипотентной стволовой кроветворной клетки (СКК), полустволовых кроветворных клеток (полиолигопотентных коммитированных клеток – предшественников миелопоэза и лимфопоэза), моноолигопотентных коммитированных клеток-предшественниц эритроидного гранулоцитарного (нейтрофиль-

ного, эозинофильного, базофильного), моноцитарного, мегакариоцитарного, В-лимфоцитарного, Т-лимфоцитарного рядов] осуществляется за счёт увеличения количества и активности различных ФАВ (фактора стволовой клетки, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11 и некоторых других).

Более поздняя стимуляция гемопоэза происходит с участием соответствующих бурстстимулирующих факторов (БСФ) и колониестимулирующих факторов (КСФ), а также поэтинов, генинов, активинов и т.д. Это происходит на фоне неизменённой, сниженной или увеличенной активности ингибиторов гемопоэза (так называемых негативных регуляторов гемопоэза).

В настоящее время известно много активаторов и ингибиторов гемопоэза.

К активаторам процессов дифференциации и пролиферации кроветворных клеток-предшественниц относят следующие гемопоэзиндуцирующие факторы микроокружения:

- микрососуды (кровеносные и лимфатические);
- клетки и волокна стромы;
- адгезивные молекулы;
- гемопоэтические факторы роста;
- фактор стволовой клетки (ФСК);
- Flt-3-лиганд – представитель семейства цитокинов;
- фибронектин;
- сульфатированные гликозаминогликаны;
- интерлейкины (особенно ИЛ-3, ИЛ-9, ИЛ-6, ИЛ-11);
- интерфероны (ИФ- α , ИФ- γ);
- факторы бурстстимулирующей активности (БСАФ), способные связываться с гликопротеинами и стимулировать пролиферацию бурстобразующих эритроидных единиц (БОЕЭ);
- колониестимулирующие факторы отдельных рядов кроветворных клеток (КСФ_Э, КСФ_Г, КСФ_М, КСФ_{МЕГ}, КСФ_Л);
- активины;
- эритропоэтины и эритрогенины;
- лейкопоэтины;
- мегакариопоэтины и др.

К ведущим ингибиторам активности СКК и кроветворных клеток предшественниц относятся следующие:

- трансформирующий ростовой фактор β (ТРФ _{β} , TGF _{β});
- макрофагальный воспалительный белок (MIP1 α /SCI);

- костномозговой тетрапептид AcSDKP (сераспептид);
- макрофагальный фактор некроза опухолей альфа (ФНО α , TNF α);
- кислые изоферритины (белки-ферритины), выделяемые моноцитами, гистиофагами и др.

Выявлены также и селективные ингибиторы ростков гемопоэза:

Селективные ингибиторы эритропоэза:

- ингибиторный регуляторный пептид – NRP (костномозгового происхождения);
- ингибин, действующий противоположно активину и образующийся в клетках яичка и яичника.

Селективные ингибиторы миелопоэза (in vivo и invitro):

- пентапептид pEEDCK (HPS);
- ингибитор лейкомиической ассоциации (LAI) и др.

Нарушение гемопоэза (развития клеток крови), происходящего, главным образом, в красном костном мозге, а также в лимфоидных органах, возможны на всех этапах и стадиях гемопоэза. Эти расстройства более опасны и многочисленны, если возникают на этапе морфологически нераспознаваемых (недифференцированных) клеток **I, II и III классов**.

Более частые и несколько менее опасные для здоровья человека расстройства гемопоэза возникают на этапе морфологически распознаваемых (дифференцированных) и пролиферирующих клеток крови – бластов, относимых к **IV классу**. Например, у клеток эритроидного ряда возможны нарушения образования базофильных проэритробластов, эритробластов и пронормобластов.

Созревающие непролиферирующие клетки (относимые к **V классу** и преимущественно находящиеся в кроветворной ткани) и зрелые клетки (относимые к **VI классу** и преимущественно находящиеся в крови и различных тканях организма) также могут подвергаться структурным, метаболическим и функциональным нарушениям, возникающих под влиянием разнообразных патогенных факторов.

Основные звенья системы крови и их нарушения. Патология системы крови включает расстройства одного, нескольких или всех звеньев системы крови (СК):

- патология органов кроветворения (гемопоэза);
- патология органов кроверазрушения (гемодиереза);
- патология звена крови, т.е. изменение общего количества крови (в норме составляет 6-8 % массы тела), количества депониро-

- ванной в органах крови (в норме колеблется от 1,2-1,5 л до 1,8-2,0 л и составляет в среднем около 1,5 л, или 30 % ОЦК) и количества циркулирующей в сосудах крови (колеблется в норме от 3,5 до 4,5 л и составляет в среднем около 4,0 л, или 70 % ОЦК);
- патология регуляторного звена, т.е., образований, отвечающих за нервную, гуморальную, эндокринную, иммунную, генетическую регуляцию деятельности каждого звена СК, их взаимосвязь, а также всей СК в целом.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Расстройства системы крови (СК) могут быть следующих видов:

- *первичные* (развиваются в результате прямого повреждения различных звеньев самой СК) и *вторичные* (возникают при заболеваниях и патологических процессах других систем и органов организма);
- *наследственные* (развиваются по доминантному, рецессивному и сцепленному с X-хромосомой типам) и *приобретённые* (могут быть двух видов: врождёнными, т.е. приобретёнными внутриутробно, и приобретёнными в постнатальном периоде онтогенеза);
- *органические* и *функциональные*;
- *обратимые* и *необратимые*;
- *острые* и *хронические*;
- *количественные* и *качественные*.

3. ОСНОВНЫЕ ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Основные типовые формы патологии СК проявляются расстройствами:

- 1) общего объёма крови и соотношения форменных элементов и плазмы крови;
- 2) системы красной крови;
- 3) системы белой крови;
- 4) системы тромбоцитов;
- 5) системы гемостаза (свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем крови).

Перечисленные расстройства системы крови могут быть как изолированными, так и сочетанными.

4. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Разнообразные виды и проявления нарушений СК зависят главным образом от этиологии, патогенеза и клинической картины патологического процесса или заболевания как органов самой СК, так органов и других систем организма.

На особенности патологии СК влияют следующие факторы:

- прямое или опосредованное повреждение тех или иных звеньев СК, в основном кроветворных клеток различной степени зрелости либо их активаторов или ингибиторов;
- высокая реактивность и повреждаемость СК, прежде всего в силу высокой митотической активности гемопоэтической ткани;
- расстройства синтеза, действия и инактивации гемопоэтинов (эритро-, лейко- и тромбоцитопоэтинов);
- наследственные расстройства деятельности СК (в силу зависимости размножения клеток гемопоэтической ткани от их генетической детерминированности);
- расстройства нервной, эндокринной и иммунной регуляторных систем;
- нарушения количества и соотношений макро- и микроэлементов, воды, витаминов, энзимов, изменения рН (определяющего кислотно-основное состояние внутренней среды организма), содержания ФАВ внутри и вне клеток, главным образом в гемопоэтической ткани;
- метаболические (пластические и энергетические) расстройства СК и других систем организма;
- морфологические (на разных уровнях организации организма) изменения СК и других систем организма;
- функциональные нарушения СК и других систем организма.

5. НАРУШЕНИЯ ОБЪЁМА КРОВИ И СООТНОШЕНИЯ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И ПЛАЗМЫ КРОВИ

Нарушения общего объёма крови (ООК) и соотношения форменных элементов и плазмы крови могут возникать при разнообразных

патологических процессах и заболеваниях как самой СК, так и других физиологических и функциональных систем организма.

ООК может снижаться (развивается *гиповолемия*) и повышаться (развивается *гиперволемия*).

Как гипо-, так и гиперволемия могут быть трёх видов: простая (нормоцитемическая), олигоцитемическая и полицитемическая.

При простой форме нарушений ООК соотношение форменных элементов и плазмы крови не изменено. Проявляется нормальной величиной гематокрита (удельный вес форменных элементов в единице объёма крови колеблется от 38 до 48 %, чаще – от 42 до 45 %).

При олигоцитемической форме нарушений ООК соотношение форменных элементов и плазмы крови снижено. Проявляется снижением гематокрита (меньше нормы, то есть, меньше 38).

При полицитемической форме нарушений ООК соотношение форменных элементов и плазмы крови увеличено. Проявляется повышением величины гематокрита (больше нормы, то есть выше 45 %).

Объём крови у взрослых людей составляет приблизительно 6-7 % от массы тела, в среднем около 5 л. При этом 3,5-4 л циркулирует в сосудистом русле (циркулирующая фракция крови), а 1,5 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, легких, кожи, подкожной клетчатки и других тканей (депонированная фракция). Форменные элементы составляют приблизительно 36 % от общего объёма крови (гематокрит, или гематокритное число, – отношение объёма форменных элементов крови к объёму плазмы).

При различных патологических процессах, болезнях и болезненных состояниях может меняться как общий объём крови, так и соотношение ее форменных элементов и плазмы. При этом выделяют три основные группы типовых форм нарушений объёма крови: нормо-, гипо- и гиперволемии, каждая из которых может быть трех видов: 1) простая (нормоцитемическая), 2) олигоцитемическая, 3) полицитемическая.

Нормоволемии – состояния, при которых сохраняется нормальный общий объём крови, но может изменяться соотношение форменных элементов и плазмы.

Олигоцитемическая нормоволемия характеризуется нормальным общим объёмом крови при уменьшении количества ее форменных элементов, главным образом эритроцитов, что сопровождается сни-

жением гематокрита ниже 36 %. Она развивается при гемолизе эритроцитов, угнетении эритропоэза, в гидремической стадии острой кровопотери, когда общий объем крови нормализуется за счет транспорта жидкости из тканей в сосудистое русло, а число форменных элементов крови остается еще сниженным. Проявления определяются главным образом степенью снижения числа эритроцитов, т.е. патогенетическими факторами анемии и гипоксии.

В случае значительного уменьшения также и числа тромбоцитов могут наблюдаться признаки геморрагического синдрома, а при длительном уменьшении содержания лейкоцитов возможно снижение противоинфекционной и противоопухолевой резистентности организма.

Полицитемическая нормоволемия характеризуется нормальным общим объемом крови при увеличении числа ее форменных элементов, что сопровождается увеличением гематокрита более 48 %.

Причинами данного расстройства могут быть фракционное переливание форменных элементов крови (эритроцитарной, лейкоцитарной или тромбоцитарной масс); хронические гипоксические состояния, характеризующиеся развитием эритроцитоза в результате активации эритропоэза. Проявляется полицитемическая нормоволемия расстройствами микрогемодиализации в связи со сгущением крови, повышением ее вязкости и образованием тромбов. Это обуславливает замедление кровотока (вплоть до стаза) в сосудах микроциркуляторного русла и снижение интенсивности транскапиллярного обмена. Кроме того, значительная полицитемия, как правило, сопровождается развитием артериальной гипертензии в связи с повышением сопротивления выбросу крови из сердца и как следствие – увеличением его ударного объема.

Гиповолемии – состояния, характеризующиеся уменьшением общего объема крови.

Нормоцитемическая (простая) гиповолемия проявляется уменьшением общего объема крови или ее циркулирующей фракции при нормальном гематокрите, колеблющемся от 36-48 %, чаще от 42 до 45 %. Развивается в первой стадии острой кровопотери, при шоках, коллапсах. Проявления нормоцитемической гиповолемии определяются характером причины, вызвавшей ее (кровопотеря, шок, коллапс), а также включением механизмов компенсации, направленных

на устранение гипоксии, т.е. активацией механизмов адаптации к острой гипоксии.

Олигоцитемическая гиповолемия характеризуется уменьшением общего объема крови с преимущественным снижением числа ее форменных элементов, а также величины гематокрита ниже 36 %.

Причинами ее развития являются:

- 1) острая кровопотеря (на той ее стадии, когда транспорт жидкости из тканей и выход депонированной крови в сосудистое русло еще не устраняют гиповолемии, а элиминация клеток крови из органов гемопоэза – дефицита эритроцитов);
- 2) тяжелая эритропения в результате массивного гемолиза эритроцитов или подавления их образования в костном мозге (апластические или арегенераторные состояния).

Олигоцитемическая гиповолемия проявляется расстройством кровообращения (центрального, органо-тканевого и в сосудах микроциркуляторного русла) различной степени, что характеризуется превышением потребностей органов и тканей в кровоснабжении над его реальным уровнем, а также снижением кислородной емкости крови (в связи с эритропенией).

Полицитемическая гиповолемия – состояние, при котором наблюдается снижение общего объема крови вследствие преимущественного уменьшения объема плазмы. Уровень гематокрита при этом превышает нормальный (то есть, становится более 45 %). Данная патология характерна для различных форм дегидратации, развивающихся при повторной рвоте, диарее, полиурии, повышении потоотделения, водном «голодании», обширных ожогах. Проявляется признаками основной патологии (гипертермия, шок, несхарный диабет и др.), а также расстройствами центральной, органо-тканевой и микрогемоциркуляции.

Гиперволемии – состояния, характеризующиеся увеличением общего объема крови.

Нормоцитемическая (простая) гиперволемиа встречается сравнительно редко и является результатом эквивалентного увеличения объема форменных элементов и жидкой части циркулирующей крови, в связи с этим гематокрит остается в рамках нормального диапазона. Это бывает при переливании большого объема донорской крови, значительной физической нагрузке, которая сопровождается выбросом в циркуляцию депонированной фракции крови.

Олигоцитемическая гиперволемиа (гидремиа, гемодилюция) представляет собой увеличение объема крови вследствие преимущественного возрастания ее жидкой части. Показатель гематокрита при этом ниже нормы. Причинами гидремии являются либо избыточное поступление жидкости в организм (при патологической жажде, введении в сосудистое русло плазмозаменителей или плазмы крови), либо снижение выведения жидкости из организма (в результате уменьшения экскреторной функции почек, гиперпродукции антидиуретического гормона).

Полицитемическая гиперволемиа характеризуется увеличением объема крови вследствие преимущественного повышения количества форменных элементов крови, в связи с этим показатель гематокрита превышает 48 %.

Как правило, причиной указанной гиперволемии является хроническая гипоксия различного происхождения. Полицитемия при этом отражает гиперрегенераторное состояние костного мозга, которое сопровождается повышенной пролиферацией клеток крови, главным образом эритроцитов, и элиминацией их в сосудистое русло. Полицитемическая гиперволемиа регистрируется при хронической недостаточности кровообращения, альвеолярной гиповентиляции, снижении кислородной емкости крови, эффективности биологического окисления, при экзогенной (нормо- и гипобарической) гипоксии. Гиперволемиа с повышенным гематокритом наблюдается также при эритремии (болезни Вакеза).

Все гиперволемические состояния проявляются, как правило, повышением сердечного выброса, увеличением артериального давления. В условиях полицитемии при болезни Вакеза наблюдается также увеличение вязкости крови, агрегации и агглютинации эритроцитов, диффузное тромбообразование, что нарушает микрогемодикуляцию и может привести к капилляротрофической недостаточности.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите основные этапы развития элементов крови.
2. Нарушение продукции и активности каких ФАВ приводит к расстройству ранней и поздней активации гемопоэза?
3. Дефицит каких гемопоэзиндуцирующих факторов микроокружения приводит к снижению активизации процессов дифференциации и

пролиферации морфологически нераспознаваемых кроветворных клеток?

4. Избыток каких гемопозиндуцирующих факторов микроокружения приводит к ингибированию процессов дифференциации и пролиферации морфологически нераспознаваемых кроветворных клеток?

5. Что следует понимать под термином «система крови»? Кто и когда предложил этот термин?

6. Нарушения каких звеньев могут лежать в основе патологии системы крови?

7. Классифицируйте основные виды нарушений системы крови.

8. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные типовые формы патологии системы крови.

9. Чем определяются особенности патологии системы крови?

10. Назовите и охарактеризуйте основные виды нарушений объема крови, соотношения форменных элементов и плазмы крови.

ЛЕКЦИЯ 17

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРАСНОЙ КРОВИ

ВВЕДЕНИЕ

Совокупность всех эритроидных клеток организма, объединенных единой газотранспортной функцией, называется *эритрон*. Эта функциональная клеточная система включает в себя 4 категории клеток:

- 1) ядросодержащие эритроидные клетки костного мозга;
- 2) ретикулоциты костного мозга;
- 3) ретикулоциты крови;
- 4) зрелые эритроциты.

6 % клеток эритрона находится в костном мозге, 94 % – в циркулирующей крови, т.е. депо эритроцитов в костном мозге практически отсутствует.

В норме эритропоэз осуществляется в костном мозге и длится 100-120 часов. Иногда он может укорачиваться до 50 часов. В процессе эритропоэза происходит уменьшение размера клетки от стадии к стадии (от 25 мкм у проэритробласта, до 8 мкм у эритроцита) Ядро по мере созревания клетки уменьшается в диаметре, конденсируется и на стадии оксифильного нормобласта удаляется из клетки. Дифференцировка эритроидной клетки сопровождается накоплением в цитоплазме гемоглобина. Молодые эритроциты (ретикулоциты) выходят из костного мозга в кровь. Они уже утратили ядра, но в цитоплазме имеется еще какое-то количество полирибосом, на которых в течение 1-2 дней продолжается синтез гемоглобина. Эти структуры определяются при суправитальной окраске бриллиант-крезил-блау в виде точек или сеточки темно-синего цвета (ретикуло-филаментозная субстанция). Нормальное содержание ретикулоцитов в периферической крови составляет 0,4-1,2 % от общего количества циркулирующих эритроцитов. Через 1-2 дня синтез гемоглобина прекращается, и эритроцит созревает окончательно.

Зрелый эритроцит не имеет ядра и других цитоплазматических органелл, не способен к синтезу белков и липидов, окислению в цикле трикарбоновых кислот и окислительному фосфорилированию.

Энергия, потребляемая эритроцитом, вырабатывается за счет

превращения глюкозы в лактат через анаэробный гликолитический путь Эмбдена-Мейергофа и аэробный окислительный гексозо-монофосфатный шунт.

По форме эритроциты напоминают двояковогнутый диск диаметром 7-8 мкм. Мембрана эритроцита обладает вязкостью, пластичностью, способностью к самовосстановлению. При старении эритроцит превращается в эхиноцит или сфероэхиноцит, теряет способность изменять и восстанавливать дисковидную форму и разрушается внутри сосудов (внутрисосудистый гемолиз составляет 10-20 %) или макрофагами в селезенке, печени и костном мозге (внесосудистый или внутриклеточный гемолиз составляет 80-90 %).

Функции эритроцитов: газотранспортная, регуляция кислотно-основного состояния, водно-солевого баланса, адсорбция иммунных комплексов, аминокислот, липидов, гормонов, токсинов и т.д.

Постоянный уровень эритроцитов периферической крови поддерживается балансом между образованием и разрушением эритроцитов. Гипоксия стимулирует эритропоэз через эритропоэтин, который образуется в основном в почках.

Нормобластический эритропоэз длится приблизительно 100-120 час и проходит следующие стадии: проэритробласт, эритробласт базофильный, эритробласт полихроматофильный, нормобласт полихроматофильный, нормобласт оксифильный, ретикулоцит, эритроцит.

Мегалобластический тип эритропоэза является патологическим и развивается при дефиците витаминов.

Выделяют также *неэффективный* эритропоэз, когда часть эритробластов костного мозга не дифференцируется до эритроцитов, а разрушается в костном мозге.

1. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Гемоглобин – количество гемоглобина, заключенного в эритроцитах, содержащихся в единице объема крови: 120-140 г/л у женщин, 130-160 г/л у мужчин. Уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови называется *анемией*.

Эритроциты – число эритроцитов, содержащихся в единице объема циркулирующей крови: $4,5-5,5 \times 10^{12}/л$ у мужчин, 3,9-

$4,5 \times 10^{12}/л$ у женщин.

Цветовой показатель крови (ЦП) – относительный индекс, который характеризует насыщенность эритроцитов гемоглобином и определяется по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{3 \times \text{гемоглобин (г/л)}}{\text{три первые цифры числа эритроцитов}}$$

Цветовой показатель 0,85-1,05 является *нормохромным*. Показатель более 1,05 называется *гиперхромным* и косвенно свидетельствует об увеличении содержания гемоглобина в одном эритроците. *Гипохромия* – уменьшение цветового показателя ниже 0,80 свидетельствует о снижении среднего содержания гемоглобина в одном эритроците.

Ретикулоциты – показатель, характеризующий процентное содержание ретикулоцитов по отношению к зрелым эритроцитам периферической крови. Содержание ретикулоцитов в крови отражает активность эритропоэза:

- норморегенераторность – содержание ретикулоцитов в крови соответствует нормальным значениям 0,4-1,2 %;
- гиперрегенераторность – возрастание процентного содержания ретикулоцитов в периферической крови, свидетельствует о повышенной пролиферации клеток эритроидного ряда;
- гипорегенераторность – уменьшение содержания ретикулоцитов в крови, наблюдается при угнетении эритропоэза;
- арегенераторность – полное отсутствие ретикулоцитов в крови.

Гематокритное число (гематокрит) – величина, характеризующая в крови соотношение между объемами форменных элементов и плазмы. Оно соответствует объему форменных элементов, выраженному в литрах и соотнесенного к 1 литру крови (л/л). В системе СИ нормальные значения гематокритного числа составляют: у мужчин – 0,40-0,48 л/л; у женщин – 0,36-0,42 л/л.

Гематокрит возрастает при гемоконцентрации, а также увеличении абсолютного содержания числа эритроцитов. Уменьшение гематокрита выявляют при гипергидратациях с гематодилуцией и анемиях.

MCV (Mean Cell Volume) – *средний корпускулярный объём эритроцита, измеряемый в фемтолитрах (fl, фл) или мкм³*. Вычисляют путём деления гематокритной величины на общее количество эритроцитов в крови.

Значения MCV в норме: 75-95 fl. На основании значений MCV анемии разделяют на: микроцитарные (MCV < 80 fl), нормоцитарные (MCV 80-100 fl), макроцитарные (MCV > 100 fl)

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) – *среднее содержание гемоглобина в эритроците, отражает абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците, выражается пикограммах (пг)*. Его определяют путем деления концентрации гемоглобина на число эритроцитов в одинаковом объёме крови. MCH в норме: 26-34 пг. На основании MCH различают нормо- (нормальный MCH), гипо- (снижение MCH) и гиперхромные анемии (увеличение MCH).

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) – *средняя концентрация гемоглобина в эритроците*; отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином; характеризует отношение количества гемоглобина к объёму клетки (не зависит от объёма клетки, в отличие от MCH), выражается в г/л. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците в норме составляет 300-380 г/л. Снижение величины данного показателя отражает абсолютную гипохромию.

Эритроцитометрия: измерение диаметра эритроцитов и построение эритроцитометрической кривой – кривой Прайс-Джонса (рис. 2). Для ее построения в окрашенном мазке крови при помощи окуляр-микрометра измеряют диаметр не менее 100 клеток и строят график, в котором по оси абсцисс откладывают величины диаметра эритроцитов в микронах или объёма в фл (мкм³), а по оси ординат – процент клеток с соответствующим диаметром / объёмом. Ширина кривой отражает степень анизоцитоза, а положение максимума – средний диаметр эритроцита.

В норме эритроцитометрическая кривая имеет правильную треугольную форму с высокой вершиной и узким основанием.

Распределение эритроцитов по объёму (диаметру) в норме: 5 мкм – 0,4 % всех эритроцитов; 6 мкм – 4 %; 7 мкм – 39 %; 8 мкм – 54 %; 9 мкм – 2,5 %.

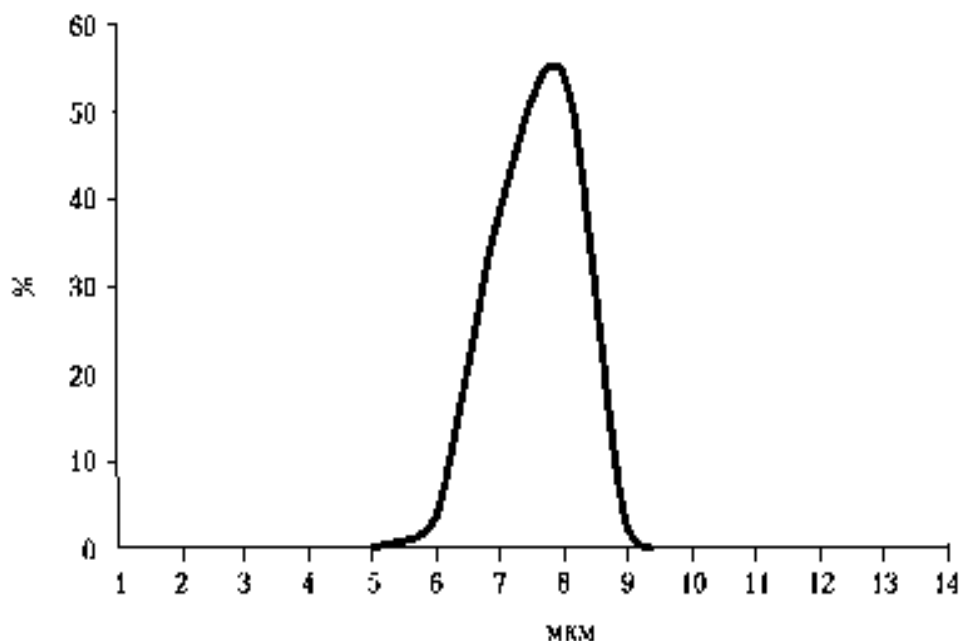


Рис. 2. Построение эритроцитометрической кривой – кривой Прайс-Джонса

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – показатель, отражающий способность форменных элементов осаждаться при стоянии некоагулированной крови. Количественно тест выражают в миллиметрах плазмы, появившейся над эритроцитарным столбиком за 1 час.

Скорость спонтанной седиментации (от лат. *sedimentum* – оседание) сферических тел (в частности, эритроцитов) в жидкости прямо пропорциональна массе оседающих частиц, разнице в плотности частиц и жидкости, и обратно пропорциональна вязкости жидкости. Поэтому величина СОЭ свидетельствует как об изменениях состава и физико-химических свойств плазмы, так и о нарушениях количества, формы и свойств эритроцитов.

СОЭ возрастает в следующих случаях:

- при увеличении массы каждой из оседающих частиц, например, при агглютинации эритроцитов в «монетные столбики», при появлении антиэритроцитарных антител, способствующих склеиванию эритроцитов в конгломераты, при макроцитозе;
- при снижении числа взвешенных частиц, в частности, при эритроцитопениях;
- при снижении Z-потенциала и других видов зарядов на эритроцитах, предопределяющих их взаимное отталкивание.

- при диспротеинемиях, особенно при увеличении в плазме концентрации фибриногена, возрастании содержания иммуноглобулинов, появлении аномальных парапротеинов, гаптоглобина и т.п.

СОЭ снижается в таких ситуациях:

- при эритроцитопатиях, проявляющихся в изменениях структуры эритроцитов, препятствующих коагуляции: микроцитозе, серповидноклеточности, сфероцитозе, акантоцитозе и т.п.;
- при повышении числа взвешенных эритроцитов (то есть, при эритроцитозах);
- повышении вязкости крови.

2. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭРИТРОЦИТОВ

Морфологические особенности эритроцитов исследуют в окрашенных мазках крови. При этом обращается внимание на изменения величины, формы, интенсивности окраски эритроцитов и наличие патологических включений в них.

Величина (диаметр) эритроцитов в норме составляет 7-8 мкм.

Встречаются следующие виды патологических изменений размеров эритроцитов:

- *микроцитоз* – преобладание в крови микроцитов диаметром менее 6 мкм;
- *макроцитоз* – преобладание в крови макроцитов диаметром более 8,5-9 мкм;
- *мегалоцитоз* – состояние, при котором в крови преобладают эритроциты-мегалоциты размером более 12 мкм;
- *анизоцитоз* – состояние, при котором в крови встречаются эритроциты различного размера. У здоровых людей может быть отмечен физиологический анизоцитоз, поскольку «молодые» эритроциты (их до 15 %) имеют несколько больший диаметр (8,0-9,5 мкм), чем «старые» (5,7-7,0 мкм). При физиологическом анизоцитозе процент клеток, отличающихся по размерам от нормальных, невелик (+). Состояние, обозначаемое двумя знаками плюс (++), соответствует наличию 50 % измененных клеток, состояние, обозначаемое (+++) свидетельствует, что изме-

нено более 50 % эритроцитов.

По форме нормальный циркулирующий зрелый эритроцит является двояковогнутым диском – *дискоцитом*, который в мазке выглядит округлой клеткой с центральным просветлением. Выявление наличия патологических форм эритроцитов особенно важно в диагностике дефектов наследственного генеза.

Чаще других встречаются эритроциты со следующими изменениями формы:

- *лептоцит* – плоская клетка с темноокрашенной периферией в виде кольца (анулоцит), встречается при железодефицитных анемиях;
- *кодоцит* – плоский эритроцит с темным пятном в центре (мишеневидные эритроциты) и окрашенной периферией; встречаются при гемолитических анемиях, в частности при талассемиях;
- *акантоцит* (листообразная клетка или шпорообразная клетка) – эритроцит с зубчатым краем, содержит 5-10 выпячиваний различной величины, расположенных на разных расстояниях друг от друга; встречаются при абеталипопротеинемии, тяжелых заболеваниях печени, наследственном дефиците пируваткиназы, при нарушении обмена липидов, гепаринотерапии;
- *дрепаноцит* (серповидный эритроцит) содержит аномальный гемоглобин S, образующий в условиях гипоксии кристаллы (тактоиды), растягивающие и разрывающие оболочку, раскатывая эритроцит (диаметром 8 мкм) в линию длиной иногда до 50-ти мкм;
- *стоматоцит* – имеет удлиненную (в форме ротового отверстия) центральную зону просветления; встречаются при наследственном стоматоцитозе, новообразованиях, алкоголизме, циррозе и обструктивных заболеваниях печени, кардиоваскулярной патологии, после трансфузий, при приеме некоторых лекарственных препаратов;
- *эллиптоцит* – эритроцит в форме эллипса с биполярным расположением гемоглобина;
- *сфероцит* – шарообразный эритроцит без центрального просветления; имеет большую толщину без центрального просветления. Обычно различают сфероциты нормальных (нормоцит)

- или уменьшенных размеров (микросфероцит, диаметр которых равен 4-6 мкм); встречаются при наследственном сфероцитозе;
- *кератоциты, шизоциты* – эритроциты, подвергшиеся фрагментации;
 - *дегмацит* («надкусанная клетка») встречается при недостаточности Г-б-ФДГ, нестабильности гемоглобина;
 - *эхиноцит* (ежикоцит, шишковидная клетка, ягодоподобная клетка, зубчатая клетка) напоминает по форме морского ежа, имеет 10-30 отростков одинакового размера, располагающихся равномерно по поверхности эритроцита; встречается при уремии, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, гипофосфатемии, гипوماгнемии, при наследственном дефиците пируваткиназы, фосфоглицераткиназы. Часто встречается как артефакт;
 - *дакрициты* (слезоподобные клетки в виде падающей капли или головастика); наблюдаются при миелофиброзе, миелоидной метаплазии, анемии при миелофтизе, талассемии, тяжелом дефиците железа, токсическом гепатите;
 - *пойкилоцитоз* – состояние, при котором в изменениях формы эритроцитов отсутствуют какие-либо определенные закономерности.

Интенсивность и характер окраски эритроцитов зависит от насыщенности его гемоглобином, а также присутствия аномально измененных химических структур. Нормальные зрелые эритроциты нормохромны, т.е. имеют равномерную розовую окраску с просветлением по центру.

Гипохромия наблюдается при уменьшении количества гемоглобина в эритроцитах, при этом они прокрашиваются менее интенсивно, имеют широкое центральное. *Гиперхромия* наблюдается при увеличении количества гемоглобина в эритроцитах, при этом они прокрашиваются более интенсивно и не имеют центрального просветления. *Анизохромией* обозначается явление, при котором в мазках обнаруживаются эритроциты с различной интенсивностью окраской. Ретикулоциты, содержащие в цитоплазме базофильную субстанцию, окрашиваются полихроматофильно и называются *полихроматофилами*.

Нормальный эритроцит не содержит окрашенных включений, поэтому **появление любых частиц в зрелых эритроцитах** следует расценивать как патологию:

- *тельца Хауэлла-Жолли* – остатки нуклеоплазмы (ядра); мелкие круглые фиолетово-красные включения размером 1-2 мкм. Выявляются при интенсивном гемолизе, после спленэктомии, при мегалобластной анемии;
- *кольца Кебота (Кебо)* – остатки нуклеолеммы (оболочки ядра) эритрокариоцита в виде восьмерки или кольца, окрашиваются в красный цвет, встречаются при мегалобластической анемии;
- *базофильная зернистость эритроцитов* – гранулы сине-фиолетового или синего цвета, различного размера, располагаются чаще по периферии эритроцита или нормобласта, представляет собой агрегированную базофильную субстанцию (остатки рибосом); встречаются при интоксикации свинцом или тяжелыми металлами, талассемии, алкогольной интоксикации, цитотоксическом действии лекарственных препаратов, тяжелых анемиях;
- *сидерозные (железосодержащие) гранулы* – связанное с митохондриями внутриклеточное железо (гемосидерин, ферритин), не включенное в гемоглобин, которое окрашивается берлинской лазурью в синий цвет;
- *тельца Паппенгейма* – сидерозные гранулы, выявляемые в эритроцитах в виде светло-фиолетовых телец и при обычной окраске мазка.
- *тельца Гейнца-Эрлиха* – маленькие округлые пурпурно-красные включения (единичные или множественные) размером 1-2 мкм, образуются из денатурированного гемоглобина; в норме наблюдается образование в эритроцитах единичных телец Гейнца; при патологии их количество в эритроцитах увеличивается (4-5 и более), что можно наблюдать при отравлении некоторыми лекарствами (сульфаниламиды) и токсинами (фенилгидразин, нитробензол, анилин, пиридин, толуилендиамин) и др.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ И ЭРИТРОЦИТОЗОВ

Уменьшение количества эритроцитов в единице объема крови ниже нормы называется *эритроцитопенией*.

Увеличение содержания эритроцитов в единице объема крови больше нормы называется *эритроцитозом*.

3.1. Эритроцитоз

Эритроцитоз – увеличение количества эритроцитов в единице объема крови, сочетающееся с повышением концентрации гемоглобина, показателей гематокрита и массы циркулирующих эритроцитов выше нормальных возрастных и физиологических значений.

Лабораторными признаками эритроцитоза являются: увеличение количества эритроцитов в периферической крови выше $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин и более $5,5 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин, концентрации гемоглобина выше 164 г/л у женщин и 172 г/л у мужчин, гематокрита соответственно выше 0,47 и 0,48 л/л.

3.1.1. Классификация эритроцитозов

В зависимости от степени выраженности эритроцитоза (по количеству циркулирующих эритроцитов в 1 л крови) эритроцитозы бывают *умеренные* (количество эритроцитов до $5,99 \times 10^{12}/\text{л}$), *средней выраженности* ($6,0-6,99 \times 10^{12}/\text{л}$) и *выраженные* (выше $7,0 \times 10^{12}/\text{л}$).

По соотношению объема форменных элементов крови и плазмы эритроцитозы бывают относительными и абсолютными.

Относительный (гемоконцентрационный) эритроцитоз характеризуется повышением содержания эритроцитов в единице объёма крови за счёт уменьшения количества жидкой части крови, и развивается при сильном потовыделении, диарее и рвоте; кетоацидозе у больных сахарным диабетом; массивных ожогах; язвенно-некротических изменениях кожи и т.д.

Абсолютный (истинный) эритроцитоз – повышение количества эритроцитов в крови как результат их интенсивного образования в костном мозге. Истинный эритроцитоз бывает *первичным* (наследственным) и *вторичным* (приобретенным).

В основе наследственно обусловленного эритроцитоза лежит генетический дефект эритроцитарного фермента, ответственного за присоединение и отдачу кислорода. В результате эритроцит с трудом отдаёт кислород тканям, что вызывает недостаток кислорода в тканях и стимулирует синтез эритропоэза.

Вторичные (приобретенные) эритроцитозы развиваются как компенсаторно-приспособительный ответ организма на гипоксию (в условиях высокогорья, при заболеваниях легких, нарушении транспорта и высвобождения кислорода, врожденных пороках «синего» типа, у курильщиков, пациентов с синдромом Пиквика, хронической сердечной недостаточностью и др.).

Абсолютный эритроцитоз может также развиваться в результате снижения / исключения гемолитической функции селезенки.

Причиной эритроцитоза может быть избыточная продукция эритропоэтина в отсутствие гипоксии (неадекватные абсолютные эритроцитозы). Они наблюдаются при заболеваниях почек, некоторых опухолях (гепатома, аденома гипофиза, гемангиобластома мозжечка).

Кроме того эритроцитоз может быть связан с опухолевой пролиферацией клетки – предшественницы миелопоэза (истинная полицитемия). При этом развивается *истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза, Polycythaemia Vera)* – прогрессирующее хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся абсолютным повышением массы эритроцитов; а также часто увеличением количества тромбоцитов и лейкоцитов.

Лабораторные показатели при истинной полицитемии: количество эритроцитов увеличено и обычно составляет $6-8 \times 10^{12}/л$ и более, гемоглобин повышается до 180-220 г/л, цветной показатель, как правило, гипохромный (0,7-0,6), гематокрит достигает 0,65 л/л и более, число ретикулоцитов в крови повышено, отмечается полихромазия эритроцитов, в мазке можно обнаружить отдельные эритробласты. СОЭ замедлена (1-2 мм/час), увеличено количество лейкоцитов в 1,5-2 раза (до $10-12 \times 10^9/л$), число тромбоцитов увеличено до $400-600 \times 10^9/л$ и более. Вязкость крови значительно повышена. Увеличивается уровень мочевой кислоты. Общий объем циркулирующей крови значительно увеличен в 1,5-2,5 раза, в основном за счёт увеличения количества эритроцитов. Клинические проявления болезни сочетают проявления полнокровия (плеторы) и осложнения, связанные с тромбозом сосудов.

Лечение эритроцитозов

Лечение симптоматических эритроцитозов сводится к устранению причины, которая их обусловила, а истинной полицитемии – к применению специальных схем химиотерапии и кровопусканий.

3.2. Эритроцитопении

Относительные эритроцитопении развиваются за счет увеличения объема плазмы – гемодилюции (переливание плазмы и плазмозамещающих растворов, схождение отеков).

Абсолютные эритроцитопении являются результатом несоответствия между поступлением эритроцитов в кровь из костного мозга и их убылью из циркуляции.

4. АНЕМИИ

Анемия – клиничко-гематологический синдром, для которого характерны уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов.

Критерии анемии (по определению ВОЗ): мужчины – гемоглобин менее 130 г/л, эритроциты менее 4×10^{12} /л, гематокрит менее 0,39 л/л; женщины – гемоглобин менее 120 г/л, эритроциты менее $3,8 \times 10^{12}$ /л, гематокрит менее 0,36 л/л; беременные – гемоглобин менее 110 г/л, гематокрит менее 0,33 л/л.

4.1. Этиопатогенетическая классификация анемий

(цит. по: Дворецкий Л.И., Воробьев П.А., 1994)

I. Анемии по причине кровопотери (постгеморрагические анемии):

- острая постгеморрагическая анемия;
- хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии по причине нарушений процесса гемоглобинообразования или процессов эритропоэза:

- железодефицитная анемия;
- железоперераспределительная анемия (нарушение утилизации

- железа);
- железонасыщенная (сидероахрестическая) анемия (нарушение синтеза и утилизации порфиринов);
 - мегалобластные анемии (нарушение синтеза ДНК и РНК), в том числе и В₁₂- и фолиеводефицитные анемии;
 - гипопролиферативные анемии;
 - анемии, связанные с костно-мозговой недостаточностью, в том числе гипопластические (апластические) анемии, рефрактерная анемия при миелодиспластическом синдроме;
 - метапластические анемии, в том числе анемия при гемобластозах, анемия при метастазах рака в костный мозг;
 - дизэритропоэтические анемии.

III. Анемии, вызванные усиленным распадом эритроцитов в организме (гемолитические):

- наследственные, в том числе Минковского-Шоффара, серповидноклеточная анемия, гемоглобинозы, талассемия;
- приобретенные, в том числе аутоиммунные, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, лекарственные, травматические и микроангиопатические, вследствие отравления гемолитическими ядами и бактериальными токсинами.

IV. Анемии смешанные (полидефицитные), обусловленные сочетанным недостатком различных гемопоэтических факторов и действием ряда патологических механизмов (гемолиза, метаплазии, аутоиммунных конфликтов, кровопотери, сепсиса и др.).

4.2. Морфологическая классификация анемий

I. Микроцитарная анемия ($MCV < 80$ фл, диаметр эритроцитов $< 6,5$ мкм).

II. Нормоцитарная анемия ($MCV 81-99$ фл, диаметр эритроцитов $7,2-7,5$ мкм).

III. Макроцитарная анемия ($MCV > 100$ фл; диаметр эритроцитов > 8 мкм).

4.3. Классификация анемий по цветовому показателю

I. Гипохромная ($ЦП < 0,8$, $MCH < 27$ пг, $MCHC < 30$ г/дл).

II. **Нормохромная** (ЦП < 0,85-1,05, МСН 27-35 пг, МСНС < 31-36 г/дл).

III. **Гиперхромная** (ЦП – 1,05 и более, МСН более 35 пг, МСНС более 36 г/дл).

4.4. Классификация анемий по способности к регенерации и компенсации

I. **Регенераторные анемии** – количество ретикулоцитов в норме.

II. **Гиперрегенераторные анемии** (количество ретикулоцитов > 2 %).

III. **Гипорегенераторные анемии** (количество ретикулоцитов < 1 %).

IV. **Арегенераторные анемии** (ретикулоцитов менее 0,2 %).

4.5. Классификация анемий по степени тяжести

I. **Легкой степени тяжести** (концентрация гемоглобина 119-90 г/л, содержание эритроцитов $3,5-3,0 \times 10^{12}/л$);

II. **Средней степени тяжести** (концентрация гемоглобина 89-70 г/л, содержание эритроцитов $2,9-2,5 \times 10^{12}/л$);

III. **Тяжелой степени тяжести** (концентрация гемоглобина менее 70 г/л, содержание эритроцитов $< 2,5 \times 10^{12}/л$).

4.6. Постгеморрагические анемии

Постгеморрагические анемии развиваются вследствие кровопотери. Клиническая картина зависит от скорости и объема кровопотери. При хронической кровопотере развивается хроническая постгеморрагическая анемия, основным патогенетическим фактором развития которой является дефицит железа (100 мл крови содержит 50 мг железа). Являясь постгеморрагической по причине развития, эта анемия становится железodefицитной по механизму формирования.

Тяжесть проявлений острой постгеморрагической анемии определяется, главным образом, уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). По этому признаку ориентировочно можно выделить следующие степени кровопотери:

– *умеренная* – потеря менее 30 % ОЦК,

- *массивная* – более 30 % ОЦК,
- *тяжелая* – 50 % и выше,
- *смертельная* – утрата более 60 % ОЦК.

Также имеет значение скорость потери крови. Потеря 500 мл (10 %) в течение 15 мин не вызывает изменений в организме. Кровопотеря 1 700 мл (38 %) в течение 3 час сопровождается развитием шока, но пациенты обычно выживают. Кровопотеря в 2 500 мл (50 %) в течение 3 час обычно летальна, но при такой же кровопотере в течение 36 час пациенты выживают.

Острая постгеморрагическая анемия протекает в несколько стадий.

В первые часы после кровопотери развивается *рефлекторная стадия* острой постгеморрагической анемии, для которой характерны изменения системной гемодинамики вследствие активации симпатoadrenalовой системы в ответ на уменьшение ОЦК. Развивается рефлекторный спазм периферических сосудов, происходит централизация кровотока для наилучшего кровоснабжения головного мозга, сердца и легких; отмечается спазм прекапиллярных сфинктеров для снижения гидростатического давления в капиллярах и мобилизации интерстициальной внеклеточной жидкости в сосудистый сектор. Изменяется работа сердца: повышается частота и сила сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс. Развивающиеся компенсаторные реакции организма приводят объем сосудистого русла в соответствие с ОЦК за счет рефлекторного спазма сосудов.

Следует отметить, что, несмотря на абсолютное уменьшение массы крови на этой стадии отсутствуют изменения в общепринятых гематологических показателях, соотносимых к единице объема, то есть содержание эритроцитов и гемоглобина может соответствовать нормальным значениям. Это может явиться причиной диагностической ошибки, особенно в случаях скрытых кровотечений.

В *гидремическую стадию*, развивающуюся в последующие часы или 1-2-е сутки, происходит восстановление ОЦК за счет поступления в сосудистое русло интерстициальной жидкости и параллельной задержки выведения воды из организма. Гиповолемия стимулирует секрецию антидиуретического гормона (АДГ), который усиливает реабсорбцию воды в почках, суживает просвет междольковых артерий

и приносящих артериол нефронов, что уменьшает клубочковую фильтрацию, снижает кровоснабжение клеток юкстагломерулярного аппарата и ведет к секреции ренина и образованию ангиотензина II, который повышает тонус артериол, стимулирует выброс катехоламинов и секрецию альдостерона. Альдостерон стимулирует реабсорбцию Na^+ в канальцах почек, развивается гиперосмия плазмы крови, что активизирует осморорецепторы сосудов и стимулирует секрецию АДГ нейронами гипоталамуса. Вода из интерстициального сектора перемещается в сосудистое русло, происходит гемодилюция – гидремия.

Разведение крови приводит к пропорциональному уменьшению количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, при этом другие показатели крови, характеризующие эритроидный росток, в эту стадию острой постгеморрагической анемии остаются неизменными.

Для *костномозговой стадии* (3-5-е и последующие сутки) характерна активизация эритропоэза из-за гипоксической стимуляции выработки эритропоэтина. В крови увеличивается содержание ретикулоцитов от 2-3 до 15 % к 5-7 дню, вплоть до появления нормобластов. Поскольку потребности организма запускают механизмы «неэффективного эритропоэза» происходит «перескок» через стадии деления, а в зрелых эритроцитах обнаруживаются морфологические изменения: тенденция к микроцитозу, появление анизо- и пойкилоцитов. Так как кровопотеря ведет к потере железа, эритроциты недонасыщаются гемоглобином, поэтому наблюдается гипохромия. Сохраняется нормобластический тип кроветворения.

Характерными признаками являются развивающийся тромбоцитоз и умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с регенераторным сдвигом влево. Нормализация количества эритроцитов происходит к концу 4-6 недель, гемоглобина – через 6-8 недель. Белки плазмы крови восполняются через 2-3 дня.

Гематологические признаки острой постгеморрагической анемии:

- количество эритроцитов снижено – *эритроцитопения*,
- количество гемоглобина снижено – *анемия*,
- количество ретикулоцитов увеличено – *анемия гиперрегенераторная*,
- *MCV* снижен – *анемия микроцитарная*,

- *анизоцитоз,*
- *цветовой показатель и МСН снижены – анемия гипохромная,*
- *тип кроветворения нормобластический – анемия нормобластическая,*
- *нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз.*

4.7. Гемолитические анемии

Любое нарушение, которое укорачивает период жизни эритроцитов, вызывает компенсаторное увеличение эритропоэза (через увеличение продукции эритропоэтинов). В норме костный мозг способен увеличить продукцию эритроцитов в 6-8 раз, т.е. гемолитическая анемия не возникает, если укорочение жизни эритроцита составляет 1/6-1/8 от нормального цикла (110 дней). Увеличение скорости деструкции эритроцитов свыше этого предела вызывает признаки гемолитической анемии.

Виды гемолиза:

Внутрисосудистый: характеризуется разрушением клеток в просвете сосудов с высвобождением продуктов цитолиза в плазму крови; может быть обусловлен механической травмой эритроцитов, действием экзогенных токсинов.

Внутриклеточный: развивается вследствие поглощения и разрушения эритроцитов фагоцитами печени, селезенки, костного мозга..

Признаки повышенного разрушения эритроцитов:

- 1) *уменьшение продолжительности жизни эритроцитов – абсолютный критерий гемолиза;*
- 2) *анемия;*
- 3) *эритроидная гиперплазия костного мозга, т.к. гиперпродукция эритропоэтина стимулирует эритропоэз;*
- 4) *в крови отмечаются признаки гиперрегенерации (увеличение ретикулоцитов до 5-20 % и более, появление полихроматофилов, нормобластов);*
- 5) *уменьшение времени кругооборота плазменного железа;*
- 6) *гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, желтуха;*
- 7) *снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови вследствие связывания его со свободным гемоглобином;*
- 8) *гипергемоглобинемия, т.к. гаптоглобина не хватает для связыва-*

- ния гемоглобина;
- 9) *гемоглобинурия*, т.к. почечные канальцы не могут реабсорбировать весь гемоглобин;
 - 10) появление гемосидерина в моче (*гемосидеринурия*);
 - 11) увеличение селезенки (*спленомегалия*) при хроническом гемолизе;
 - 12) для отдельных гемолитических анемий характерны морфологические изменения эритроцитов (анизоцитоз): наличие шизоцитов, мишеневидных эритроцитов, акантоцитов, дрепаноцитов, сфероцитов и др.

4.7.1.Классификация гемолитических анемий

Гемолитические анемии по происхождению разделяются на наследственные и приобретенные, а по патогенезу на анемии, обусловленные внутриэритроцитарными и внеэритроцитарными нарушениями. Наследственные гемолитические анемии имеют преимущественно внутриэритроцитарные нарушения, а приобретенные – дефект окружения эритроцитов.

Наследственные гемолитические анемии бывают трех типов: мембранопатии, ферментопатии, гемоглобинопатии.

4.7.1.1. Наследственные мембранопатии

Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара) наследуется аутосомно-доминантно. В основе патологии лежит дефицит белков цитоскелета эритроцитов (спектрина, анкерина), что приводит к нарушению структуры мембраны, проникновению в эритроцит избытка Na^+ и накоплению в нем воды, вследствие чего эритроциты приобретают шарообразную форму (сфероцитоз). Сфероцит, в отличие от дискоцита, ригидная клетка, не может изменять форму при прохождении через мельчайшие сосуды. Проходя через капилляры селезенки, они утрачивают часть мембраны и уменьшаются в размерах (образуются эритроциты диаметром меньше 6 мкм – микро-сфероциты), что способствует укорочению продолжительности их жизни. В окрашенных мазках у сфероцитов отсутствует центральное просветление из-за сферической формы. Содержание гемоглобина в сфероците больше, чем в эритроците-дискоците, поэтому каждый от-

дельный сфероцит является гиперхромным. Анемия носит гиперрегенераторный характер, является нормобластической и сочетается со спленомегалией и желтухой.

4.7.1.2. Наследственные энзимопатии

Причиной их развития является наследственная недостаточность гликолитических и негликолитических энзимов в эритроцитах.

Анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – наиболее частая из группы ферментопатий, характеризуется нарушением гексозомонофосфатного шунта и наследуется рецессивно сцепленно с X хромосомой.

В норме эритроциты обладают достаточной самозащитой от неблагоприятного воздействия окислителей, т.к. могут метаболизировать глюкозу через гексозомонофосфатный шунт, регенерировать восстановленный глутатион, защищающий сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окисления. При дефекте гексозомонофосфатного шунта необходимый уровень восстановленного глутатиона не может поддерживаться, в результате чего сульфгидрильные группы гемоглобина окисляются, а глобин переходит в нерастворимую форму, образуя внутриэритроцитарные тельца Гейнца. Характерно наличие дегмацитов в мазке периферической крови. Множественные «надкусы» оставляют от эритроцитов лишь фрагменты (шизоциты).

Существуют следующие средовые факторы, провоцирующие гемолиз, у лиц с частичным дефицитом Г-6-ФДГ:

- вирусная или бактериальная инфекция,
- лекарственные вещества – окислители (сульфаниламиды, противомаларийные препараты, нитрофураны),
- токсичные вещества (нафталин),
- метаболический ацидоз,
- употребление в пищу конских бобов (*Vicia favi*) (отмечается у больных со средиземноморским типом значительного дефицита Г-6-ФДГ даже в молодых эритроцитах). При этом развивается патологическое состояние, называемое *фавизмом*, с четырьмя основными симптомами: слабость, бледность, желтуха, гемоглобинурия.

Основным проявлением ферментопатии является острый гемолитический криз, который может развиваться уже через несколько часов после воздействия окислителя. В тяжелых случаях наступают гемоглобинурия и острая сосудистая недостаточность. Гемолиз купируется обычно спонтанно и специфического лечения не требует.

Анемия, обусловленная дефицитом пируваткиназы. Пируваткиназа катализирует один из важных путей цикла Эмбден-Мейергофа в эритроцитах. При его дефиците энергия для АТФ-азной активности иссякает и внутриклеточные градиенты снижаются, что приводит к деформации и ригидности мембраны эритроцитов, которые при этом фагоцитируются макрофагами.

4.8. Наследственные гемоглинопатии

Наследственные гемоглинопатии – это наследственно обусловленные изменения структуры или количества глобиновых цепей, приводящие к изменениям состава гемоглинобина.

В норме у взрослого человека содержится 3 вида гемоглинобина: Hb A (98 %), имеющий 2 α и 2 β цепи; Hb A₂ (2 %), имеющий 2 α и 2 δ цепи; Hb F (1 %), имеющий 2 α и 2 γ цепи.

Качественные гемоглинопатии характеризуются нарушением первичной структуры гемоглинобина вследствие аминокислотных перестановок в глобиновой цепи.

При *количественных гемоглинопатиях* нарушается четвертичная структура гемоглинобина из-за нарушения скорости синтеза α , β и других цепей.

Серповидноклеточная анемия (S-гемоглиноноз)

Одна из наиболее тяжелых форм наследственных гемолитических анемий. Обусловлена нарушением аминокислотной последовательности в четвертой β -цепи гемоглинобина: в 6 положении от аминоконца глутаминовая кислота заменена валином. В результате синтезируется патологический Hb S. Образованию серповидных эритроцитов способствует гипоксия, т.к. Hb S в восстановленной форме теряет растворимость, полимеризуется, образует паракристаллические агрегаты и выпадает в осадок, изменяя форму эритроцитов. У гомозигот серповидные клетки обнаруживаются и без гипоксии. Дрепаноцит приобретает ригидность, утрачивает способность к деформации и может закупорить капилляр. Обструкция кровотока приводит к ло-

кальной гипоксии, что способствует дальнейшему серпленнию эритроцитов.

Изменения в крови при серповидно-клеточной анемии:

- при гомозиготной форме типична выраженная анемия, гематокрит составляет 0,18-0,30 л/л;
- продолжительность жизни эритроцитов снижен до 10-15 дней;
- гаптоглобин в плазме либо отсутствует, либо его концентрация уменьшена, а концентрация свободного гемоглобина умеренно увеличена;
- в мазке крови определяются нормохромные и нормоцитарные эритроциты, эритроциты серповидной формы, а также мишеневидные клетки, единичные нормобласты;
- пробы на серповидность эритроцитов положительные (пробы с метабисульфитом или на растворимость гемоглобина);
- у гомозигот при электрофоретическом исследовании гемоглобина 2-20 % гемоглобина представлено Hb F, 2-4 % – Hb A₂, все же остальное количество – Hb S. Hb A полностью отсутствует.

Радикальная терапия не разработана, проводят консервативную поддерживающую терапию.

Гемоглобиноз С

Hb C имеет структурный дефект, состоящий в замене лизином глутаминовой кислоты в 6 положении от NH₂-конца в β-цепи. Hb C способен кристаллизоваться, поэтому эритроциты, содержащие его, становятся деформированными и легко разрушаются.

Талассемии

Этот термин объединяет целую группу наследственных гемолитических анемий, обусловленных количественными нарушениями синтеза одной (или более) белковых цепей гемоглобина. При этом снижается продукция гемоглобина, а эритроциты становятся микроцитарными и гипохромными. Кроме того, имеют место разрушение эритроидных клеток непосредственно в костном мозге (неэффективный эритропоэз) и сокращение продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов (гемолиз). В противовес этому могут срабатывать компенсаторные механизмы эритропоэза в виде гиперплазии костного мозга, образования экстрамедуллярных очагов гемопоэза в печени и селезенке. Выделяют несколько форм талассемии.

Альфа-талассемия

Проявления данного варианта талассемии определяется числом выпавших генов, кодирующих синтез α -цепи гемоглобина. Делеция одного из четырех генов не проявляется (немое носительство). Делеция двух генов может проявляться гомозиготной или гетерозиготной α -талассемией (в крови появляются микроцитарные и гипохромные эритроциты, но без выраженных признаков гемолиза и анемии, количество Hb A₂ уменьшено). Делеция трех генов вызывает развитие компенсированной гемолитической анемии с микроцитарными гипохромными эритроцитами, в том числе мишеневидными клетками. Делеция четырех генов проявляется развитием водянки плода, несовместимой с жизнью.

Бета-талассемия

Гены, детерминирующие синтез β -цепей глобина, наследуются по одному от каждого родителя, поэтому больные могут быть гетерозиготами (малая бета-талассемия) и гомозиготами (большая бета-талассемия, или анемия Кули), либо двойными гетерозиготами.

Малая бета-талассемия не имеет проявлений и не распознается в 8 % случаев. У 20 % больных обнаруживается спленомегалия и незначительная микроцитарная анемия с присутствием единичных мишеневидных эритроцитов и нормальным числом ретикулоцитов. Содержание Hb F повышено, а Hb A снижено.

Большая бета-талассемия (анемия Кули) – наиболее тяжелая форма наследственной гемолитической анемии. Клинические проявления после первых 4-6 мес жизни, т.е. тогда, когда происходит замена продукции γ -цепей глобина на продукцию β -цепей.

При бета-талассемии в крови отмечается:

- выраженная гипохромная микроцитарная анемия; свободные цепи глобина нестабильны, денатурируются и осаждаются на клеточной мембране эритроцитов, что вызывает резкое укорочение их жизни;
- анизоцитоз, множество мишеневидных клеток, а также капле- и сигарообразных эритроцитов, нормобластов (особенно после спленэктомии);
- повышение Hb F, отсутствие Hb A₁, содержание Hb A₂ может увеличиваться почти вдвое.

Лечение бета-талассемии преимущественно симптоматическое.

4.9. Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенные иммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии характеризуются образованием аутоантител против собственных неизмененных эритроцитов в результате срыва естественной иммунологической толерантности.

Аллоиммунные (изоиммунные) гемолитические анемии развиваются в результате переливания крови, несовместимой по группе или резус-фактору.

Трансиммунные гемолитические анемии развиваются вследствие проникновения антител от матери, страдающей аутоиммунной анемией, через плаценту в кровь плода, где они запускают реакцию по отношению к эритроцитам плода.

Гетероиммунные – гаптеновые гемолитические анемии, развиваются из-за модификации антигенов мембран эритроцитов под действием гаптеннов.

Приобретенные неиммунные гемолитические анемии

Они возникают по следующим причинам:

- *Механическое повреждение мембраны эритроцитов* при протезировании клапанов сердца, использовании аппаратов искусственного кровообращения, «маршевой» гемоглобинурии.
- *Дефицит витамина E*, сопровождающийся усилением перекисного окисления липидных компонентов мембран эритроцитов.
- *Гиперспленизм*, приводящий к усиленному разрушению эритроцитов макрофагами селезенки.
- *Внутрисосудистое разрушение эритроцитов под действием биологических агентов* (малярия, газовая гангрена, сыпной тиф, холера, гемолитический стафилакокк, змеиные и другие биологические яды).
- *Внутрисосудистое разрушение эритроцитов под действием химических агентов* (фенилгидразин, многие тяжелые металлы (свинец), ингаляции 100 % кислорода).
- *Осмотический гемолиз* возможен при введении больших количеств дистиллированной воды.
- *Гиперлиппротеинемии* способствуют адсорбции липопротеинов на поверхности эритроцита и снижают его деформируемость.

- *Пароксизмальная ночная гемоглобинурия* – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризуется повышенной чувствительностью эритроцитов к гемолитическому действию сывороточного комплемента («комплемент-чувствительные эритроциты»). Гемоглобинурия, наблюдающаяся во время сна, сопровождается хронической гемолитической анемией. Болезнь поражает людей в возрасте 30-40 лет и не зависит от пола, расы или географии.
- *Тромбоз и расстройства функции микрососудов*: при диссеминированном внутрисосудистом свертывании отложения фибрина в просвете микрососудов повышают трение эритроцитов о сосудистую стенку, что служит фактором гемолиза и анемии (микроангиопатическая анемия).

4.10. Железодефицитные анемии

4.10.1. Баланс железа в организме

Одним из обязательных условий эффективности эритропоэза в организме является поддержание суточного баланса железа, который устанавливается на уровне 1,5-2,0 мг, что способствует сохранению общего пула железа, составляющего около 4,5 г. Так как в желудочно-кишечном тракте всасывается только 5-10 % от поступившего пищевого железа, то для поддержания равновесия (1,5-2,0 мг) в суточном рационе его должно быть не менее 15-20 мг. Место всасывания железа – двенадцатиперстная кишка и начальная часть тощей кишки. Количество железа, ассимилируемое пищеварительным трактом, предопределяется не только его содержанием в пище, но также зависит от формы железа (ионное, диссоциированное, коллоидное) и от сопутствующих ему компонентов – стимулирующие всасывание органические кислоты или тормозящие усвоение танины. Установлено, что из продуктов растительного происхождения ассимилируется не более 5 % поступившего железа, а из животной пищи до 20-22 %. Лучше всего всасывается железо в виде гема, т.к. он проникает в клетки слизистой без предварительного расщепления в просвете пищеварительного тракта. Всасывание ионного железа идет в закисном виде (Fe^{2+}), а оксидное железо (Fe^{3+}) сначала должно восстановиться

(под действием соляной кислоты желудочного сока). В кислой среде Fe^{2+} образует соединения с аскорбиновой кислотой, фруктозой, аминокислотами (хелаты), что способствует растворимости железа и облегчает всасывание. Миоглобин и гемоглобин пищи всасываются хорошо. Всасывание железа в слизистой оболочке кишечника является энергозатратным процессом, в реализации которого принимают участие специфические переносчики. Железо поступает в плазму в закисной форме, быстро окисляется и связывается с β -глобулином трансферрином.

75 % всосавшегося железа используется для синтеза гемоглобина, 5-15 % – в других процессах (миоглобин, ферменты), а 10-20 % – депонируется (ферритин).

Физиологические суточные траты железа с десквамированным эпителием кожи и слизистых, волосами, ногтями, калом, мочой, желчью, потом составляют около 1 мг. Дополнительно к этому женщины теряют железо с менструальной кровопотерей. Так как в 100 мл крови содержится 50 мг железа, то дополнительные потери железа в пересчете на одни сутки у женщин могут достигать от 0,5 мг (при 30 мл кровопотери) до 2 мг (при 120 мл кровопотери). В последнем случае суточные потери железа могут превышать максимально возможное его всасывание. Общие потери железа при беременности и лактации составляют 800-1000 мг.

Наиболее вероятными причинами развития недостаточности железа в организме являются:

- 1) *алиментарный дефицит железа*, который может развиваться у вегетарианцев, а также у детей первых 2-х лет жизни, находящихся на искусственном вскармливании неадаптированными детскими смесями;
- 2) *нарушение ассимиляции железа в желудочно-кишечном тракте* при резекции желудка и тонкой кишки, синдроме мальабсорбции;
- 3) *повышенная потребность организма в железе* в период усиленного роста и развития организма (1-й год жизни, препубертатный и пубертатный периоды, беременность, роды и лактация);
- 4) *избыточные потери железа*; основная причина – повышенная кровопотеря;
- 5) *врожденное железodefицитное состояние*: недоношенность, наличие железodefицитного состояния у матери.

В развитии железодефицита можно выделить 3 стадии:

Прелатентный дефицит железа характеризуется снижением общих запасов железа, что проявляется в уменьшении, вплоть до полного отсутствия, гемосидерина в макрофагах костного мозга, снижении числа или исчезновении сидеробластов, повышении всасывания железа в пищеварительном тракте. Однако в этот период еще не обнаруживаются клинические признаки и отсутствуют изменения в показателях сывороточного железа.

Период скрытого (латентного) дефицита железа характеризуется уменьшением его содержания в депо и изменениями показателей сывороточного железа и других констант, свидетельствующих о его недостаточности: снижается содержание ферритина и коэффициента насыщения трансферрина, повышается уровень протопорфиринов в эритроцитах.

Собственно железодефицитная анемия представляет состояние, при котором наряду с вышеперечисленными признаками наблюдаются гематологические, биохимические и клинические симптомы анемии.

Для железодефицитных анемий наиболее характерны следующие изменения *гематологических показателей*:

- резкое уменьшение количества гемоглобина (ниже 120 г/л) при нормальном или незначительно сниженном числе эритроцитов – *анемия*;
- снижение цветового показателя и МСН (до 15-21 пг) – *анемия гипохромная*;
- уменьшение размера и объема эритроцитов (МСV – 55,7-70 фл) – *анемия микроцитарная*;
- *анизоцитоз* резко выражен (+++);
- *анемия норморегенераторная*, но может отмечаться некоторое увеличение содержания ретикулоцитов (до 2-3 %);
- *уменьшение гематокритного числа* (до 0,19-0,31 л/л);
- тип кроветворения нормобластический – *анемия нормобластическая*;
- лейкопения (иногда), тромбоциты в норме.

В костном мозге отмечается нормобластическая гиперплазия с преобладанием полихроматофилов или оксифильных нормобластов с уменьшением объема цитоплазмы, уменьшается процентное содер-

жание сидеробластов.

Изменение биохимических констант сыворотки крови при железодефицитных анемиях:

- резко снижено содержание железа в сыворотке крови (норма 10,7-21,5 мкМ/л);
- коэффициент насыщения железом трансферрина ниже 25 мг% (норма 30-35 %);
- общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) растёт – более 60 мкМ/л (в норме колеблется от 30 до 85 мкМ/л);
- уменьшение сывороточного ферритина (норма – 40-60 мкг/л).

Клинические проявления железодефицитных анемий

Циркуляторно-гипоксический синдром включает головные боли, головокружение, шум в ушах, мушки перед глазами, обморочные состояния, слабость, учащенное сердцебиение, боли в сердце, одышка при незначительной физической нагрузке; тяжелая и длительная анемия приводит к развитию анемической миокардиодистрофии и гиперкинетической деятельности сердца.

Сидеропенический синдром: атрофические проявления со стороны покровных тканей: койлонихии (истонченные, исчерченные, ломкие ногти), выпадение волос, сухость и шелушение кожи, глоссит и ангулярный стоматит, хейлит (заеды в углах рта), нарушение глотания, эзофагит, *рiса chlorotica* – извращение вкуса (желание есть мел, землю, побелку. Признаки дефицита синтеза миоглобина: мышечная слабость, недержание сфинктеров.

Лечение. Диета и терапия препаратами железа являются оптимальным и эффективным способом лечения железодефицитной анемии.

Наряду с недостатком железа встречается нарушение его использования костным мозгом. При этом развиваются так называемые ***сидероахрестические или железорезфрактерные анемии***. Они могут быть обусловлены дефектом ферментных систем синтеза гемоглобина в связи с:

- наследственным дефектом / дефицитом ферментов синтеза гема;
- токсическим угнетением ферментов синтеза гема (свинцовая интоксикация);
- нарушением каталитической активности ферментов на почве витаминной недостаточностью (витамин В₆).

При этом формируется гипохромная анемия на фоне перенасыщения тканей организма железом, сочетающаяся с очень высоким содержанием железа в сыворотке крови и, соответственно, снижением железосвязывающей способности последней.

4.11. Мегалобластические анемии

Мегалобластические анемии – это группа анемий, основу которых составляют нарушения синтеза нуклеиновых кислот в клетках и, как следствие, нарушения пролиферации последних.

Причинами мегалобластических анемий являются:

1. Алиментарный дефицит витамина В₁₂ (цианкобаламина).
2. Алиментарный дефицит витамина В₉ (фолиевой кислоты).
3. Комбинированный дефицит витаминов В₁₂ и В₉.
4. Наследственные нарушения синтеза пиримидинов (оротовая ацидурия).
5. Наследственные нарушения синтеза ДНК.
6. Действия токсинов и лекарств: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат); антагонисты синтеза пуринов (6-меркаптопурин); антагонисты синтеза пиримидинов (цитозин-арабинозид); фенитоин; закись азота.
7. Эритролейкемия.

Витамины В₁₂ и В₉ относятся к пластическим факторам эритропоэза, без поступления которых извне невозможно эффективное кроветворение, т.к. они являются кофакторами разнообразных биохимических реакций организма, играют роль в образовании тимидина и уридина, в синтезе метионина и других реакциях. Существенное влияние этих факторов на синтез ДНК и РНК определяет их значение, как для пролиферации, так и для созревания клеток.

4.11.1. В₁₂ – дефицитная анемия

В организме витамин В₁₂ участвует в двух основных процессах. *Во-первых*, его кофермент метилкобаламин необходим для обеспечения нормального эритробластического кроветворения. При его дефиците нарушается образование тетрагидрофолиевой кислоты из тимидинмонофосфата, а в итоге нарушается синтез ДНК и появляются признаки мегалобластического кроветворения. *Во-вторых*, другой его

кофермент аденозилкобаламин необходим для нормального обмена жирных кислот в нервной ткани. Одним из промежуточных продуктов распада жирных кислот является токсическая метилмалоновая кислота. Аденозилкобаламин участвует в образовании янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты. При дефиците витамина В₁₂ в организме накапливается токсичная метилмалоновая кислота с поражением нервной системы по типу демиелинизирующего процесса.

Причины и механизмы дефицита витамина В₁₂

Алиментарный дефицит витамина. Количество витамина В₁₂ в организме взрослого здорового человека составляет 2-5 мг (основное депо – печень). Ежедневная потребность в витамине В₁₂ составляет 1-5 мкг. Витамин В₁₂ содержится в продуктах животного происхождения (мясе, яйцах, сыре и молоке, в печени и др.). Поскольку в желудочно-кишечном тракте всасывается около 20 % количества витамина, содержащегося в пище, то для возмещения физиологической потери необходимо поступление не менее 25 мкг ежедневно, что вполне реально при сбалансированном питании, включающем животную пищу. Полное истощение запасов витамина при отсутствии его поступления может наступить лишь через 1 000 дней, в клинической практике описаны случаи, когда этот срок удлинялся до 3-6-12 лет. Поэтому среди причин развития недостаточности витамина алиментарный дефицит не играет значительной роли.

Нарушение всасывания витамина в пищеварительном тракте может быть обусловлено дефицитом внутреннего фактора Кастла, необходимого для всасывания; как следствие таких нарушений развивается пернициозная (злокачественная) анемия Аддисона-Бирмера.

Врожденная пернициозная анемия – крайне редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявляется изолированным отсутствием внутреннего фактора без недостаточности соляной кислоты или пепсина. Пассивно приобретенные запасы В₁₂ исчерпываются к 3 годам жизни ребенка. Пернициозная анемия у взрослых развивается при атрофических гастритах, аутоиммунных процессах, опухолях желудка, после субтотальной и тотальной резекции желудка.

Всасывание витамина В₁₂ в тонкой кишке нарушается при регионарном илеите, целиакии, тропическом спру, опухолях, туберкулезе,

дефектах развития кишечника; наследственных и приобретенных заболеваний печени и поджелудочной железы. Селективная мальабсорбция витамина B_{12} может быть генетически детерминированной (наследственная селективная ювенильная мегалобластическая анемия) или индуцированной.

Ряд лекарственных препаратов (ПАСК, антибиотики), алкоголь и другие химические соединения блокируют энзиматические механизмы всасывания и трансцеллюлярного транспорта витаминов (в том числе, витамина B_{12}).

В кишечнике могут сложиться условия для *повышенного потребления витамина B_{12}* . Так, конкурентное поглощение большого количества витамина B_{12} в кишечнике происходит при глистных инвазиях (широкий лентец, *Diphyllobotrium latum*). При развитии синдрома «слепой петли» или множественного дивертикулеза тонкого кишечника витамин B_{12} избыточно поглощается кишечной микробной флорой.

Повышенные потребности в витамине B_{12} развиваются у беременных.

Патогенез нарушений в организме при гиповитаминозе B_{12}

Нарушается синтез синтез пуриновых и пиримидиновых оснований и образование дезоксирибонуклеозидов. Вследствие этого замедляются процессы деления и созревания клеток (удлинена S-фаза), что приводит к избыточной гемоглобинизации и увеличению размеров клеток: макро- и мегалоцитоз. Таким образом, формируется мегалобластический тип кроветворения. Мегалобласты больше по величине, чем нормальные эритробласты, имеют крупное ядро и широкую цитоплазму, поэтому при выраженной гемоглобинизации цитоплазмы ядро сохраняет незрелый вид. Ядро удаляется из клетки путем фрагментации (кариорексис) часто с образованием телец Хауэлла-Жолли и колец Кабо (Кебота).

Также усиливается внутрикостномозговое разрушение эритроидных клеток (доля неэффективного эритропоэза увеличивается до 50 % (в норме оно составляет 20 %)). Продукция эритроцитов уменьшается примерно в 3 раза.

Продолжительность жизни циркулирующих в крови макроцитов укорачивается в 3-4 раза в результате ускоренной элиминации и разрушения. В связи с этим может несколько повышаться уровень не-

прямого билирубина в крови.

Гематологическими проявлениями гиповитаминоза В₁₂ являются:

- *эритроцитопения,*
- *анемия,*
- *анемия гиперхромная* (увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН выше 38 пг и МСНС),
- *анемия гипорегенераторная* (количество ретикулоцитов, как правило, снижено); при лечении анемии препаратами витамина В₁₂ развивается так называемый *ретикулоцитарный криз* – 10-20-кратное повышение количество ретикулоцитов в анализе крови на 5-7 день от начала терапии; в последующем в крови отмечается восстановление до нормы всех показателей общего анализа крови;
- *анемия мегалобластическая* (обнаруживается по появлению и увеличению в крови мегалобластов);
- *анемия макроцитарная* (увеличение среднего объема эритроцитов (МСV более 98 фл) и размера эритроцитов (более 9 мкм);
- *развитие выраженного анизоцитоза и пойкилоцитоза:* отмечается макро-овалоцитоз эритроцитов, во многих из них обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебо), в эритроцитах выявляется базофильная зернистость цитоплазмы;
- *тромбоцитопения и лейкопения,* формирование которых также связано с нарушением образования ДНК. Характерно наличие гигантских тромбоцитов и нейтрофилов, с гиперсегментированным ядром (8-10 сегментов).

Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению пролиферации эпителия пищеварительного тракта: в ротовой полости это проявляется в виде *десквамативного глоссита Хантера* (Гунтера) – сглаженность или полное отсутствие нитевидных сосочков языка, что придает ему малиновый цвет и полированный вид и сопровождается дискомфортом, жжением, пощипыванием во время приема кислой, острой, грубой пищи, болезненностью).

Желудочная секреция у большинства больных с дефицитом витамина В₁₂ резко снижена, что проявляется косвенными признаками ахилии: склонность к поносам, непереносимость молока, отрыжка тухлым. Из других диспептических проявлений характерны потеря

аппетита, тошнота и понос. Нарушения пролиферации эпителия слизистых оболочек может проявиться также в патологии мочеполовых путей.

В клинической картине гиповитаминоза В₁₂ выявляют следующие синдромы.

Циркуляторно-гипоксический синдром, обусловленный снижением кислородной емкости крови и развитием гемической и тканевой гипоксии, состоит в развитии утомляемости, слабости, сердцебиения, одышки.

Синдром желудочно-кишечных нарушений, состоящий в развитии эзофагитов, гастритов, энтеритов.

Фуникулярный миелоз характеризуется появлением парестезий и нарушения чувствительности (ощущение холода, онемения в конечностях, ощущение «ватных ног», ползания мурашек). Нередко наблюдаются признаки выраженной мышечной слабости, могут развиваться мышечные атрофии. Нижние конечности симметрично поражаются в первую очередь. При прогрессировании процесса нарушается поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на область живота и проксимальные части тела. Руки поражаются редко и степень поражения всегда значительно меньшая, чем ног. При глубоком поражении нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушаются вкусовые ощущения, функции тазовых органов, возникают тяжелые трофические расстройства. Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, галлюцинации как слуховые, так и зрительные. У некоторых больных описаны эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей. Развитие неврологических проявлений связано с блокированием превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, нарушением метаболизма пропионовой кислоты и влиянием на образование липидов и липопротеинов. Все это в совокупности ведет к повреждению нервной ткани и развитию периферической невропатии, демиелинизации задних и боковых рогов спинного мозга.

Лечение. Основным методом лечения является парентеральное применение витамина В₁₂.

45.11.2. Фолиеводефицитная анемия

Фолиевая кислота вместе с витамином В₁₂ принимает участие в синтезе ДНК и делении дифференцирующихся клеток костного мозга.

Причины дефицита фолатов (витамина В₉):

- *недостаток в пище* – наиболее частая причина; депо фолиевой кислоты у человека составляет 5-20 мг и рассчитаны на 4 недели. Суточная потребность в витамине составляет 100-200 мкг и удовлетворяется при полноценном питании. Она содержится в значительном количестве в овощах и фруктах, но более 50 % ее разрушается при кулинарной обработке. Необходимо иметь в пище зеленые овощи, не обработанные кипячением и варкой;
- у новорожденных причиной дефицита фолатов может быть *вскармливание козьим молоком*, содержащим малое количество фолиевой кислоты;
- *алкоголизм*, когда нарушается метаболизм витамина В₉;
- *повышенная потребность* в данном витамине отмечается у беременных, новорожденных, развивается при атрофических гастритах, наследственных дефектах добавочных клеток, аутоиммунных процессах, опухолях желудка, после субтотальной и тотальной резекции желудка, у пациентов с циррозами);
- *нарушение всасывания В₉ в кишечнике*, особенно при массивной резекции тонкой кишки, при тропическом спру, целиакии, амилоидозе, склеродерме кишечника, наследственной или индуцированной лекарствами мальабсорбция фолатов);
- *дефицит тиамина и ферментов*, ответственных за метаболизм фолатов;
- *длительный прием противосудорожных препаратов, противозачаточных средств, некоторых туберкулостатиков (антагонисты фолатов – метотрексат, фенобарбитураты, этиловый спирт)*, которые конкурируют за энзимы, необходимые для восстановления моноглутаматов до их метаболически активных форм.

Гематологические проявления и клиническая картина в целом схожи с таковыми при В₁₂ дефицитной анемии, но нет неврологиче-

ских нарушений, а глоссит наблюдается крайне редко. Отличительными признаками являются уменьшение содержания фолатов в сыворотке, нормальный уровень В₁₂ и повышение секреции формимино-глутаминовой кислоты в моче.

Лечение – прием фолиевой кислоты в дозе 5-15 мг в сутки.

В₁₂-ахрестические (ахрезия – неиспользование) **анемии** связаны с нарушением утилизации костным мозгом витамина В₁₂. Картина крови не отличается от дефицитных анемий, а подходы к терапии различные. Если в случае дефицита витамина В₁₂ и других витаминов показано назначение их в терапевтических дозах, то при ахрестических анемиях они противопоказаны.

4.12. Гипо- и апластические анемии

Являются составной частью гетерогенной группы заболеваний, основным признаком которых является угнетение костномозгового кроветворения, чаще всего всех трех линий кроветворения: эритро-, лейко- и мегакариопоэза.

4.12.1. Классификация гипо- и апластических анемий

По происхождению гипо- и апластические анемии делятся на:

I. Наследственные гипо- и апластические анемии:

а) Наследственные гипо- и апластические анемии с тотальным поражением гемопоэза:

- наследственная гипопластическая анемия с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони);
- наследственная семейная гипопластическая анемия с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена-Дамешека).

б) Наследственная парциальная гипопластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Даймонда-Блекфена).

II. Приобретенные гипо- и апластические анемии:

а) С общим поражением гемопоэза (которые по течению могут быть): 1) острая, 2) подострая, 3) хроническая.

б) С избирательным поражением эритропоэза – парциальная; чистая приобретенная красноклеточная гипопластическая анемия.

По тяжести гипо- и апластические анемии делятся на:

- нетяжелые;
- тяжелые (гранулоцитопения в пределах $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$);
- свертяжные (гранулоцитопения менее $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$).

По числу нейтрофилов в крови различают формы:

- очень тяжелая (количество нейтрофилов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$);
- умеренно тяжелая (количество нейтрофилов варьирует в пределах $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Наследственные гипо- и апластические анемии – редкие заболевания, возникающие вследствие генетического дефекта развития стволовых клеток или их микроокружения.

Приобретенные гипо- и апластические анемии могут возникать под действием экзогенных и эндогенных факторов, угнетающих пролиферативную активность кроветворной ткани. Эти факторы могут обладать облигатным или факультативным миелотоксическим эффектом.

К факторам с облигатным действием относятся ионизирующее излучение, неорганические химические вещества (соли тяжелых металлов, соединения мышьяка, висмута, пары ртути), органические вещества (бензол и его производные, в частности анилин и другие красители), противоопухолевые препараты цитостатического действия, эстрогены, как эндогенные миелотоксические факторы.

К факультативным миелотоксическим факторам относятся соединения золота, некоторые антибактериальные препараты (стрептомицин, левомицетин, сульфаниламиды), производные салициловой кислоты, противосудорожные, антитиреоидные, антигистаминные и противомаларийные средства.

В 50-75 % случаев гипо- и апластических анемий причина их возникновения остается невыясненной – это идиопатические анемии.

Общим для всех вариантов заболевания является уменьшение количества кроветворной ткани в костном мозге с его жировой трансформацией. Это обусловлено потерей способности незрелых клеток костного мозга к пролиферации и торможением дифференциации.

Предполагается, что это связано с поражением стволовых или частично детерминированных стволовых клеток, проявляющееся в нарушениях метаболизма и изменения функционального состояния мембран клеток при воздействии миелотоксических факторов. Что касается иммунного механизма развития гипоплазии костного мозга, то с определенной долей достоверности он доказан только для некоторых случаев красноклеточной аплазии (парциальной формы гипопластической анемии), при которых имеет место образование аутоантител к ядрам эритробластов или к эритропоэтину. Предполагается, что определенную роль в развитии гипоплазии играет повреждение клеток стромы костного мозга, создающих микроокружение стволовых клеток и участвующих в регуляции и обеспечении процессов пролиферации и дифференцировки.

Гипопластические состояния, как правило, имеют прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз – летальность достигает 50-75 %.

Гематологические признаки гипо- и апластических анемий:

- значительное уменьшение числа эритроцитов в крови – *эритроцитопения*;
- резко выраженное снижение концентрации гемоглобина (иногда до 20-30 г/л) – *анемия*;
- изменения величины цветового показателя – *анемия чаще нормохромная*;
- средний размер (объем) эритроцитов повышен – *анемия чаще макроцитарная*, реже нормоцитарная;
- содержание ретикулоцитов снижено – *анемия гипо- или арегенераторная*;
- тип кроветворения нормобластический – *анемия нормобластическая*;
- СОЭ чаще повышена, что объясняется эритроцитопенией и изменением белкового спектра плазмы.
- при эритроидной аплазии количество лейкоцитов и тромбоцитов не изменяется;
- лейкопения (как правило, гранулоцитопения) и тромбоцитопения характерны для тотальноклеточной, трехростковой аплазии.

В костном мозге отмечается редукция миелоидной ткани.

Клинические проявления гипо- и апластических анемий

Циркуляторно-гипоксический синдром: повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек.

Геморрагический синдром вследствие угнетения мегакариопоэза: появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных синяков и петехий

Инфекционные осложнения на фоне агранулоцитоза.

5. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АНЕМИЙ

Выделяют этиотропный, патогенетический (заместительный, стимулирующий, тормозной, корригирующий) и симптоматический принципы лечения различных видов анемий.

Лечение постгеморрагических анемий:

- выявление и устранение причин, вызывающих кровопотерю;
- восстановление количества, состава и качества циркулирующей крови (переливание цельной крови, эритроцитарной массы, раствора белков плазмы, плазмозамещающих жидкостей и др.);
- применение препаратов, стимулирующих гемопоэз (эритропоэз);
- использование методов и средств, повышающих резистентность и адаптацию организма к гипоксии и действию патогенных факторов;
- нормализация функциональной активности сердца, сосудов, лёгких, печени, почек и других органов.

Лечение приобретённых гемолитических анемий:

- выявление, снижение и исключение патогенных факторов, способствующих развитию внутрисосудистого гемолиза, в частности устранение дефицита аскорбиновой кислоты, рибофлавина, глутатиона и ФАВ;
- использование методов и средств, повышающих адаптацию и резистентность организма к гипоксии и действию токсических агентов;

- устранение сдвигов КОС крови и тканей;
- ослабление гемосидероза (отложения железа в тканях);
- спленэктомия (в целях уменьшения секвестрации и разрушения эритроцитов в селезёнке).

Лечение наследственных гемолитических анемий:

- ограничение передачи генетической аномалии по наследству, хотя эффективной этиотропной терапии данных видов анемии нет;
- ослабление или прекращение контакта организма с лекарственными и химическими веществами, обуславливающими развитие гемолиза (особенно при выявлении недостатка Г-6-ФДГ в эритроцитах);
- симптоматическая терапия (трансфузия эритроцитарной массы, компенсация гемической гипоксии, спленэктомия, стимуляция эритропоэза, повышение резистентности и адаптированности организма).

Лечение железодефицитных анемий:

- выявление и устранение причин, вызывающих нарушение гомеостаза железа в организме;
- восстановление содержания гемоглобина (введение препаратов железа);
- восстановление активности клеточного метаболизма в организме, главным образом в кроветворной ткани (введение препаратов, содержащих двухвалентное железо с сульфатом, лактатом, фумаратом, сукцинатом и др.);
- использование методов и средств, повышающих адаптацию и резистентность организма.

Лечение В₁₂-дефицитных и фолиеводефицитных анемий:

- выявление и устранение причин, вызывающих нарушение поступления, всасывания, метаболизма и утилизации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты;
- мясо-молочное питание;
- парентеральное введение цианокобаламина и фолиевой кислоты или их метаболитов (гидрокобаламина и др.), обеспечиваю-

- щих образование внутреннего фактора Касла, его взаимодействие с витамином В₁₂ и всасывание данного комплекса в кровь;
- нормализация деятельности печени и костного мозга.

Лечение гипопластических и апластических анемий:

- выявление, ослабление и, если возможно, устранение причины, вызывающей анемию;
- заместительная терапия (переливание крови, эритроцитарной, лейкоцитарной и тромбоцитарной массы);
- стимуляция кроветворения (эритро-, лейко- и тромбопоэза): введение эритропоэтинов, лейко- и тромбопоэтинов, интерлейкинов, цианокобаламина, фолиевой кислоты, анаболических гормонов, аскорбиновой кислоты, рутозида, витаминов группы В, поливитаминов, препаратов кальция, меди, цинка, кобальта, селена;
- пересадка костного мозга (миелотрансплантация);
- использование методов и средств, повышающих резистентность и адаптированность организма.

Терапией выбора является трансплантация костного мозга от гистосовместимого донора или современная иммуносупрессивная терапия на фоне заместительной терапии компонентами крови (эритроцитная масса, тромбоцитная масса), антибактериальной, противогрибковой терапии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие механизмы определяют различные количественные и качественные расстройства системы красной крови?
2. Назовите и охарактеризуйте основные качественные изменения эритроцитов при патологии.
3. Каких видов бывают пойкилоциты?
4. Дайте определения понятиям «эритроцитозы», «эритропении», «анемии».
5. Назовите виды эритроцитозов и кратко их охарактеризуйте.
6. Каково значение эритроцитозов?
7. Дайте классификацию анемий.
8. Каковы основные гематологические и клинические проявления анемий?

9. Назовите основные компенсаторно-приспособительные реакции организма при анемиях.
10. Назовите и охарактеризуйте основные стадии острой постгеморрагической анемии.
11. Чем хроническая постгеморрагическая анемия отличается от острой?
12. Назовите виды, причины и механизмы развития приобретенных (экзоэритроцитарных) гемолитических анемий.
13. Назовите виды, причины, механизмы развития и проявления наследственных (эндоэритроцитарных) гемолитических анемий.
14. Назовите основные виды дизэритропоэтических анемий.
15. Каковы этиология, патогенез и клинические проявления железодефицитных анемий?
16. Каковы этиология, патогенез и клинические проявления В₁₂- и фолиеводефицитных анемий?
17. Каковы этиология, патогенез и клинические проявления гипопластических анемий?
18. Каковы основные принципы терапии анемий?
19. Назовите особенности лечения постгеморрагических, гемолитических, дефицитных и гипопластических анемий.

ЛЕКЦИЯ 18

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Лейкоциты (leukos – белый, cytos – клетка) выполняют множественные функции в организме, главная из которых – функция защиты организма от вредных и чужеродных агентов. В зависимости от функции выделяют две группы лейкоцитов: фагоциты и иммуноциты. К фагоцитам относятся гранулоциты и моноциты-макрофаги. К иммуноцитам – лимфоциты и плазматические клетки. Макрофаги и плазматические клетки не циркулируют в крови. В зависимости от строения выделяют гранулоциты и агранулоциты. Гранулоциты в соответствии с окраской цитоплазматических гранул делятся на нейтрофильные, эозинофильные и базофильные. К агранулоцитам относятся моноциты и лимфоциты.

1. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Лейкограмма – совокупность количественных и качественных показателей, характеризующих состояние лейкопоза, а также физиологические и патологические реактивные изменения содержания лейкоцитов в периферической крови. Лейкограмма позволяет оценить не только изменения общего количества, но и соотношения различных видов лейкоцитов.

При некоторых физиологических и целом ряде патологических состояний общее количество лейкоцитов может увеличиваться (лейкоцитоз) или уменьшаться (лейкопения). Кроме того, возможно изменение относительного и абсолютного содержания отдельных видов лейкоцитов, появление регенеративных, патологических или дегенеративных форм лейкоцитов.

Общее количество лейкоцитов – абсолютное содержание лейкоцитов в 1 л крови ($4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$). Имеются возрастные различия этого показателя: у новорожденных общее количество лейкоцитов составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ крови, в возрасте от 2-х недель до 2-х лет – $8 \times 10^9/\text{л}$, к 15 годам устанавливается взрослая норма. Содержание лейкоцитов в крови изменяется в течение суток, увеличиваясь к вечеру, вне связи с приемом пищи. Прием пищи, физический и эмоцио-

нальный стресс, приступ пароксизмальной тахикардии, боль повышают данный показатель. Учитывая вышеизложенное, забор крови для исследования желательнее производить утром, до еды.

Лейкоцитарная формула представляет собой процентное соотношение различных видов (пять видов) лейкоцитов, циркулирующих в крови. Соотношение отдельных видов лейкоцитов меняется с возрастом. У новорожденных в крови преобладают нейтрофилы (до 60 % от всех лейкоцитов), затем, до 2-х лет, начинают преобладать лимфоциты, а к 15 годам устанавливается норма, характерная для взрослых лиц (табл.1).

Поскольку процентные соотношения в лейкоцитарной формуле являются показателями относительными, то в целях их объективизации необходимо рассчитывать абсолютное содержание отдельных форм лейкоцитов. Для этого общее количество лейкоцитов в 1 л крови принимается за 100 % и, исходя из него, вычисляются абсолютные количества каждого вида клеток белой крови.

Таблица 1

Лейкоцитарная формула

Лейкоциты	б	э	нейтрофилы				л	м
			м	ю	п/я	с/я		
$4-9 \times 10^9 / \text{л}$	0-1%	1-6%	-	-	1-5%	47-72%	19-37%	3-11%
$\times 10^9 / \text{л}$	0-0,065	0,02-0,03	-	-	0,02-0,03	2,0-5,5	1,2-3,0	0,09-0,6

Изменение процентного содержания клеток не всегда отражает изменение их абсолютного количества. Так, абсолютная нейтропения может сочетаться с относительной нейтрофилией. Например, общее число лейкоцитов составляет $1,0 \times 10^9 / \text{л}$, что является абсолютной лейкопенией. При этом содержание нейтрофилов – 80 %, что больше нормы (это относительная нейтрофилия). Абсолютное содержание нейтрофилов составит $0,8 \times 10^9 / \text{л}$, что более, чем в два раза меньше нижней границы нормального их количества. Таким образом, абсолютное количество не увеличилось, а уменьшилось, поэтому увеличение процентного содержания нейтрофилов имеет относительный характер, а нейтрофилия называется относительной.

При характеристике формулы нейтрофилов определяют соотношение зрелых и молодых форм. В норме нейтрофилы в крови пред-

ставлены зрелыми сегментоядерными (47-72 %) и незрелыми палочкоядерными (1-5 %) формами. Допускается присутствие метамиелоцитов (юных) до 0,5 %. В патологии в крови могут обнаруживаться и более молодые нейтрофилы.

Повышение количества палочкоядерных, метамиелоцитов и появление миелоцитов, промиелоцитов и даже миелобластов обозначается как *ядерный сдвиг нейтрофилов влево*.

Ядерный сдвиг влево может быть регенераторным и дегенеративным. Регенераторные сдвиги, как правило, развиваются на фоне лейкоцитоза и свидетельствуют об истинном раздражении белого ростка костного мозга и усиленной пролиферации и гиперплазии миелоидного ростка в костном мозге. Он бывает нескольких степеней.

Гипорегенераторный сдвиг характеризуется увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов до 6 % на фоне умеренного лейкоцитоза (до $10-11 \times 10^9/\text{л}$).

Регенераторный сдвиг влево характеризуется увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов и появлением метамиелоцитов на фоне выраженного лейкоцитоза ($13-18 \times 10^9/\text{л}$).

Гиперрегенераторный сдвиг характеризуется значительным увеличением уровня палочкоядерных нейтрофилов, наличием в периферической крови большого числа метамиелоцитов, а также появлением миелоцитов на фоне значительного лейкоцитоза ($20-25 \times 10^9/\text{л}$ и более).

Дегенеративный сдвиг влево характеризуется увеличением числа незрелых форм гранулоцитов в крови на фоне нормального или сниженного абсолютного количества лейкоцитов, а также появлением признаков дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра. По Шиллингу «дегенеративный сдвиг является выражением первичной или быстро наступающей после начального раздражения функциональной недостаточности нейтрофильного лейкопоэза». Дегенеративный сдвиг является выражением гистологической дегенерации, угнетения костного мозга, незрелого, мало продуцирующего, бедного клетками костного мозга. Наблюдается при тяжелом течении гнойно-воспалительных заболеваний и эндогенных интоксикациях и указывает на угнетение функциональной активности костного мозга.

Регенераторно-дегенеративный сдвиг характеризуется появлением в крови юных и палочкоядерных лейкоцитов с признаками ин-

токсикации.

Сдвиг формулы нейтрофилов вправо характеризуется увеличением количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов, часто сочетается с увеличением числа их гиперсегментированных форм. Может являться вариантом нормы, и, как правило, говорит о хорошей защитной реакции костномозгового кроветворения на инфекцию или воспалительный процесс и о благоприятном течении заболевания.

Изменения лейкоцитарной формулы можно оценить количественно с помощью *индекса ядерного сдвига* (ИЯС): отношение процентного содержания суммы всех молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) к зрелым формам.

$$\frac{\text{мбл} + \text{промиц} + \text{миц} + \text{метамиц} + \text{пя} (\%)}{\text{ся} (\%)} = \text{ИЯС}$$

ИЯС в норме составляет 0,05-0,08. Увеличение показателя свидетельствует о сдвиге влево, снижение – о сдвиге вправо.

2. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

2.1. Этиология и патогенез нарушений системы белой крови

Причинами нарушения системы лейкоцитов могут быть факторы экзогенной и эндогенной природы.

По характеру кинетической энергии они бывают: 1) физическими (ионизирующее излучение, токи сверхвысокой частоты, ультрафиолетовые лучи), 2) химическими (токсические вещества, лекарства), 3) биологическими (вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты), 4) социальными (алиментарный дефицит).

Повреждения в системе лейкоцитов могут касаться различных уровней ее организации.

К эндогенным патогенным факторам, вызывающим расстройства различных звеньев системы белой крови относятся: продукты распада лейкоцитов и различных тканей, эндотоксины, недоокисленные метаболиты белков, липидов, углеводов и их комплексных соединений, свободные радикалы, перекиси, различные ФАВ.

Так, патогенные факторы могут нарушать регуляторные механизмы системы лейкоцитов, а также вызывать прямое повреждение кроветворной ткани или лейкоцитов как в периферической крови, так и в тканях (особенно, лимфоциты).

Расстройства механизмов регуляции системы лейкоцитов включают:

- нарушение образования и активности лейкопоэтинов и их регуляторов;
- дефицит колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-5);
- активизация колониингибирующих факторов;
- нарушение наследственных структур, регулирующих систему лейкоцитов;
- нарушения нейро-эндокринно-иммунной системы (в том числе, симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, костного мозга, лимфоидных органов, гипоталамуса, гипофиза, эпифиза);
- дефицит витаминов С, В₁, В₆, В₉, В₁₂;
- нарушения обмена железа, кобальта, меди, цинка;
- нарушения энергетического обмена;
- расстройства пластического обмена (полное алиментарное голодание, белково-калорийная недостаточность).

2.2. Классификация нарушений системы белой крови

Патология системы белой крови (ПСБК) может быть следующих видов:

- первичная (при непосредственном повреждении того или иного звена этой системы) и вторичная (когда то или иное звено данной системы страдает вследствие первичных нарушений других физиологических систем: дыхания, кровообращения, пищеварения, выделения и др.);
- наследственная и приобретённая (внутриутробная или постнатальная);
- абсолютная и относительная (гемоконцентрационная и перераспределительная);
- регенеративная, дегенеративная и регенеративно-дегенеративная;

- органическая и функциональная;
- обратимая и необратимая;
- количественная и качественная;
- острая и хроническая;
- равномерная (за счет всех видов лейкоцитов) и неравномерная (за счет отдельных лейкоцитов);
- фагоцитов (макро- и микрофагов) и лимфоцитов (О-, Т-, В-форм).

2.3. Типовые изменения в системе лейкоцитов

К ним относятся изменения:

- 1) абсолютного количества лейкоцитов в единице объема крови;
- 2) соотношения различных видов лейкоцитов в крови;
- 3) биологических свойств лейкоцитов.

2.4. Изменения количества лейкоцитов в крови

Лейкоцитозы – увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови выше физиологической возрастной нормы (для взрослых более 9×10^9 /л) или выше индивидуальной нормы.

Лейкопении – уменьшение количества лейкоцитов в единице объема крови ниже возрастной нормы (менее 4×10^9 /л) или ниже индивидуальной нормы.

Лейкоцитозы и лейкопении практически всегда являются симптомами болезней, а не самостоятельными заболеваниями. Поэтому излечение от основного заболевания приводит к нормализации картины крови. Исключение составляют идиопатические лейкопении, когда уменьшение числа лейкоцитов является основным звеном патогенеза.

2.5. Лейкоцитозы

По биологическому значению лейкоцитозы разделяются на физиологические и патологические.

Физиологические лейкоцитозы бывают функциональными и защитно-приспособительными и направлены на повышение противо-

опухолевой и противоинфекционной устойчивости. К физиологическим относится лейкоцитоз новорожденных и детей первых лет жизни, после физической нагрузки (миогенный, «лейкоцитоз молотобойцев»), после еды (пищеварительный), предменструальный, у беременных.

Патологический лейкоцитоз сопровождается различными видами патологии, в том числе, различные заболевания (воспалительные, инфекционные, токсигенные, постгеморрагические, при новообразованиях, лейкемические).

2.5.1. Механизмы развития лейкоцитозов

К ним относятся следующие:

- стимуляция лейкопоза в костном мозге (реактивный лейкоцитоз);
- массивный выход лейкоцитов в кровь из костномозгового депо;
- перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле из пристеночного пула в циркулирующий;
- гемоконцентрация.

Стимуляция лейкопоза может быть обеспечена нервными и гуморальными влияниями. Повышение активности симпатического отдела автономной нервной системы и адренергических структур усиливает образование и действие цАМФ, что сопровождается развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Активация парасимпатического отдела автономной нервной системы и холинергических структур сопровождается усилением образования и действия цГМФ с увеличением количества лимфоцитов и моноцитов.

Стимуляторами лейкопоза являются СТГ, АКТГ, глюко- и минералокортикоиды, ТТГ и тиреоидные гормоны, эстрогены, простагландины E₁, E₂, специфические лейкопозитины и колониестимулирующие факторы. Кроме избытка стимуляторов, стимуляция лейкопоза может быть связана с дефицитом ингибиторов лейкопоза.

Зрелые гранулоциты не сразу покидают костный мозг, формируя так называемое костномозговое депо лейкоцитов, которое рассчитано на пять-шесть дней. Следовательно, при одномоментной его мобилизации развивается лейкоцитоз. Это наблюдается при тяжелых травмах, ожогах, тяжелой физической работе и других состояниях.

«Перераспределительный» лейкоцитоз не является истинным.

Известно, что в крови нейтрофилы распределены на два пула: циркулирующий (нейтрофилы, движущиеся по оси сосуда); пристеночный или маргинальный (нейтрофилы в положении краевого стояния). Соотношение между пулами по количеству клеток примерно 1 : 1. Перемещение пристеночного пула в циркулирующий сопровождается перераспределительным лейкоцитозом, который наблюдается на начальных этапах развития воспаления, при физических упражнениях, а также при гиперпродукции глюкокортикоидов и катехоламинов при разных видах стресса.

Гемоконцентрационные лейкоцитозы развиваются из-за сгущения крови при гипогидратации организма, когда объём плазмы уменьшается, что приводит к относительному увеличению количества лейкоцитов.

Лейкоцитоз характеризуется или равномерным увеличением числа всех форм лейкоцитов, или отдельных их видов. В зависимости от того, за счет каких лейкоцитов увеличивается их абсолютное содержание, различают нейтрофильный, эозинофильный, базофильный, лимфоцитарный и моноцитарный лейкоцитозы.

Характер лейкоцитоза определяется его причиной. Так, например, эозинофилы обладают детоксицирующей функцией и способностью к фагоцитозу комплексов АГ+АТ, поэтому при аллергических, паразитарных, глистных заболеваниях развивается эозинофильный лейкоцитоз. Гноеродная флора является причиной нейтрофильного лейкоцитоза. Асептическое воспаление при инфарктах, инсультах, опухолях также сопровождается активацией миелопоэза с развитием нейтрофилии. Стимуляция лимфопоэза и лимфоцитарный лейкоцитоз характерны для вирусных (коклюш, вирусный гепатит) и бактериальных инфекций (туберкулез, бруцеллез, сепсис, сифилис и др.). Моноцитарный лейкоцитоз сопровождает такие инфекции как инфекционный мононуклеоз, краснуха, бруцеллез, малярия.

Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия, нейтрофилез) – *увеличение абсолютного количества нейтрофилов в крови больше $6,0 \times 10^9$ /л.*

Механизмы развития нейтрофилии

1. Усиление миелопоэза при гнойных инфекциях, вызванных преимущественно грамположительной флорой и асептических повреждениях тканей (ожоги, васкулиты, опухоли с распадом, инфарк-

ты, кровоизлияния, кровотечения, гемолиз и др.) (грамотрицательная флора может формировать нейтропению).

2. Массивный выход нейтрофилов из депо при воспалении, гемодиализе.

3. Перераспределение нейтрофилов из циркулирующего в маргинальный пул при физическом и эмоциональном напряжении, после приема пищи.

4. Снижение потребления (использования нейтрофилов тканями), когда они не могут покинуть кровеносное русло (синдромы недостаточной адгезии лейкоцитов).

Различают физиологическую и патологическую нейтрофилию.

Физиологическая нейтрофилия характерна для здорового человека и отмечается при овуляции, беременности, физической нагрузке, стрессе, у новорожденных, под действием высокой температуры окружающей среды или солнечного излучения. К физиологическим также относят идиопатическую или наследственную нейтрофилию.

Патологическая нейтрофилия ассоциирована с патологическими процессами и заболеваниями. Нейтрофилия сопровождает развитие острого инфекционного и асептического воспаления любой этиологии и обострение хронического воспаления (сепсис, абсцедирующая пневмония, плеврит, перикардит, артрит, миозит, миокардит, васкулит, перитонит, аппендицит, холецистит, панкреатит, инфаркт миокарда, инсульт, обширные ожоги, трофические язвы, гангрена, панкреонекроз и многие другие). Кроме того, нейтрофильный лейкоцитоз сопровождает уремию, диабетические кетоацидоз, кому, токсемию, связанную с беременностью, желтухой и алкогольным циррозом печени, а также отравления ядом змей и насекомых, тяжелыми металлами, лекарствами (кортикостероиды, гистамин, гепарин, дигиталис, фенацетин). Также нейтрофилия развивается при гемолизе, злокачественных новообразованиях и лейкозах.

Базофильный лейкоцитоз (базофилия) – увеличение числа базофилов в крови выше нормы ($0,02-0,08 \times 10^9/\text{л}$). Встречается редко при миелопролиферативных заболеваниях (хронический миелолейкоз, миелофиброз с миелоидной метаплазией, истинная полицитемия); аллергических и аутоиммунных болезнях; при некоторых инфекциях (ветряная оспа, грипп, туберкулез); микседеме; лимфогранулематозе.

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) – увеличение количества эозинофилов в периферической крови (более $0,4 \times 10^9/\text{л}$).

Он сопровождается следующие формы патологии:

- аллергические заболевания (бронхиальная астма, крапивница, поллиноз, отек Квинке, сывороточная болезнь, лекарственная болезнь), т.к. эозинофилы способны фагоцитировать комплексы АГ+АТ и выделяют гистаминазу, разрушающую гистамин;
- паразитарные инвазии (аскаридоз, трихинеллез, описторхоз, эхинококкоз, лямблиоз, дифиллоботриоз, малярия и др.), т.к. эозинофилы обладают детоксицирующей способностью;
- коллагенозы и системные васкулиты (ревматоидный артрит, узелковый периартериит, системная красная волчанка, склеродермия и др.);
- заболевания кожи (дерматит, экзема, пузырьчатка, кожный лишай и др.);
- неспецифический язвенный колит;
- болезни крови (лимфогранулематоз, эритремия, хронический миелолейкоз);
- эозинофильный инфильтрат легкого.

Лимфоцитарный лейкоцитоз (лимфоцитоз) – повышение количества лейкоцитов в единице объема крови за счет увеличения содержания лимфоцитов (более $3,0 \times 10^9/\text{л}$).

Лимфоцитоз является нормой у детей до 1 года, он также характерен для многих заболеваний. В частности, он встречается при многих острых вирусных инфекциях (инфекционный мононуклеоз, эпидемический паротит, острый инфекционный лимфоцитоз, корь, коревая краснуха, коклюш, скарлатина, ветряная оспа, цитомегаловирусная инфекция, острый вирусный гепатит, туберкулез, лепра, токсоплазмоз и другие инфекции, вызываемые внутриклеточно паразитирующими бактериями, сопровождаются развитием лимфоцитоза). Лимфопролиферативные болезни (лимфомы и лимфолейкозы) сопровождаются значительным лимфоцитозом.

Моноцитарный лейкоцитоз (моноцитоз) – повышение количества лейкоцитов в единице объема крови за счет увеличения содержания моноцитов (более $0,8 \times 10^9/\text{л}$). Он встречается при:

- длительно протекающих гнойно-воспалительных заболеваниях;

- гранулематозных заболеваниях (туберкулез, бруцеллез, саркоидоз, неспецифический язвенный колит и др.);
- инфекциях (инфекционный мононуклеоз, подострый септический эндокардит, вирусные, грибковые, риккетсиозные и протозойные инфекции);
- болезнях крови: острый моноцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь, лимфогранулематоз, апластическая анемия.

.6. Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные реакции (ЛР) возникают в результате временной обратимой гиперплазии белого ростка кроветворной ткани, возникающей в ответ на *некоторые тяжёлые формы патологии* (например, инфекция, интоксикация, септицемия, сепсис, туберкулёз, ожоги, рак желудка, азотемия и др.). Чаще развивается нейтрофильная и моноцитарная лейкемоидная реакция. Может возникать и эозинофильная лейкемоидная реакция, особенно при гельминтозах (чаще стронгилоидозах) и аллергических заболеваниях.

По картине крови лейкемоидные реакции напоминают опухолевое заболевание системы крови (лейкоз), но не является таковым. Он кардинально отличается от лейкоза по этиологии, по патогенезу, по клиническому течению и по исходу. Обычно, при ликвидации причинного фактора (микробов, токсических веществ, ядов) лейкемоидная реакция исчезает.

Лейкемоидные реакции бычно бывают следующими:

- *миелоидного типа* (по картине крови сходны с хроническим миелолейкозом, но отличаются от последнего, *во-первых*, меньшим ядерным сдвигом влево, *во-вторых*, более частой токсической зернистостью нейтрофилов, *в-третьих*, нормальным (а не увеличенным, как при лейкозе) содержанием тромбоцитов и базофилов в крови; *в-четвёртых*, степенью лейкоцитоза (он чаще колеблется в пределах $15-50 \times 10^9/\text{л}$), тогда как при лейкозе возможен лейкемический, алейкемический и даже лейкопенический уровень лейкоцитов; *в-пятых*, отсутствием характерного для острого миелолейкоза лейкемического провала (характеристику которого см. ниже); *в-шестых*, не вызываються действиями канцерогенов; *в-седьмых*, наличием нормального, а не опухоле-

вого типа кроветворения; *в-восьмых*, наличием очаговой, а не генерализованной гиперплазии гемопоэтических клеток. Основные отличия лейкомоидных реакций миелоидного типа от миелолейкоза представлены в таблице.

- *лимфатического* (лимфоидного) *типа*: характеризуется значительным увеличением в крови количества зрелых и особенно молодых лимфоцитов;
- *моноцитарно-лимфатического* (моноцитарно-лимфоидного) *типа*: развивается при инфекционном мононуклеозе (болезни Филатова), а также других сочетанных реакций моноцитарного, лимфоидного и гранулоцитарного кроветворных ростков.

В течение лейкомоидных реакций выделяют три фазы: выраженная лейкомоидная реакция, спад лейкомоидной реакции, нормализация количества лейкоцитов в крови (с различными следовыми реакциями).

2.7. Биологическое значение лейкоцитозов

Лейкоцитозы в большинстве случаев играют положительную биологическую роль в организме. Увеличение числа лейкоцитов обеспечивает высокий уровень специфической и неспецифической резистентности. Исключением являются лейкоцитозы при лейкозах. Они играют отрицательную биологическую роль.

2.8. Лейкопении

По происхождению лейкопении могут быть первичными (наследственными) и вторичными (приобретенными). Причины развития лейкопений бывают экзогенными и эндогенными, инфекционными и неинфекционными.

Первичные лейкопении генетически детерминированы и, как правило, наследуются аутосомно-рецессивно. К ним относятся постоянная наследственная нейтропения, периодические наследственные нейтропении, наследственная моноцитопения.

Вторичные лейкопении приобретаются в онтогенезе и развиваются под действием разных патогенных факторов.

2.8.1. Механизмы развития лейкопений

Ингибирование лейкопоэза под влиянием ионизирующего излучения, химических факторов (бензол, тетраэтилсвинец, инсектициды, антибиотики, цитостатики, сульфаниламиды, транквилизаторы, нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики, противоэпилептические средства, симпатолитики, аденоблокаторы, холиномиметики, активаторы гистаминовых рецепторов, антитиреоидные препараты, барбитураты, антидепрессанты, использование в пищу злаков, пораженных плесневыми грибами), биологических факторов (вирусные инфекции: гепатиты, ВИЧ-инфекция, грипп, ветряная оспа, корь, краснуха, хронические истощающие невирусные инфекции).

Нарушение выхода лейкоцитов из костного мозга в кровь возможно вследствие снижения их двигательной активности (синдром «ленивых нейтрофилов»).

Разрушение лейкоцитов в сосудистом русле и селезенке с развитием лейкопений происходит под действием антилейкоцитарных антител или при секвестрации лейкоцитов в увеличенной селезенке, что приводит к развитию лейкопений (под действием антилейкоцитарных антител или при секвестрации лейкоцитов в увеличенной селезенке с последующим их разрушением).

Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле из циркулирующего в пристеночный пул ведет к транзиторной относительной лейкопении, т.к. количество лейкоцитов в абсолютном выражении не меняется, а происходит лишь перераспределение их в кровотоке. Перераспределительные лейкопении развиваются при разных видах шока (особенно при анафилактическом), после тяжелой мышечной работы, при ваготонии и проведении гемодиализа.

Лейкопении вследствие *повышенной потери / потребления лейкоцитов* организмом встречаются при плазмо- и лимфорагии, массивных разможжениях мягких тканей, обширных ожогах, распространенных гнойных процессах.

Относительная лейкопения возникает при гемодилюции, развивающейся при переливании плазмы и плазмозаменителей, переходе жидкости из тканей в сосудистое русло при сжатии отеков.

2.8.2. Биологическое значение лейкопений

Лейкопении имеют отрицательное значение для организма, т.к. угнетается фагоцитоз, снижается иммунный ответ, угнетается противоинфекционная и противоопухолевая резистентность.

В зависимости от того, за счет каких лейкоцитов произошло снижение общего их количества выделяют несколько видов лейкопений: нейтропению, лимфоцитопению, моноцитопению, эозинопению. Так как количество базофилов в периферической крови в норме составляет 0,5-1 %, то говорить о базофилопении не представляется возможным.

Нейтропения характеризуется снижением числа нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у взрослых.

Механизмы развития нейтропений следующие:

- 1) снижение миелопоэза в костном мозге;
- 2) задержка выхода нейтрофилов из костного мозга;
- 3) повышенное разрушение нейтрофилов в циркуляции и / или тканях;
- 4) перераспределение нейтрофилов из циркулирующего в маргинальный пул (псевдонейтропения);
- 5) гемодилуция.

Торможение миелопоэза в костном мозге возникает в результате:

- 1) генетических дефектов клеток-предшественниц миелопоэза, приводящих к нарушению их пролиферации и дифференцировки;
- 2) расстройств механизмов регуляции лейкопоэза, обусловленных дефицитом тиреоидных гормонов, снижения уровня лейкопоэтинов или уменьшения чувствительности к ним миелоидных клеток;
- 3) дефицита пластических факторов лейкопоэза (белка, витаминов В₁₂, В₉, В₁, железа, меди и др.);
- 4) уменьшения объема лейкопоэтической ткани из-за вытеснения ее опухолью, метастазирующей в костный мозг.
- 5) иммунного ингибирования стволовых клеток или клеток-предшественниц миелопоэза антителами или цитотоксическими лимфоцитами;
- 6) действия миелотоксических факторов, к которым относятся:
 - ионизирующая радиация;

- химические вещества – бензол, толуол, мышьяк, цитостатики, анальгетики, противосудорожные, антитиреоидные препараты и др.);
- бактериальные токсины (брюшной тиф, паратиф, бруцеллез), вирусы (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, инфекционный гепатит, СПИД), риккетсии (сыпной тиф);

7) истощения миелопоэза при длительной и тяжелой инфекции (нейтропения истощения).

Задержка зрелых нейтрофилов из костного мозга в кровь

Она может возникать по следующим причинам:

- 1) наследственные дефекты сократительных белков, нарушающие двигательную активность нейтрофилов;
- 2) снижение адгезивной способности лейкоцитов вследствие дефекта клеточных мембран, что делает нейтрофил неспособным к хемотаксису;
- 3) дефицит энергии в клетках.

Ограниченная подвижность гранулоцитов и нарушение их выхода из костного мозга в кровь являются ведущими механизмами в патогенезе синдрома «синдрома ленивых лейкоцитов».

Усиленное разрушение нейтрофилов в крови и тканях

Оно может быть обусловлено следующими причинами:

- морфологической или функциональной неполноценностью лейкоцитов, сокращающей продолжительность их жизни;
- продукцией антилейкоцитарных антител (аутоиммунные, гаптеновые, изоиммунные нейтропении);
- разрушением нейтрофилов токсическими факторами инфекционного происхождения (токсины возбудителей газовой гангрены, брюшного тифа, бруцеллеза, туляремии, микобактерий туберкулеза, риккетсии, вирусы гепатита, кори, краснухи, ветряной оспы, ВИЧ-инфекции);
- накоплением в крови токсических метаболитов (например, при кетоацидозе, при холемии);
- спленомегалией и гиперспленизмом;
- повышенной деструкцией нейтрофилов при обширных гнойных инфекциях.

Перераспределительная нейтропения не является истинной, имеет временный характер и развивается при перемещении лейкоцитов в сосудистом русле из циркулирующего пула в пристеночный. Ее развитие характерно для экстремальных состояний, тяжелой мышечной работы, некоторых инфекций (малярия).

Эозинопения – уменьшение содержания эозинофилов (менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$); **анэозинофилия** – отсутствие эозинофилов в крови. Выявляется при острых инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваниях, септических состояниях, а также при стрессе, гиперкортицизме, апластических анемиях и B_{12} -дефицитной анемии.

Агранулоцитоз – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся лейкопенией и значительным уменьшением, иногда вплоть до полного исчезновения, гранулоцитов из периферической крови (количество нейтрофилов меньше $0,75 \times 10^9/\text{л}$).

Агранулоцитоз, в отличие от лейкопений, всегда имеет органическое происхождение и отрицательное биологическое значение.

В этиологии агранулоцитоза важное место занимают инфекции (брюшной тиф, милиарный туберкулёз, малярия, сифилис и др.), интоксикации (бензолом, некачественными пищевыми продуктами), лекарственные препараты (метамизол натрия, фенилбутазон, хлорамфеникол, аминосалициловая кислота, сульфаниламиды, хинин, препараты золота, висмута и др.), ионизирующая радиация и т.д.

По механизму развития агранулоцитоз бывает *иммунным* и *миелотоксическим*.

Иммунный агранулоцитоз связан с образованием аутоантител к циркулирующим гранулоцитам и последующим их разрушением. В крови при этом обнаруживается изолированная гранулоцитопения на фоне относительного лимфоцитоза; эритроцитарный и мегакариоцитарный ростки не повреждаются.

Миелотоксический агранулоцитоз развивается в результате нарушения деления клеток-предшественниц миелопоэза в костном мозге, вызванного миелотоксическими факторами (ионизирующая радиация, инфекционные агенты, химиопрепараты, токсические вещества). Так как клетка-предшественница миелопоэза является родоначальницей не только гранулоцитов, но также эритроцитов, моноцитов и тромбоцитов, то ее повреждение приводит к уменьшению числа

гранулоцитов, моноцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Это естественно приводит к анемии, тромбоцитопении, абсолютным гранулоцитопениям и моноцитопениям на фоне относительного лимфоцитоза.

В патогенезе этого синдрома лежат системные повреждения миелоидного ростка костного мозга.

Картина крови отличается прогрессирующим снижением количества нейтрофилов на фоне длительного сохранения нормального (либо незначительно пониженного, либо даже повышенного) содержания эозинофилов.

Гистоморфологические изменения в организме при агранулоцитозе:

- снижение созревания нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге;
- появление и усиление некротических изменений во внутренних органах (например, язвы и некрозы миндалин, слизистых оболочек ротовой полости, глотки, кишечника, лёгких и др.);
- снижение воспалительных реакций;
- отсутствие защитного нейтрофильного барьера.

Клиническая картина агранулоцитоза отличается большим разнообразием, что зависит от преимущественной локализации патологического процесса. Обычно у больных выявляют прогрессирующую общую слабость, ареактивность, снижение иммунитета, а также резистентности организма к действию различных патогенных, в том числе инфекционных, факторов.

Развиваются и нарастают различные инфекции и интоксикации.

Отмечается выраженное снижение устойчивости к гноеродной флоре, что приводит к развитию язвенно-некротической ангины, стоматитов, гингивитов, тяжелой пневмонии, сепсису и т.д. При сопутствующей тромбоцитопении может развиваться кровоточивость, а анемия будет сопровождаться развитием симптомов гипоксии.

В ответ на действия различных повреждающих факторов формируется вялое хроническое воспаление и замедление заживления повреждённых тканей. Нарастают дистрофические и опухолевые процессы.

Лимфоцитопения – уменьшение числа лимфоцитов ниже возрастной нормы в единице объема крови.

Относительная лимфоцитопения наблюдается чаще всего на фоне абсолютной нейтрофилии, поэтому, как правило, самостоятель-

ного диагностического и прогностического значения не имеет.

Абсолютная лимфоцитопения ($<1 \times 10^9/\text{л}$) возникает при:

- нарушении созревания лимфоцитов (иммунодефициты, химиотерапия злокачественных новообразований, лучевая болезнь, хронические интоксикации);
- ускоренном разрушении лимфоцитов вследствие дефекта мембраны (синдром Вискотта-Олдрича) или СПИДа;
- перераспределении лимфоцитов в русле (при хирургических операциях);
- гиперкортицизме;
- хроническом стрессе.

Моноцитопения – снижение количества моноцитов в периферической крови (менее $0,4 \times 10^9/\text{л}$). Нередко развивается при тяжелом течении инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний (сепсис, гипертоксические формы инфекционных процессов), что связано с ускоренной миграцией моноцитов из сосудистого русла в ткани, в зону воспаления; коллагенозах, лучевой болезни. По мере угнетения воспалительного процесса (в период выздоровления) замедляется миграция моноцитов из крови в ткани, что вызывает нормализацию их количества в крови.

2.9. Изменения морфологических показателей лейкоцитов

Изменения структуры лейкоцитов могут быть наследственными и приобретенными. К ним относятся изменения размеров (уменьшение, увеличение, то есть, анизоцитоз), формы (пойкилоцитоз) лейкоцитов, нарушения структуры и окрашиваемости ядра, цитоплазмы и органелл лейкоцитов.

Пельгера (K. Pelger) **аномалия лейкоцитов** – наследственная аномалия ядра нейтрофилов, проявляющаяся уменьшением числа сегментов (гипосегментация, ядро в форме гимнастической гири). Функция клеток при этом не страдает.

Лейколиз – разрушение лейкоцитов. Продукты распада лейкоцитов выявляются в мазках крови. Они обнаруживаются при лучевой болезни, тяжелых инфекциях (брюшном и сыпном тифе, орнитозах) и лимфолейкозе. При лимфолейкозе клетки лейколиза представлены теньями Боткина-Гумпрехта.

Токсическая зернистость нейтрофилов проявляется наличием в цитоплазме этих клеток базофильной сеточки с переходами к образованию крупных комочков. Данный вид патологии характерен для тяжелых инфекционных и токсических поражений (крупозная пневмония, скарлатина, сепсис, перитонит, флегмона, гангрена). Он выявляется также при распаде опухолевой ткани под влиянием лучевой терапии.

Кариорексис – распад ядра на отдельные части, не связанные между собой, плотные, округлой формы.

Хроматинолиз – утрата хроматином нормальной структуры, он растворяется, окраска ядра становится более светлой, контуры его сохраняются.

Кариолиз – растворение лишь части ядра с сохранением его нормальной структуры; в местах растворения ядро не окрашено, контуры его размытые.

Фрагментоз – отделение от ядра фрагментов (частиц), которые могут быть связаны с ядром тонкими нитями базихроматина.

Пикноз – уплотнение базихроматина ядра, которое становится темным, бесструктурным, вследствие этого клетка уменьшается в размере.

Тельца Деле – овальные или вытянутые, крупные, синеватые глыбки, содержащиеся в единичных количествах в нейтрофиле; предположительно являются фрагментами шероховатого эндоплазматического ретикулума и РНК.

Тельца Ауэра – пурпурно-красные образования в выемке ядра в виде палочек или веретен (наблюдаются при миелобластном и мономиелобластном лейкозах), расположенные в области centrosомы в выемке ядра;

Кольцеобразные ядра – ядра лейкоцитов, имеющие форму кольца (наблюдаются при тяжелом алкоголизме).

Вакуолизация цитоплазмы – образование различного количества вакуолей в цитоплазме лейкоцитов. Иногда наблюдается почти тотальная вакуолизация всех лейкоцитов: «дырявые», «простреленные» лейкоциты. Возникает в результате растворения капелек жира в жироперерожденной клетке (жировая дистрофия) при фиксации спиртом. Наблюдается при тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, абсцесс, острая дистрофия печени, крупозная пневмония) и лейкозах.

Гиперсегментация нейтрофилов характеризуется наличием бо-

лее 6 сегментов в ядре. Может отмечаться у здоровых людей как наследственная конституциональная особенность. В патологии характерна для дефицита витаминов В₁₂ и В₉.

Зерна Амато – небольшие округлые, овальные или типа запятой образования бледно-голубого цвета с красными или красно-фиолетовыми зернами. Встречаются при скарлатине и других инфекциях.

2.10.Нарушение функции лейкоцитов

Наследственные нарушения адгезии лейкоцитов характеризуются неспособностью нейтрофилов выйти из кровеносного русла в очаг инфекции. Развиваются в двух вариантах:

- 1) синдром недостаточной адгезии лейкоцитов типа 1 (LAD-1) связан с нарушением синтеза интегринов, поэтому адгезия лейкоцитов к эндотелию, хемотаксис, фагоцитоз, адгезия Т-лимфоцитов к антиген-представляющим клеткам, В-лимфоцитам и клеткам-мишеням становятся невозможными;
- 2) синдром недостаточной адгезии лейкоцитов типа 2 (LAD-2) проявляется отсутствием лиганд для взаимодействия с Е- и Р-селектинами на эндотелии и сопровождается нарушением миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Нарушения хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов могут быть обусловлены недостатком активных компонентов комплемента (С3а, С5а). Отмечается при синдроме «ленивых лейкоцитов».

Фагоцитоз может *завершенным* и *незавершенным*.

При *завершенном* (нормальном) фагоцитозе объект фагоцитоза переваривается с помощью ферментов лизосом.

Незавершенным называется фагоцитоз, при котором фагоциты неспособны к внутриклеточному уничтожению объекта фагоцитоза. При этом фагоциты могут накапливать микроорганизмы, что приводит к хроническим инфекциям и образованию гранул (хронический грануломатоз).

Хроническая гранулематозная болезнь – гетерогенная группа нарушений окислительного метаболизма фагоцитов. Наиболее частая причина – нарушение в НАДФН-оксидазе, приводящее к снижению образования перекиси водорода лейкоцитами.

Синдром Чедиака-Штайбринка-Хигаси (синдром Чедиака-Хигаси) – характеризуется нарушением развития лейкоцитов и снижением их пероксидазной активности. В цитоплазме всех клеток крови, за исключением мегакариоцитов, присутствуют большие аномальные гранулы (слившиеся лизосомы, окрашивающиеся по Романовскому в зеленовато-серый цвет). При этом отмечается нарушение хемотаксиса лейкоцитов, замедление слияния лизосом с фагосомами и склонность людей к инфекциям.

2.11. Принципы терапии основных нарушений системы белой крови

В лечении разнообразных расстройств жизненно важной системы белой крови выделяют этиотропный, патогенетический (заместительный, стимулирующий, тормозной, корригирующий) и симптоматический принципы лечения.

Те или иные лечебные мероприятия (способы, средства, курс лечения и др.) зависят от вида, стадии развития, особенностей этиологии, патогенеза и выраженности клинических проявлений того или иного вида патологии системы белой крови. Функциональные сдвиги уровня лейкоцитов в крови лечения не требуют.

В лечении лейкопений органического происхождения используют следующие методы и средства:

- средства, стимулирующие лейкопоэз (активизирующие как пролиферацию, так и созревание прежде всего нейтрофилов): препараты нуклеиновой кислоты, интерлейкинов и др.;
- переливание крови и / или лейкоцитарной массы;
- оперативные вмешательства (спленэктомия, пересадка костного мозга и др.);
- пути и средства, ослабляющие или предупреждающие действие патогенных факторов, неблагоприятных условий, а также повышающие защитно-компенсаторно-приспособительные реакции, в целом улучшающие течение основного и сопутствующих заболеваний и ускоряющие выздоровление больного.

Лечение лейкоцитозов органического происхождения и лейкоэмидных реакций определяется быстротой и эффективностью терапии той или иной тяжёлой патологии, вызвавшей эти сдвиги белой крови. Для этого используют различные способы и средства как медикамен-

тозной, так и немедикаментозной терапии. Они должны быть направлены, прежде всего, на ослабление или предупреждение действия причинных факторов и неблагоприятных условий, устранение патогенетических механизмов, повышение резистентности и адаптации организма и его системы крови и т.д.

В лечении агранулоцитоза основной акцент ставят на устранение действия этиологических факторов (необходимо отменить препараты, способные вызвать угнетение лейкопоэза). При этом целесообразно проводить гемотерапию, гемостимуляцию (интерлейкин-3, лейкопоэтин, натрия нуклеинат), назначать глюкокортикоиды, антибиотики (при возникновении вторичной инфекции), общеукрепляющие и повышающие адаптивные возможности организма средства (фитоадаптогены, поливитамины, микроэлементы, полноценное сбалансированное разнообразное питание и т.д.).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие изменения возникают в организме при патологии системы белой крови?
2. Чем патология системы белой крови принципиально отличается от патологии системы красной крови?
3. Дайте классификацию патологии системы белой крови.
4. Каковы этиология и патогенез нарушений системы белой крови?
5. Назовите и охарактеризуйте основные виды качественных нарушений лейкоцитов крови.
6. Чем проявляются дегенеративные, регенеративные и регенеративно-дегенеративные изменения лейкоцитов?
7. Назовите и охарактеризуйте основные виды ядерных сдвигов лейкоцитов.
8. Дайте классификацию изменений количества лейкоцитов в крови.
9. Перечислите и охарактеризуйте основные виды лейкоцитозов и лейкопений.
10. Каково биологическое значение лейкоцитозов и лейкопений?
11. Дайте определение и характеристику термину «агранулоцитоз».
12. Дайте определение и характеристику термину «лейкемоидные реакции».

13. Каковы основные принципы терапии заболеваний и синдромов системы белой крови?
14. Каковы особенности лечения лейкопений, агранулоцитоза, лейкоцитозов и лейкомоидных реакций?

ЛЕКЦИЯ 19

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластозы – *опухолевые заболевания кроветворной и лимфатической ткани*. Выделяют системные гемобластозы – лейкозы и регионарные – лимфомы (лимфосаркомы, миеломная болезнь, и лимфогранулематоз).

Лейкозы – формы гемобластозов с диффузным поражением костного мозга, происходящие из стволовых кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга.

Лимфомы – регионарные внекостномозговые опухоли формы, характеризующиеся первоначальным внекостномозговым опухолевым ростом. Следует отметить, что лейкозы и гематосаркомы могут трансформироваться друг в друга. Клетки лимфом могут проникать в костный мозг (лейкемизация лимфом).

При лейкозах первичный очаг опухолевого роста находится в костном мозге, в то время как при лимфомах он поражается вторично, в результате метастазирования. Источником опухолевого роста при гемобластозах являются предшественники отдельных ростков кроветворения (I, II, III, IV классы кроветворения).

1. ОБЩИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Проявляются развитием основных синдромов: геморрагического, анемического, интоксикационного, инфекционного (и даже септического), метаболического и метастатического.

Геморрагический синдром обусловлен угнетением мегакариоцитарного ростка костного мозга, приводящим к снижению количества и нарушению качества тромбоцитов. Проявляется развитием кровотечений из дёсен, слизистой оболочки носа и пищеварительного тракта, а также кровоизлияний в различные, в том числе, в жизненно важные органы.

Анемический синдром бывает вызван либо выраженной и длительной геморрагией, либо прогрессирующим угнетением эритроидного ростка костного мозга из-за его сдавления разрастающейся опухолевой кроветворной тканью. Проявляется развитием и прогресси-

рованием анемии, гемической гипоксии, а также компенсаторной активизацией деятельности сердца и лёгких.

Интоксикационный синдром обусловлен образованием и увеличением количества продуктов распада клеток организма, особенно бластных клеток, а также молекул средней массы, недоокисленных веществ и токсинов микроорганизмов.

Инфекционный (септический) синдром возникает вследствие угнетения защитных противомикробных механизмов (снижение эффективности клеточно-тканевых и кожно-слизистых барьеров, функциональной активности гистиоцитарных клеток, фагоцитарной активности макро- и микрофагов, количества и активности бактерицидных веществ, торможения клеточного и гуморального иммунитета, в том числе, снижение синтеза противомикробных антител и т.д.).

Метаболический синдром обусловлен накоплением недоокисленных продуктов различных видов обмена веществ в тканях, крови и лимфе из-за развития и прогрессирования геморрагии, анемии, инфицирования и интоксикации организма.

Метастатический синдром бывает вызван нарушением специфических и неспецифических функций различных тканей и органов в результате попадания и разрастания в них метастазов костномозгового или внекостномозгового происхождения (в виде лейкозных или гематосаркомных клеток).

2. ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

В развитии лейкозов большую роль играют канцерогенные (лейкозогенные) агенты, преканцерогены и коканцерогены химической, физической и биологической природы, вызывающие и ускоряющие мутации кроветворных клеток.

Роль ионизирующей радиации в развитии лейкозов доказана. Доказательством служит развитие многочисленных случаев лейкемии у людей, подвергшихся облучению (рентгенотерапия опухолей, ядерные взрывы, аварии на атомных электростанциях), а также результаты многочисленных экспериментов на животных.

Роль химических канцерогенов также установлена. Выявлена бóльшая частота лейкозов среди лиц, подвергшихся воздействию бензола, мышьяка, фенилбутазона, хлорамфеникола, цитостатиков, цефалоспоринов и др.

Вирусная теория развития лейкозов подтверждается экспериментальным материалом, полученным при изучении природы лейкозов у животных. Обнаружены и РНК-, и ДНК-содержащие лейкозогенные вирусы. Вирусы саркомы Рауса, вирусы лейкозов мышей, вирусы лейкозов птиц относятся к РНК-содержащим. К ДНК-содержащим вирусам относятся герпес-вирусы, вирусы папова группы, группы оспы и др. Обнаружены вирусы, вызывающие гемобластозы у человека. Установлено, что Т-лимфотропные вирусы HTLV-I и HTLV-II вызывают Т-клеточные лейкозы. Считается, что вирус Эпштейн-Барра, обнаруживаемый в лимфообластах и лимфатических узлах, провоцирует назофарингиальную карциному, лимфому Беркита и является одной из причин лимфогранулематоза.

Роль генетических нарушений в развитии гемобластозов постоянно изучается. В генетической основе развития острого лейкоза лежат изменения в структуре хромосом (хромосомные аберрации). При лейкозах выделяют специфические (первичные) и неспецифические хромосомные аберрации. К первичным принято относить транслокации, делеции, инверсии, амплификации участков хромосом, содержащих онкогены, гены клеточных рецепторов и гены ростовых факторов. перестройки в хромосомах ведут к созданию новых последовательностей ДНК и появлению новых свойств у клетки, из которой образуется специфический клон клеток. Первой их хромосомных мутаций была обнаружена так называемая Филадельфийская хромосома (22 хромосома, образующаяся в результате реципрокной транслокации между 22 и 9 хромосомами) в клетках пациентов с хроническим миелолейкозом. Обнаруживается высокий риск развития гемобластозов у пациентов с различными хромосомными синдромами (например, при синдроме Дауна риск заболевания лейкемией возрастает в 20 раз по сравнению с нормой). Вторичные хромосомные аберрации появляются в лейкемических клетках на стадии опухолевой прогрессии как следствие нестабильности их генетического материала.

3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ

Для лейкозов характерна «системность» поражения, обусловленная ранним метастазированием и диссеминацией опухолевых клеток в организме. Диссеминация лейкемических клеток относится к первичным механизмам патогенеза гемобластозов. Источником опу-

холевого роста в костном мозге при лейкозе являются клетки-родоначальницы (стволовые клетки), они легко покидают костный мозг, т.е. при лейкозах способность к метастазированию проявляется уже в начале развития опухоли, а не в конце.

Лейкозы имеют *клоновое происхождение*: лейкемические клетки представляют собой клон, т.е. потомство одной мутантной клетки. Все клетки клона несут признаки первоначально мутировавшей материнской клетки. Теория моноклонового происхождения лейкозов подтверждается обнаружением одинаковых хромосомных aberrаций, наличием однотипных поверхностных и цитоплазматических антигенов. во всех лейкозных клетках у пациента. Кроме того, при «секретирующих» гемобластозах осуществляется продукция иммуноглобулинов одного типа (моноклональные антитела).

Отличия лейкозной клеточной популяции от нормальной:

- присутствие в лейкозном клоне двух клеточных популяций: делящейся (пролиферирующей) и покоящейся (непролиферирующей);
- асинхронность процессов пролиферации (деление) и дифференцировки (созревание: преобладание): пролиферация явно преобладает;
- большая продолжительность жизни из-за утраты лимита клеточного деления, иммортализация (бессмертие) клона;
- удлинение времени клеточного или митотического цикла до 48-84 часов (почти вдвое) без расширения периода синтеза ДНК – S-фазы;

Важным признаком лейкозов является *угнетение нормального кроветворения*, в первую очередь, нормального гомолога (ростка, послужившего источником опухолевого роста). Происходит постепенное вытеснение нормального микроокружения кроветворной ткани за счет фиброза костного мозга. Лейкозные клетки вырабатывают факторы роста, действующие на лейкозные клетки сильнее, чем на нормальные, поэтому опухолевые клетки получают приоритет. Кроме того, опухолевые клетки более активно, чем нормальные, отвечают на факторы роста и колониестимулирующие сигналы и быстрее пролиферируют. Быстро пролиферирующая лейкозная популяция конкурирует за питание с нормальными клетками и постепенно механически вытесняет их.

По мере развития опухоли начинает проявляться нестабильность

генетического материала клеток опухоли, и в них возникают дополнительные мутации, в результате чего внутри опухоли образуются новые автономные клоны – опухоль приобретает поликлоновый характер и развивается опухолевая прогрессия лейкозов.

Опухолевая прогрессия лейкозов – комплекс качественных изменений в поведении и морфологии опухолевых клеток, возникающих вследствие повышенной изменчивости их генетического аппарата, приводящие к развитию поликлоновости и отбору наиболее автономных субклонов. Постепенно происходит замена дифференцированных клеток бластными (бластный криз) с измененным морфологическим обликом и ферментной специфичностью, в результате чего бласты становятся морфологически и цитохимически неидентифицируемыми. Появляются метастазы опухоли (лейкемиды) в коже, мозговых оболочках, почках, происходит метастазирование лимфом в костный мозг (лейкемизация). Опухолевые метастазы вне органов кроветворения свидетельствуют о появлении нового, адаптированного к данной ткани субклона. Метастазы независимы от материнской опухоли, автономны и часто имеют разную чувствительность к химиотерапии, что выводит опухоль из-под ее контроля и способствует развитию резистентности к ранее эффективному лечению.

Лейкозные клетки отличаются от нормальных гомологов рядом морфологических, цитогенетических, химических особенностей, свидетельствующих об их опухолевой природе. Рассмотрим основные из них.

Морфологический атипизм клеток особенно выражен при острых лейкозах:

- размеры бластов, как правило, значительно увеличены (в 2-3 раза против нормы), реже уменьшены до размера лимфоцита; характерен анизоцитоз;
- контуры ядра нередко деформированы, количество хроматина увеличено и распределено неравномерно;
- число нуклеол часто увеличено (до 8 и более), размер их может достигать $1/3$ диаметра ядра; наличие нуклеол, превосходящих $1/3$ диаметра ядра, свидетельствует о злокачественности клетки;
- границы между нуклеолами и ядром могут быть хорошо очерчены или, наоборот, имеется хромофобное зияние вокруг нуклеол и они сливаются с окружающим ядром;

- возможна вакуолизация ядра, его сегментация вплоть до самых причудливых форм, многоядерность;
- в костном мозге увеличено количество клеток в стадии митоза; фигуры митоза обнаруживаются и в крови;
- отмечается повышенная базофилия цитоплазмы, ее вакуолизация;
- в некоторых клетках при остром лейкозе (чаще монобластном) встречаются вакуоли, содержащие зернышки, которые считают следствием их цитоплазматического перерождения;
- при миелобластном и миеломонобластном лейкозах нередко обнаруживаются выраженная азурофильная зернистость и тельца Ауэра (образования в виде палочек, веретена или округлые; расположены в области centrosомы в выемке ядра; окрашиваются в пурпурно-красный цвет), в которых цитохимически выявляется активность пероксидазы, кислой фосфатазы, хлорацетатэстеразы и РНК.

Морфологические признаки анаплазии менее выражены при хроническом лейкозе, поэтому зрелые клетки при хроническом лейкозе дают морфологическую картину во многом сходную с нормальной. Однако благодаря современным методам исследования (цитохимические, цитогенетические), удастся выявить целый ряд существенных различий между ними.

Установление цитоморфологического варианта лейкоза имеет большое значение в диагностике конкретного варианта лейкоза и проведении дифференцированной химиотерапии. Если морфологическая диагностика затруднена, используют цитохимические методы исследования.

4. ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЗОВ

В гематологической практике в целях дифференциальной диагностики различных форм лейкозов используются следующие цитохимические показатели.

Активность миелопероксидазы определяют при дифференциации острых миелобластных лейкозов. Миелопероксидаза обнаруживается в гранулоцитах, у части моноцитов, но отсутствует в лимфоцитах. Положительная реакция свидетельствует о миелоидном лейкозе.

Содержание липидов в клетках при острых лейкозах изменяется

аналогично изменениям активности миелопероксидазы: для лимфолейкозов характерна отрицательная реакция на липиды, для миелолейкозов – положительная.

Гликоген в клетках, главным образом, в гранулоцитах, при острых лейкозах отсутствует, либо диффузно распределен в цитоплазме. При остром миелобластном лейкозе клетки незрелые, в них гликоген либо отсутствует, либо диффузно распределен в цитоплазме. При хроническом миелолейкозе содержание гликогена в гранулоцитах уменьшается в 2 раза по сравнению с нормой. При лимфолейкозах (остром и хроническом) гликоген выявляется в цитоплазме лейкемических клеток в гранулярной форме. В отличие от этого, в норме гликоген всегда присутствует.

Неспецифическая эстераза определяется во всех лейкоцитах, но максимально – в молодых гранулоцитах и моноцитах. Самая выраженная реакция на α -нафтилэстеразу определяется у клеток моноцитарного ряда. Эта реакция позволяет отличать моноциты и является диагностическим критерием острого монобластного лейкоза.

С помощью *реакции на хлорацетатэстеразу* подтверждается диагноз промиелоцитарного лейкоза.

Высокая активность *кислой фосфатазы* определяется при острых монобластном, миелобластном и промиелоцитарном лейкозах.

Активность *щелочной фосфатазы* изменяется по мере созревания гранулоцитов: появляется у метамиелоцита, повышается по мере дифференциации до сегментоядерной клетки, а затем по мере старения клетки снижается. Поэтому при хроническом миелолейкозе определяется низкая активность щелочной фосфатазы.

5. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЗОВ

Цитогенетические исследования позволяют обнаруживать изменения формы, структуры, числа хромосом в клетках больных гемобластозами.

При острых лейкозах, как и при хронических, отмечаются хромосомные аномалии (анэуплоидия, полиплоидия, аберрации).

Наиболее часто встречается анэуплоидия: число хромосом в анэуплоидных клетках колеблется от 41 до 65, причем анэуплоидия при остром миелолейкозе нередко бывает гиподиплоидной, а при острым лимфолейкозе – гипердиплоидной. В ряде случаев при остром лейко-

зе в анеуплоидных клетках отмечаются трисомии и моносомии. В соматических клетках при хроническом миелолейкозе с большой частотой и постоянством обнаруживается аномалия 22 хромосомы, которая имеет меньшие размеры, чем нормальная эквивалентная хромосома. Возникает вследствие делеции ее длинного плеча и транслокации делегированного материала на длинное плечо хромосомы 9. Эта измененная хромосома получила название филадельфийской (Ph') по названию города, где она впервые была обнаружена (Ноуэль и Хангерфорд, 1959). Филадельфийская хромосома выявляется значительно чаще в костном мозге больных хроническим миелолейкозом, чем в культуре периферической крови. Ph' -хромосома обнаруживается более чем у 90 % больных хроническим миелолейкозом, что делает ее маркером данного вида лейкоза.

Появление при хроническом миелолейкозе дополнительных (чаще количественных) хромосомных нарушений является предвестником бластного криза.

Таким образом, хромосомные нарушения являются частыми спутниками гемобластозов, маркируя особый клон опухолевых клеток. Этот клон клеток обладает специфическими особенностями, обеспечивающими их неконтролируемое размножение и ведущее к злокачественному прогрессированию.

6. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Существует несколько подходов к классификации лейкозов. Первые классификации лейкозов основывались на морфологических особенностях лейкозных клеток, в то время как последующие классификации, кроме морфологии клеток, учитывали цитохимические особенности. Современные классификации кроме этого учитывают способность клеток выделять определенный иммуноглобулин, возраст больных, место преимущественной пролиферации, иммунологические маркеры поверхности опухолевых клеток и их поведение в культуре, характер хромосомных нарушений.

Однако, морфологический принцип разделения лейкозов остается главным, и все лейкозы можно разделить на острые и хронические, основываясь на цитоморфологической характеристике субстрата опухоли. Морфологический субстрат острого лейкоза составляют бласты, а основную массу опухоли при хроническом лейкозе образуют

зрелые и созревающие клетки.

Выделение отдельных форм острого лейкоза базируется на цитохимических критериях, являющихся более стабильными признаками опухоли, чем морфология клеток. Наименования форм острого лейкоза даются в соответствии с названиями нормальных костномозговых предшественников.

6.1. Морфологические варианты острого лейкоза

Миелобластный	Малопроцентный
Миеломонобластный	Лимфобластный У Детей
Монобластный	Лимфобластный У Взрослых
Промиелоцитарный	Плазмобластный
Эритромиелоз	Макрофагальный
Мегакариобластный	

Острый лейкоз, образующийся из морфологически неидентифицированных бластов, называется недифференцируемым.

Хронические лейкозы обозначаются в соответствии с названием зрелых и созревающих клеток, составляющих субстрат опухоли.

6.2. Морфологические варианты хронического лейкоза

Миелолейкоз	Тучноклеточный
Сублейкемический Миелоз	Лимфолейкоз
Эритремия	Волосатоклеточный Лейкоз
Мегакариоцитарный	Болезнь Сезари
Эритромиелоз	Миеломная Болезнь
Моноцитарный	Болезнь (Макроглобулинемия) Вальденстрема
Макрофагальный	

В 1964 г. в Кембридже была предложена цитохимическая характеристика каждой из форм острого лейкоза (табл. 2).

Таблица 2

Критерии диагностики отдельных форм острого лейкоза

Форма лейкоза	Цитохимические реакции						
	на пероксидазу	с суданом черным (на липиды)	на кислую фосфатазу	PAS-реакция (на гликоген)	на α -нафтилэстеразу	на хлор-ацетатэстеразу	на кислые сульфатированные гликозаминогликаны
Формы, выделяемые по гистохимической характеристике							
Лимфобластный	«-»	«-»	«+» в отдельных клетках (в виде локализованных гранул в Т-бластах)	В виде глыбок	«-» или следовая (в Т-бластах в виде крупной гранулы или группы локально расположенных гранул), не подавляемая фторидом натрия	«-» (иногда слабо выраженная в отдельных клетках при рецидиве)	«-»
Миелобластный	Резко «+»	Резко «+»	«+»	Диффузная (диффузногранулярная)	Слабо «+», не подавляемая фторидом натрия	Резко «+»	Слабо «+» в отдельных клетках
Монобластный	Слабо «+»	Слабо «+»	Резко «+»,	Слабо «+», диффузная,	Резко «+», подавляемая фто-	Слабо «+»	«-»

			диффузная	диффузно-гранулярная	ридом натрия		
Миеломонобластный	«+» не во всех клетках	«+» в отдельных клетках	Слабо «+» в отдельных клетках	Диффузная	«+» в отдельных клетках, подавляемая фторидом натрия	«+» в отдельных клетках	«-»
Промиелоцитарный	Резко «+»	«+»	«+» (иногда резко «+»)	Резко «+», диффузная, диффузно-гранулярная	Слабо «+», не подавляемая фторидом натрия	Резко «+»я	Резко «+»
Эритромиелоз	Реакции в бластных клетках зависят от их принадлежности к тому или иному ряду (миелобла-		Диффузная или в виде гранул, может быть и в эритрокариоцитах, и в эритроцитах	Может быть выражена в эритрокариоцитах	«-»	«-»	

	сты, монобласты, недифференцируемые бласты, мегакариобласты, эритробласты)						
Недифференцируемый	«←»	«←»	«←»	«←»	«←»	«←»	«←»
Формы, выделяемые морфологически и по клинической картине							
Плазмобластный	Специфические цитохимические признаки отсутствуют, субстрат опухоли составляют плазмобласты, плазматические клетки и недифференцируемые бласты, при форе-резе белков сывороток крови обнаруживается моноклоновая гаммапатия (М-градиент)						
Мегакариобластный	Специфические цитохимические признаки отсутствуют, субстрат опухоли составляют мегакариобласты, мегакариоциты и недифференцируемые бласты						
Малоцентный	Специфические цитохимические признаки отсутствуют, в крови и костном мозге в течение месяцев и лет (без лечения) количество бластных элементов остается в пределах 10–20 %						

В последней трети XX столетия было разработано несколько морфологических классификаций.

ФАВ-классификация острых лейкозов (1976, 1980, 1982) (франко-американо-британская) основана на гистохимических и на морфологических признаках (степени зрелости клеток, изменениях формы ядра и цитоплазмы). Согласно этой классификации выделяются нелимфобластные миелогенные лейкозы, лимфобластные лейкозы и миелопоэтические дисплазии (миелодиспластический синдром). Цитохимическая идентификация форм соответствует таковой в Кембриджской классификации.

Согласно классификации ВОЗ (1999) лейкозы разделены на миелоидные и лимфоидные, а не на острые и хронические. ВОЗ-классификация ввела в название форм острых лейкозов наименование генетических нарушений, присущих данным лейкозам. Эта классификация ставит на первое место дифференциации лейкоза цитогенетические критерии, а не морфологические и/или цитохимические, что стало возможным с внедрением в клиническую практику метода цитогенетического анализа.

Российские ученые А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант (2000) разработали классификацию острых лейкозов, которая мало отличается от предложенной классификации ВОЗ.

По общему количеству лейкоцитов и наличию бластных клеток в периферической крови лейкозы делятся на:

1. *Лейкемические:*
 - число лейкоцитов более $80-300 \times 10^9/\text{л}$;
 - наличие большого количества бластов.
2. *Сублейкемические:*
 - число лейкоцитов повышено до $50-80 \times 10^9/\text{л}$;
 - как правило, наличие большого количества бластов.
3. *Лейкопенические:*
 - число лейкоцитов в норме или ниже нормы;
 - наличие бластных клеток.
4. *Алейкемические:*
 - число лейкоцитов колеблется от нормального уровня до $25 \times 10^9/\text{л}$;
 - бластные клетки не обнаруживаются.

Как любая опухоль, гемобластоз может быть установлен по обнаружению специфических для него клеток в органах кроветворения. Материалом для изучения служат мазки периферической крови, пунктатов костного мозга, лимфатического узла, селезенки, а также гистологические препараты, полученные в результате трепанобиопсии подвздошной кости.

7. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛЕЙКОЗОВ

Острые лейкозы встречаются во всех возрастных группах, характеризуются острым началом, прогрессирующим течением и высокой смертностью. При острых лейкозах бласты приобретают способность к автономной нелимитированной пролиферации, но утрачивают способность к дифференцировке. Бласты усиленно делятся, но не созревают, поэтому субстрат опухоли в крови представлен бластными клетками.

Клиническая картина в дебюте острого лейкоза не имеет специфической симптоматики. Основой клинических проявлений является гиперплазия опухолевой ткани в костном мозге на фоне подавления нормального гемопоэза.

При острых лейкозах выделяют следующие синдромы:

- 1) гиперпластический,
- 2) геморрагический,
- 3) анемический,
- 4) интоксикационный,
- 5) инфекционных осложнений.

Гиперпластический синдром характеризуется тем, что в костном мозге происходит бесконтрольное нелимитированное деление лейкемических клеток, которые, накапливаясь в костном мозге, покидают его через какое-то время и определяются в крови. В зависимости от количества клеток в периферической крови выделяют нескольких вариантов лейкозов. Лейкемический вариант лейкоза характеризуется наличием бластов в периферической крови в сочетании с лейкоцитозом. При лейкопеническом варианте количество лейкоцитов в крови снижено, но бласты обязательно присутствуют. При алейкемическом варианте в крови бласты отсутствуют, однако, в пунктате костного мозга они есть всегда.

При установлении диагноза острого лейкоза наиболее типичны три гематологические картины:

- 1) одно-, двух-, трехростковая цитопения (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения), гиперлейкоцитоз с бластемией,
- 2) одно-, двух-, трехростковая цитопения, бластемия при нормальном количестве лейкоцитов в крови,
- 3) трехростковая цитопения.

Диагноз обязательно подтверждается исследованием костного мозга (миелограмма). Абсолютным диагностическим критерием острого лейкоза является количество бластов в костном мозге более 20 %. В периферической крови при острых лейкозах в типичных случаях преобладают бластные клетки, достигая 95-99 % от всех лейкоцитов крови, и только 1-5 % приходится на нормальные зрелые лейкоциты. Такая картина крови получила название *лейкемического зияние или провал* (*hiatus leucemicus*). Он характеризуется тем, что между лейкемическими бластами и зрелыми лейкоцитами нет промежуточных созревающих форм.

Гиперплазия костного мозга сопровождается болезненностью в трубчатых и плоских костях, позвоночнике. Она может приводить к инфильтрации лейкемическими клетками различных органов и тканей, развивается лимфоаденопатия, гепато- и спленомегалия вследствие развития очагов экстрамедуллярного кроветворения. Метастазирование лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга и в вещество мозга приводит к выраженным неврологическим проявлениям (*нейролейкемия*). В коже образуются очаговые лейкозные пролифераты (*лейкемиды*), которые могут сопровождаться некрозом и изъязвлением эпидермиса.

В большинстве случаев острого лейкоза развивается *прогрессирующая анемия*. Чаще она нормохромная или гиперхромная, реже гипохромная при макроанизоцитозе эритроцитов (содержание гемоглобина снижается до 20-60 г/л, а количество эритроцитов до $1,0-1,5 \times 10^{12}/л$). *Анемический синдром* сопровождается развитием гипоксии гемического типа. У больных появляются и нарастают слабость, повышенная утомляемость, головные боли и головокружение, характерны бледность кожи и слизистых, одышка и тахикардия.

Значимым характерным признаком острого лейкоза является *тромбоцитопения*, приводящая к развитию *геморрагического синдрома*.

Развитие гранулоцитопении, анемии, тромбоцитопении при острых лейкозах является следствием угнетения нормального кроветворения растущей опухолью. Дополнительное значение имеет аутоиммунный цитолитический механизм, который может осложнять течение любого лейкоза, а также нарушение утилизации пластических факторов (например, витамина В₁₂, фолатов, железа и др.).

Результатом угнетения нормального лейкопоэза является развитие язвенно-некротических процессов и *синдрома инфекционных осложнений*, который связан с резким снижением неспецифической и специфической резистентности на фоне угнетения нормального лейкопоэза. Некрозы чаще всего развиваются в слизистой оболочке полости рта, миндалинах (гингивит, стоматит, некротическая ангина) и желудочно-кишечного тракта. Также характерно развитие пневмоний, фурункулеза и других гнойно-септических заболеваний. Причиной некрозов могут служить лейкоэмические инфильтраты, суживающие просвет сосудов и вызывающие ишемию в органе.

Хронические лейкозы обычно характеризуются постепенным началом, медленной прогрессией (даже без лечения продолжительность жизни обычно составляет 10-15 лет).

Клинические синдромы при хронических лейкозах:

Гиперпластический синдром или синдром лейкоэмической пролиферации характеризуется увеличением количества клеток соответствующей линии гемопоэза, их усиленной пролиферацией с вытеснением жира, инфильтрацией соединительной и костной ткани. При хронических лейкозах клетки бесконтрольно пролиферируют, но при этом сохраняют в определенной степени способность к созреванию, поэтому в периферической крови определяется лейкоцитоз с отсутствием лейкоэмического провала (присутствуют все морфологические формы данной линии кроветворения). Отмечаются увеличение селезенки и/или печени, лимфатических узлов; лейкозная инфильтрация ткани миндалин, групповых и солитарных лимфатических фолликулов кишечника, почек, кожи, иногда головного мозга и его оболочек (нейролейкемия).

Синдром опухолевой интоксикации включает: слабость, снижение аппетита, похудание.

Анемический синдром обусловлен угнетением нормального эритропоэза.

Геморрагический синдром обусловлен угнетением нормального мегакариоцитопоэза.

Синдром инфекционно-септических осложнений обусловлен угнетением нормального лейкопоэза.

В течение хронических лейкозов выделяют хроническую фазу, фазу акселерации и острую фазу (бластный криз – в крови появляются большое количество бластов, заболевание резко утяжеляется и течение напоминает острый лейкоз).

8. ВНЕКОСТНОМОЗГОВЫЕ ОПУХОЛИ

Единая классификация внекостномозговых опухолей отсутствует. Большинство классификаций основано на морфологическом принципе. В связи с этим данные опухоли делят на две группы: ходжкинские лимфомы (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) и неходжкинские лимфомы, подразделяющиеся на подгруппы в зависимости от цитологического варианта и характера опухолевого роста (диффузный, нодулярный). Отечественные авторы делят неходжкинские лимфомы на гематосаркомы и лимфоцитомы. *Гематосаркомы* – опухоли, представленные разрастаниями бластных клеток, а *лимфоцитомы* – опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов.

Лимфомы – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани костного мозга, лимфатических узлов, лимфоидных органов (селезенка, тимус), лимфоидной ткани нелимфоидных органов (желудочно-кишечный тракт, кожа, бронхолегочный аппарат и др.).

Этиология лимфом окончательно не ясна.

Установлена этиологическая роль некоторых вирусов, в частности вируса Эпштейн-Барра в развитии лимфомы Беркита. Было доказано, что вирус стимулирует пролиферацию В-клеток, что и приводит к развитию лимфомы.

Выявлена роль хромосомных нарушений в развитии лимфом. Так, обнаружено, что в результате транслокации генетического материала между 14 и 18 хромосомами происходит активация протонкогена *bcl-2*, который ингибирует апоптоз в некоторых долгоживущих клетках (клетках памяти). При патологической активации протонкогена *bcl-2* апоптоз в лимфоцитах ингибируется и клетка становится иммортальной (бессмертной). В данном случае опухоль является ре-

зультатом накопления патологически долгоживущих лимфоцитов, а не усиленной их пролиферации.

При аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваниях наблюдается повышенная заболеваемость лимфомами, которая предположительно связана с патологической пролиферацией лимфоцитов вследствие нарушения иммунных механизмов антибластомной резистентности.

8.1. Классификация лимфом

В рамках ВОЗ классификации опухолей лимфоидной ткани (1999-2000) термин лимфома объединяет, по крайней мере, 15 разновидностей В-клеточных и 14 разновидностей Т-клеточных лимфом. Основная часть лимфом (около 85 %) приходится на В-клеточные опухоли. Выделяют неходжкинские и ходжкинские лимфомы.

Неходжкинские лимфомы классифицируются:

По характеру роста опухоли:

- фолликулярные;
- диффузные.

По цитологической характеристике:

- лимфоцитарные (наличие их дискутируется);
- пролимфоцитарные (из малых и больших расщепленных клеток, то есть В-клеточные)
- лимфобластные;
- пролимфоцитарно-лимфобластные;
- иммунобластные;
- плазмочитарные;
- гистиоцитарные.

По клоновому принципу:

- В-лимфоцитарные;
- Т-лимфоцитарные;
- гистиоцитарные;
- лимфомы из натуральных киллеров (NK).

По степени злокачественности:

- низкой злокачественности (пролимфоцитарные и пролимфоцитарно-лимфобластные с фолликулярным ростом);
- умеренной злокачественности (пролимфоцитарные с диффузным ростом);

- высокой злокачественности (лимфобластные и иммунобластные).

Неходжкинские лимфомы – гетерогенные по морфологии, клиническому течению, прогнозу и исходу необластические заболевания, характеризующиеся пролиферацией за пределами костного мозга лимфоидных клеток разной степени незрелости. Встречают у людей разных возрастных групп. Частота неходженских лимфом, как и других видов гемобластозов, имеет тенденцию к ежегодному росту на 3-4 %.

Эти лимфомы составляют около 2 % всех злокачественных опухолей. Летальность от злокачественных лимфом у лиц молодого возраста в последние 10 лет вышла на первое место и составила 6-8 % в год.

Наиболее часто (до 90 %) неходжкинские лимфомы представлены малыми лимфоцитами.

В этиологии основное место отводят вирусам, в том числе, вирусу Эпштейн-Барра.

В патогенезе лимфосарком преимущественная роль принадлежит развитию В-клеточных опухолей, меньшее значение имеет развитие Т-клеточных опухолей. Неходжкинские лимфомы, в том числе и лимфома Беркитта (африканская лимфома, чаще развивается у детей), характеризуются формированием и прогрессированием иммунодефицитов.

Клинически длительное время могут не проявляться (протекать бессимптомно) либо проявляться развитием очаговой или диффузной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, гиперкальциемии, лихорадки, потоотделения (особенно ночью), похуданием, вторичной инфекцией и т.д.

Миеломная болезнь (плазмоцитома, парапротеинемический гемо-бластоз) – злокачественная опухоль, развивающаяся из плазматических клеток, секретирующих патологический Ig (парапротеин, М-протеин). Этот вид опухоли составляет около 1 % всех злокачественных опухолей и более 10 % всех видов гемобластозов. Заболеваемость составляет 3-5 на 100 000 населения в год. Пик заболеваемости приходится на 40-70 лет. Частота развития у мужчин и женщин примерно одинакова. Клинически проявляется через 20-30 лет после

трансформации клеток-предшественников в опухолевые клетки. Особенность этих клеток – способность прорасти в костную ткань, а также в почки, образуя там многоочаговые опухоли. Иногда плазматические клетки пролиферируют локально.

Патогномоничный признак миеломной болезни – появление в крови и моче патологического моноклонального белка (М-белка). Характерным для данного заболевания считают развитие макроглобулинемии и гипогаммаглобулинемии, гиперкальциемии (из-за повышения активности остеокластов), гиперурикемии (повышение содержания мочевой кислоты в крови и моче), анемии, лейкопении, повышенной вязкости крови (из-за избытка содержания в ней М-белка), повреждения почек (особенно их канальцев с отложением в их стенках амилоида), инфекционных заболеваний, остеолита, сопровождаемого сильными болями в костях и патологическими их переломами.

Лечение сложное, комплексное, комбинированное, включает либо раздельное, но чаще сочетанное применение химиотерапии, лучевой терапии, хирургического лечения, глюкокортикоидов, адаптогенов, обезболивающих средств и препаратов, корригирующих гиперкальциемию, гиперурикемию и другие расстройства.

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) – наиболее частая форма гемобластозов, являющаяся злокачественной опухолью первично возникающей лимфоидной ткани. Распространяется преимущественно по лимфопролиферативной системе путем лимфогенного метастазирования. Развивается в любом возрасте. Имеет два пика развития: первый – 15-30 лет, второй – старше 50 лет.

Продолжительность жизни больных составляет 5-10 лет и более. Сопровождается увеличением лимфатических узлов в различных частях тела, особенно в области шеи, подмышечных впадин, грудной и брюшной полостей. Вначале узлы одиночные, подвижные и эластичные, не спаяны с окружающими тканями. Со временем они становятся множественными и твёрдыми, образуя различных размеров конгломераты, состоящие из спаянных между собой и с окружающими тканями.

Гистологическую основу данной опухоли составляет гранулема, по структуре и клеточному составу напоминающая воспалительную, но содержащая при этом в относительно небольшом количестве гигантские многоядерные опухолевые клетки (клетки Рид-

Березовского-Штернберга) и их моноклеарные аналоги (клетки Ходжкина). Клетки Рид-Березовского-Штернберга имеют большие размеры (до 50-80 мкм), многодольчатое ядро (наподобие ядра мегакариоцита), в котором базихроматин представлен интенсивно окрашенными скоплениями, отделенными друг от друга более светлыми участками оксихроматина. В ядре содержатся большие темно-синие нуклеолы неправильной формы с неровными краями. Цитоплазма обильная, базофильная, имеет вакуоли. Зернистость встречается редко.

Этиология заболевания полностью не изучена. Признается роль наследственной предрасположенности к развитию болезни, а также хронической персистирующей инфекции вирусом Эпштейн-Барра. В настоящее время около 90 % больных могут быть излечены.

В клиническом течении заболевания выделяют три последовательно сменяющиеся стадии.

Первая характеризуется диффузной гиперплазией различных клеточно-тканевых структур лимфатических узлов.

Во вторую происходит образование гранулём (узелков) – плотных образований, состоящих из разросшихся соединительнотканых структур. Эти узелки со временем увеличиваются, уплотняются, сдавливают и замещают лимфоидную ткань лимфатических узлов.

Третья стадия завершается полным фиброзом или некрозом лимфоидной ткани и приводит к летальному исходу.

Клиническая картина характеризуется следующими основными изменениями.

Увеличение лимфатических узлов – лимфоаденопатия. Первоначально в 90 % ассиметрично увеличиваются наддиафрагмальные узлы. Возможна и внутригрудная локализация процесса в лимфатических узлах средостения, легких, плевры, с компрессионными осложнениями – кашлем, затруднением дыхания, глотания, одышкой, болями при дыхании. Может быть и изолированное поражение лимфатических узлов брюшной полости.

Признаки системного заболевания: лихорадка, потеря аппетита, слабость, похудание, возможен кожный зуд.

Гепатоспленомегалия, обусловленная опухолевой инфильтрацией печени и селезенки.

Анализ крови при локализованных формах может быть без откло-

нений от нормы. При более распространенном процессе отмечается гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, не выраженная эозинофилия, повышение количества тромбоцитов, увеличение СОЭ. При отсутствии изменений в анализе крови показаний к проведению стеральной пункции нет.

Иммунофенотипирование. При вариантах, когда основным элементом в опухолевом пролиферате являются клетки Рид-Березовского-Штернберга или их аналоги, характерна экспрессия CD30 и СВ15. В 20 % случаев опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры. В большинстве случаев не отмечают экспрессии ни Т-, ни В-клеточных маркеров. В 20 % определяются Т-клеточные антигены и в 3 % и Т-, и В-клеточные маркеры.

9. ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЕМО-БЛАСТОЗОВ

1. Специфическая цитостатическая терапия (химиотерапия, рентгеновское облучение), подавляющая пролиферацию клеток костного мозга (особенно лимфоидного ряда).
2. Сопутствующая терапия: борьба с интоксикацией, анемией, инфекционными осложнениями (изоляция пациента, антибиотикотерапия, фунгициды и др.).
3. Заместительная терапия: переливание эритроцитов при анемиях, угрожающих жизни, переливание тромбоцитарной массы при геморрагическом синдроме,
4. Трансплантация костного мозга, которая требует тщательного отбора донора (по критериям гистосовместимости).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятиям «гемобластозы», «гематосаркомы» и «лейкозы».
2. Назовите и охарактеризуйте возникающие в организме общие нарушения при гемобластозах.
3. Назовите причины, механизмы, стадии, клинические проявления и принципы лечения ходжкенской лимфомы (лимфогранулематоза).
4. Назовите причины, механизмы, клинические проявления неходжкенской лимфомы (лимфосаркомы).

5. Дайте определение понятия миеломная болезнь, назовите ее патогномоничный признак и принципы лечения.
6. Что следует понимать под термином «лейкозы»?
7. Какова распространенность и этиология лейкозов?
8. Каков патогенез лейкозов?
9. Дайте классификацию лейкозов.
10. Чем миелолейкозы отличаются от лейкемоидных реакций?
11. Дайте общую характеристику, клиническую картину, стадий развития острых лейкозов.
12. Каковы основные принципы лечения острых лейкозов?
13. Дайте определение понятия и классификации хронических лейкозов.
14. Дайте общую характеристику хронических миелолейкозов.
15. Каковы основные принципы лечения хронических миелолейкозов?
16. Каковы особенности патогенеза и гематологические признаки хронического лимфолейкоза?
17. Каковы особенности лечения хронического лимфолейкоза?

ЛЕКЦИЯ 20

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза – это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих поддержание адекватного потребностям организма агрегатного состояния крови в физиологических и патологических условиях (текучесть крови внутри сосуда в норме и остановку кровотечения при повреждении сосуда).

1. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Неповрежденная сосудистая стенка, будучи интактной, атромбогенна (тромборезистентна), т.е. препятствует образованию тромба: она неспособна к контактной активации свертывания, выделяет в кровь вазодилататоры (эндотелиальный релаксирующий фактор), антиагреганты (простациклин), активаторы фибринолиза (тканевые активаторы 1 и 2 типов), антикоагулянты (протеин S, гепаринсульфаты); секретирует в просвет сосуда комплексы антитромбин III–гепарин и тромбин-тромбомодулин-протеин C; продуцирует тромбомодулин; удаляет из крови активированные факторы свертывания крови.

Таким образом, нормальный эндотелий действует как антикоагулянтная поверхность, которая при повреждении трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность за счет выделения эндотелиоцитами в кровь прокоагулянтов (тканевого тромбопластина, фактора Виллебранда, V фактора, тромбоспандина А₂, фактора активации тромбоцитов); ингибиторов активатора плазминогена; цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α); вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина-II). Кроме этого она обеспечивает контактную активацию тромбоцитов и факторов свертывания коллагеном субэндотелиального слоя.

Тромбоциты (красные пластинки, бляшки Биццоцери) – двояковыпуклые безъядерные пластинки округлой формы диаметром 2-4 мкм. В норме их количество колеблется от 150 до 400 × 10⁹/л (в среднем – 180-350 × 10⁹/л). Тромбоциты образуются в красном кост-

ном мозге путём отщепления участков цитоплазмы от мегакариоцитов, каждый из которых может дать до 3 000-4 000 тромбоцитов. Тромбоцит окружен двухслойной фосфолипидной мембраной, в которую встроены рецепторы, взаимодействующие со стимуляторами адгезии и агрегации. Рецепторы тромбоцитов представляют собой гликопротеины, большинство из которых относится к семейству интегринов: гликопротеин Ia / IIa ($\alpha_2\beta_1$) является основным рецептором для коллагена, гликопротеин Ic / IIa ($\alpha_5\beta_1$) – для фибронектина, $\alpha_6\beta_1$ – рецептор для ламинина, $\alpha_v\beta_3$ – рецептор для витронектина. Последний рецептор способен узнавать и другие лиганды: фибриноген и фактор Виллебранда, связывающиеся также и с рецептором IIb / IIIa. Известно несколько рецепторов, не являющихся по структуре интегринными: гликопротеин IV – рецептор для коллагена и тромбоспондина, а также гликопротеин Ib, связывающий фактор Виллебранда.

К мембранам тромбоцитов прилегает аморфный белковый слой (15-20 мкм) – «плазматическая атмосфера» или «гликокаликс». Тромбоциты имеют четкие границы, сиреневую цитоплазму и центрально расположенный грануломер (5-20 синих гранул).

Из внутренних органелл наиболее важны система микротрубочек (содержит сходный с актомиозином сократительный белок) и гранулы нескольких типов: плотные, α -гранулы, пероксисомы, лизосомы. В α -гранулах хранится до 30 белков: β -тромбоглобулин, фактор 4 тромбоцитов, фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, V фактор свертывания, тромбоспондин, фибриноген, фибронектин, P-селектин, витронектин, ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1, α_2 -антиплазмин, α_1 -антитрипсин, протеин S, фактор хемотаксиса для лейкоцитов, высокомолекулярный кининоген и др. Белки α -гранул вызывают различные эффекты: митогенный, хемотаксический, адгезивный, агрегационный, коагуляционный, вазоактивный и др.

В плотных тельцах (δ -гранулы) находятся вещества, вызывающие, сосудистые реакции и агрегацию тромбоцитов: биогенные амины (дофамин, гистамин, серотонин, адреналин, норадреналин), адениловые нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ, ц-АМФ, ГДФ), Ca^{2+} и др.

Лизосомы (γ -гранулы) содержат гидролитические ферменты.

Тромбоциты циркулируют в крови в неактивном состоянии в течение 5-11 дней, а затем разрушаются в селезёнке. Активируются тромбоциты в результате контакта с активирующей поверхностью и

под действием некоторых факторов свёртывания. При активации тромбоцитов содержимое гранул выходит из клетки (реакция высвобождения) и участвует в тромбообразовании.

Функции тромбоцитов:

- 1) ангиотрофическая – 15-25 % тромбоцитов ежедневно поглощаются эндотелием сосудов, поддерживая трофику и функцию эндотелиоцитов и способствуя реэндотелизации с участием факторов роста;
- 2) ангиоспастическая – вызывают спазм сосудов, высвобождая из гранул вазоконстрикторы (серотонин, катехоламины, β -тромбомодулин);
- 3) адгезивно-агрегационная – образуют тромбоцитарную пробку за счет адгезии и агрегации;
- 4) коагуляционно-тромбоцитарная функция состоит в участии в свертывании крови и в регуляции фибринолиза;
- 5) репаративная связана с тем, что тромбоцитарные факторы роста стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов.

Вторичный гемостаз опосредуется системой плазменных белков (коагулянты, факторы свертывания), активация которых приводит к образованию фибрина.

Процесс свертывания крови строго контролируется *антикоагулянтами*, которые обеспечивают защиту от тромбообразования. Антикоагулянты бывают физиологическими и патологическими. Физиологические антикоагулянты подразделяются на первичные и вторичные.

Первичные физиологические антикоагулянты постоянно образуются в организме, содержатся в крови и, взаимодействуя с коагулянтами, ингибируют их. Антитромбин III (АТ III) инактивирует II, IX, X, XII, XI, XIII активные факторы свертывания через образование комплекса с гепарином. Гепарин – сульфатированный гликозаминогликан – синтезируется в базофилах крови и тучных клетках. В большом количестве содержится в печени и легких. Суммарно гепарин увеличивает активность АТ III примерно в 2 000- 3000 раз и является ингибитором свертывания крови немедленного действия. На долю АТ III и гепарина приходится около 80 % всей антикоагулянтной активности крови. К физиологическим антикоагулянтам также относятся α_2 -макроглобулин, протеин С (Пр С), тромбомодулин, протеин S (Пр

S), α_1 -антитрипсин, С1-ингибитор, гепариновый кофактор II и др.

Вторичные физиологические антикоагулянты образуются в процессе коагуляции крови и последующего фибринолиза:

- *антитромбин-I* (фибрин), сорбирует тромбин и фактор Ха, превращая их в неактивные формы;
- *антитромбин-IV* – продукт расщепления протромбина тромбином, нарушает активацию протромбина протромбиназой;
- *антитромбин-VI* – продукты деградации фибрина (ПДФ), нарушают полимеризацию фибрин-мономера, подавляют агрегацию тромбоцитов, ингибируют фактор Ха и тромбин.

Патологические антикоагулянты обычно являются антителами класса Ig G, которые инактивируют факторы свертывания, тормозя свертывание. Они обнаружены у больных гемофилией, родильниц, больных СКВ, а также при приеме различных препаратов.

Фибрин, образующийся в процессе свертывания крови, подвергается расщеплению – фибринолизу.

В системе ферментативного фибринолиза центральным является процесс активации *плазминогена* с образованием активного *плазмина*. Вещества, вызывающие эту реакцию, называют *активаторами плазминогена*. Они обнаружены во многих тканях и биологических жидкостях организма. Выделяют 2 типа тканевых активатора плазминогена (ТАП) – тканевой (ТАП₁) и урокиназный (ТАП₂). На долю ТАП₁ приходится 85 % внешней фибринолитической активности против 15 % активности, отмечаемой у ТАП₂. Самостоятельной фибринолитической активностью обладают протеазы лейкоцитов.

Нефизиологическими активаторами плазминогена являются стрептокиназа (синтезируется гемолитическим стрептококком), антистрептаза (комплекс человеческого плазминогена и бактериальной стрептокиназы) и стафилокиназа (продуцируется *Staphylococcus aureus*). Первые два активатора являются фармакологическими тромболитическими средствами, применяемые для лечения острого тромбоза.

Ингибиторы фибринолиза делятся на антиактиваторы и антиплазмины.

Антиактиваторы – ингибиторы тканевых активаторов: ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИАП-1), ингибитор урокиназы (ИАП-2).

Антиплазмины – ингибиторы плазмина: α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин.

2. МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА

Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз, задача которого состоит в образовании тромбоцитарной пробки в сосудах микроциркуляции, где он является абсолютно достаточным для остановки кровотечения;

Коагуляционный гемостаз (вторичный) – каскадный трехстадийный ферментативный процесс образования фибрина.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз – остановка кровотечения при повреждении сосудов микроциркуляторного русла, благодаря спазму сосудов и образованию тромбоцитарного («белого») тромба. В ответ на повреждение эндотелия сосудистой стенки развивается кратковременная (менее 60 с) вазоконстрикция. Сосудистый спазм развивается при участии гуморального и нервно-рефлекторного механизмов.

Через 1-2 сек после повреждения осуществляется адгезия тромбоцитов к эндотелию. Адгезию стимулируют коллаген I и III типов и фактор Виллебранда сосудистой стенки, к которым на мембранах тромбоцитов имеются соответствующие рецепторы. Фактор Виллебранда образует «мостики» между коллагеном и специфическими рецепторами на тромбоцитарной мембране. Далее происходит реакция «высвобождения» – секреция содержимого гранул тромбоцитов и выделение проагрегантов и агрегатов. В процессе адгезии тромбоциты изменяют форму, превращаясь из дисковидных в сферические, а затем – в распластанные отростчатые клетки (активированные тромбоциты).

Под действием агрегантов (Ca^{2+} , коллаген, арахидоновая кислота, тромбин, тромбоксан A_2 , АДФ, серотонин, вазопрессин, адреналин, норадреналин и др.) происходит агрегация тромбоцитов, которая сначала носит обратимый характер, а через 2-3 мин с момента повреждения сосудов становится необратимой. Под действием тромбостенина происходит уплотнение первичной тромбоцитарной пробки, которая останавливает развившееся кровотечение, но неспособна поддерживать целостность сосуда длительное время.

Постоянная гемостатическая пробка формируется при участии механизмов **коагуляционного гемостаза**. Необходимым условием для возникновения коагуляционного тромба является взаимодействие не только плазменных и тромбоцитарных, но и тканевых факторов.

Свертывание крови – сложный аутокаталитический процесс, при котором происходит последовательная активация неактивных плазменных факторов и образование (1) активной протромбиназы; (2) тромбина; (3) фибрина.

3. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Среди нарушений гемостаза условно выделяют 3 вида: гипокоагуляцию, гиперкоагуляцию и тромбо-геморрагические состояния.

3.1. ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ И ЕЕ МЕХАНИЗМЫ

Геморрагический синдром – комплекс нарушений гемостаза, характеризующихся повторными кровотечениями и кровоизлияниями.

3.1.1. Основные типы кровоточивости

Гематомный тип характеризуется образованием гематом – ограниченного скопления крови при закрытых и открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов; при этом образуется полость, содержащая жидкую или свернувшуюся кровь); характеризуется массивными кровоизлияниями в ткани, под кожу, под апоневрозы, в суставы, между фасциями, в полости. Характерен для нарушений коагуляционного гемостаза.

Петехиально-пятнистый (капиллярный) тип характерен для нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Петехия – пятно на коже или слизистых оболочках диаметром 1-2 мм, возникающее в результате мельчайших капиллярных кровоизлияний. Пурпура – мелкопятнистые капиллярные кровоизлияния в кожу, под кожу или в слизистые оболочки. Единичные кровоизлияния могут быть точечными (петехии), реже полосовидными (вибекс), мелкопятнистыми (экхимозы) или крупнопятнистыми (кровоподтёки). Экхимозы – медицинский термин для обозначения кровоизлияния в кожу или слизи-

стую оболочку, диаметр которого обычно превышает 3 мм. В быту экхимозы чаще всего называют синяками.

Смешанный (синячково-гематомный, капиллярно-гематомный) характеризуется повторными, локализованными кровотечениями (в местах телеангиоэктазий, ангиом) и встречается при болезнях Шенлейна-Геноха, Рандю-Ослера, и др.

Васкулитно-пурпурный характеризуется мелкоточечными геморрагическими высыпаниями, выступающими над поверхностью кожи на воспаленной основе (пальпируемая пурпура). Возникает при инфекционных, воспалительных, токсических, иммунных васкулитах.

Ангиоматозный тип характеризуется массивными носовыми, желудочно-кишечными кровотечениями вследствие дефекта субэндотелиальных, коллагеновых структур стенки сосуда при гемангиомах (гемангиома – доброкачественная опухоль, состоящая из самостоятельно инволюционирующих эндотелиальных клеток).

3.1.2. Механизмы развития геморрагических нарушений:

- 1) нарушения со стороны тромбоцитов (количественные и качественные изменения) – *тромбоцитопении и тромбоцитопатии*;
- 2) нарушения со стороны сосудистой стенки – *вазопатии*;
- 3) нарушения со стороны плазменных систем гемостаза – *коагулопатии*:
 - нарушения со стороны коагулянтов; нарушения со стороны антикоагулянтов;
 - нарушения со стороны фибринолиза;
 - нарушения калликреинкининовой системы.

3.1.3. Геморрагические диатезы, вызванные нарушениями со стороны тромбоцитов

Тромбоцитопении – типовая форма патологии крови, характеризующаяся снижением количества тромбоцитов в единице объема крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Практически значимым является снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, спонтанная кровоточивость появляется при их уровне менее $50 \times 10^9/\text{л}$, а угроза серьезных геморрагий возникает при содержании тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$.

3.1.3.1. Патогенетическая классификация тромбоцитопений

Продуктивная тромбоцитопения развивается вследствие сниженного мегакариоцитопоэза («амегакариоцитарная тромбоцитопения»). Уменьшение образования мегакариоцитов может быть избирательным или происходит одновременно с падением содержания в костном мозге предшественников других линий клеточной дифференциации (неизбирательная тромбоцитопения).

Нарушения тромбоцитопоэза могут быть:

- наследственными вследствие генетического дефекта развития тромбоцитов (синдром Фанкони, синдром Вискотта-Одрича и др.);
- врожденными, в связи с нарушениями развития плода в результате внутриутробных вирусных инфекций (краснуха, цитомегаловирус) или вследствие побочного действия тиазидных диуретиков, назначенных матери во время беременности;
- приобретенными (действие ионизирующего излучения, интоксикации; опухолевая метаплазия костного мозга; аутоиммунные нарушения; дефицит пластических факторов: белка, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты,).

Тромбоцитопения вследствие *повышенного разрушения тромбоцитов* может быть вызвана иммунными и неиммунными механизмами. В основе иммунных тромбоцитопений лежит образование антитромбоцитарных антител (в 90 % случаев это Ig G).

Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа) характеризуется образованием антитромбоцитарных антител (Ig G) и формированием комплекса АГ+АТ на мембране тромбоцита с последующим их разрушением по механизму II типа гиперчувствительности. Пусковые звенья срыва естественной толерантности к тромбоцитам остаются неясными.

Вторичные иммунные тромбоцитопении:

- аллоиммунные – при переливании несовместимой по группе крови;
- трансиммунные – антитромбоцитарные антитела беременной женщины, проникают через плацентарный барьер и атакуют тромбоциты плода;
- аутоиммунные: в результате трансформации антигена тромбо-

цита или вследствие отмены естественной толерантности к антигенам тромбоцитов формируется иммунный ответ на неизменный антиген тромбоцита;

- гетероиммунные (гаптенотенные) – в роли гаптенотенных часто выступают лекарственные препараты (хининидин, дигитоксин, сульфаниламиды, ПАСК, гипотиазид, препараты золота, рифампицин); после острых вирусных инфекций (аденовирусы, грипп, парагрипп), краснухи, ветряной оспы, цитомегаловирусной инфекции, кори, сепсиса, а также после вакцинаций.

Причиной неиммунной тромбоцитопении чаще всего является спленомегалия: увеличенная селезенка извлекает тромбоциты из циркуляции и уничтожает их (*тромбоцитопения перераспределения*). Повышенное разрушение тромбоцитов происходит также в центрифужном насосе аппарата искусственного кровообращения, при протезирования сердечных клапанов и секвестрации тромбоцитов в гемангиомах.

Тромбоцитопения потребления – деструкция тромбоцитов в циркулирующей крови при ДВС-синдроме или тромботической тромбоцитопенической пурпуре.

Тромбоцитопении разведения – относительная тромбоцитопения.

Клинически тромбоцитопении характеризуются спонтанными кровоизлияниями (в кожу, под кожу, в слизистые оболочки и естественные полости (плевральную, брюшную, суставы). Кровоизлияния полиморфные (петехии и экхимозы), неадекватные силе воздействия, их вызвавшего, полихромные (имеют различную окраску – симптом «шкуры леопарда»), несимметричные и беспорядочно расположенные. Кровотечения возникают как произвольно (носовые, маточные, желудочно-кишечные), так и после операций (удаление зуба, миндалин и т.д.).

3.1.3.2. Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии – нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов при нормальном их количестве. Они бывают наследственными и приобретенными.

Адгезия и агрегация тромбоцитов происходят при участии двух важнейших мембранных рецепторов: гликопротеида Ib/IX для фактора Виллебранда и IIb/IIIa для фибриногена. генетические дефекты этих рецепторов лежат в основе наследственных болезней.

Болезнь Гланцмана-Негели (тромбастения) характеризуется дефицитом или аномалией гликопротеида IIb / IIIa. При этом тромбоциты не способны связывать фибриноген и агрегировать, несмотря на нормальные размеры и способность к изменению формы и выбросу гранул. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, характерно выраженное нарушение гемостаза с тяжелыми рецидивирующими кровотечениями из слизистых.

Дефицит гликопротеина Ib мембран тромбоцитов лежит в основе *болезни Бернара-Сулье* (тромбоцитодистрофии), при которой нарушается адгезия тромбоцитов. Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Аномалия Мея-Хегглина – редкая аутосомно-доминантная аномалия тромбоцитов. Характерно постоянное или перемежающееся снижение количества тромбоцитов, часть тромбоцитов слабо гранулирована, гигантских размеров.

Приобретенные тромбоцитопатии развиваются при ДВС-синдроме, гемобластозах, миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии, циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени, уремии, блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами, приеме лекарственных веществ (ацетилсалициловая кислота, индометацин, напроксен, бутадиион, ибупрофен, диклофенак натрия, парацетамол, теофиллин, дипиридамола, пентоксифиллин, эуфиллин, папаверина гидрохлорид), лучевой болезни и др.

3.1.3.3. Геморрагические вазопатии

Геморрагические вазопатии – нарушения гемостаза, обусловленные поражением сосудистой стенки.

Причины:

- 1) инфекционные заболевания: природно-очаговые вирусные геморрагические лихорадки; инфекции, протекающие с токсическим компонентом (менингококковая, риккетсиозы и др.);
- 2) иммунные заболевания, сопровождающиеся поражением сосудов: (системная красная волчанка, узелковый периартериит);

- 3) аномалии коллагена;
- 4) микроангиопатии лекарственного генеза;
- 5) авитаминозы С, РР (цинга);
- 6) гемангиоматозы;
- 7) заболевания, при которых микроваскулиты являются основным патогенетическим механизмом: тромбоцитопеническая пурпура; геморрагический васкулит (микротромбоваскулит).

3.2. Коагулопатии

Это – типовые нарушения системы гемостаза, вызванные дефектами плазменных белковых систем гемостаза. Они развиваются в результате:

- снижения содержания в крови прокоагулянтов или их полного отсутствия;
- недостаточной активации прокоагулянтов;
- повышения содержания и/или избыточной активации антикоагулянтов;
- увеличения содержания и/или повышения активности компонентов фибринолитической системы.

3.2.1. Дефицит плазменных прокоагулянтов может быть:

- 1) наследственным (генетический дефект синтеза факторов свертывания);
- 2) приобретенным вследствие нарушения их синтеза, усиленного потребления, инактивации антителами, увеличения скорости их распада.

Наследственный дефицит XII, IX, VIII, VII факторов замедляет первую стадию свертывания крови и ведет к уменьшению образования протромбиназы. Дефицит протромбина (II фактора) нарушает вторую стадию свертывания и уменьшает образование тромбина.

90 % случаев всех наследственных коагулопатий представлены дефицитом VIII и IX факторов (гемофилия А и В) и фактора Виллебранда (болезнь Виллебранда).

Самая частая форма гемофилии – *гемофилия А* (80-85 % всех случаев) – наследуется Х-сцепленно рецессивно, поэтому болезнь проявляется у мужчин. У больных развивается геморрагический синдром

гематомного типа, спонтанные кровоизлияния в суставы (гемартроз) и мышцы (гематомы). Рецидивирующие субпериостальные кровоизлияния сопровождаются деструкцией костей, развитием патологических переломов.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) обусловлена дефицитом фактора IX, наследуется рецессивно сцепленно с X-хромосомой и клинически не отличается от гемофилии А.

Гемофилия С (дефицит XI фактора) наследуется аутосомно-рецессивно.

Парагемофилия (дефицит фактора V) – наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно, что свидетельствует о полигенности парагемофилии.

Болезнь Виллебранда передается аутосомно-доминантно, реже – аутосомно-рецессивно. Характеризуется количественной или качественной патологией фактора Виллебранда и клинически проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки. Фактор Виллебранда имеет плазменный и сосудистый компоненты. Плазменный компонент осуществляет транспорт фактора VIII и защищает его от протеолиза. Сосудистый компонент обеспечивает адгезию тромбоцитов. Таким образом фактор Виллебранда участвует и в сосудисто-тромбоцитарном, в коагуляционном гемостазе. Клиническая картина характеризуется развитием носовых кровотечений, меноррагий, гематурией, появлением экхимозов, сильными кровотечениями после травмы или операции.

Приобретенные коагулопатии встречаются значительно чаще наследственных.

Причины приобретенных коагулопатий:

1. Избирательное подавление функций какого-либо фактора свертывания путем образования к нему антител (Ig G).
2. Печеночная недостаточность (в печени синтезируются II, V, VII, IX, X, XI факторы свертывания и ингибиторы фибринолиза).
3. Дефицит витамина К («витамин К-зависимые факторы свертывания» – II, VII, IX, X), который может сформироваться в результате:
 - алиментарного дефицита витамина К (депо витамина К в печени обеспечит синтез витамин-К-зависимых прокоагулянтов только в течение 1 месяца);
 - нарушения всасывания в кишечнике (гипо- и ахолии, энтеропатии).

- тии);
- нарушения биосинтеза витамина сапрофитной бактериальной флорой толстой кишки при дисбактериозах;
 - нарушения метаболизма витамина К;
 - конкурентного вытеснения его антикоагулянтами непрямого действия;
 - относительный дефицит витамина К развивается при резко возросших потребностях в нем.
4. Потеря факторов свертывания с мочой (нефротический синдром, амилоидоз почек).
 5. Снижение содержания V и VII факторов в консервированной крови, т.к. они самые коротко живущие.

3.2.2. Дефицит компонентов калликреин-кининовой системы

Компоненты калликреин-кининовой системы взаимосвязаны с коагулянтной системой крови: плазменный прекалликреин (ППК) и высоко-молекулярный кининоген (ВМК) составляют единый комплекс с фактором Хагемана (XII) и запускают начальную фазу внутреннего механизма свёртывания крови и фибринолиза. Дефекты этой системы встречаются редко: дефицит ППК – дефект Флетчера и дефицит ВМК – дефект Фитцджеральда (Вильямса). У больных с этими дефектами в клинике отмечается парадоксальная ситуация: на фоне резкого изменения показателей свертывания крови спонтанные послеоперационные и посттравматические кровотечения отсутствуют.

3.2.3. Повышение антикоагулянтной активности крови

Повышение активности антикоагулянтов чаще связано с увеличением активности АТ III. Наблюдается у больных с холестазом вследствие нарушения всасывания жирорастворимого витамина А. Избыточная активность АТ III развивается у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия, когда формируется дисбаланс между синтезом витамин К-зависимых прокоагулянтов и АТ III. У женщин, страдающих меноррагиями продукция АТ III стимулируется в ответ на хроническую кровопотерю.

Содержание в крови эндогенного гепарина увеличивается при коллагенозах, анафилактическом шоке, лейкозах. Гипергепаринемия

может быть вызвана введением / передозировкой его в качестве лекарственного препарата при лечении тромбоэмболических осложнений, операциях с длительным экстракорпоральным кровообращением.

3.2.4. Нарушения фибринолиза, приводящие к гипокоагуляции крови (избыточный фибринолиз, гиперфибринолиз)

Избыточный фибринолиз приводит к быстрому растворению фибрина и лизису тромба. Кроме того, ПДФ, являясь вторичными антикоагулянтами, подавляют свертывание крови и агрегацию тромбоцитов.

Первичный гиперфибринолиз наблюдается при массивном поступлении в кровоток тканевого активатора плазминогена (ТАП) и резком уменьшении образования антиплазминов.

Причины увеличения образования ТАП:

- обширные механические травмы и ожоги,
- прогрессирование опухоли,
- тяжелая печеночная недостаточность,
- обильное менструальное кровотечение,
- введение препаратов никотиновой кислоты,
- сепсис (бактериальные ферменты активируют фибринолиз).

Дефицит антиплазминов и связанное с этим повышение фибринолитической активности отмечаются у больных с печеночной недостаточностью, при генетическом дефекте выработки α_2 -антиплазмина (болезнь Миасато) и др.

Вторичный гиперфибринолиз возникает в ответ на увеличение образования фибрина и развивается на фоне ДВС синдрома.

3.3. Гиперкоагуляция (тромбофилия)

Тромбофилия – состояние, характеризующееся предрасположенностью к тромбообразованию (тромбозу).

3.3.1. Причины тромбофилических состояний

Любые воздействия, дестабилизирующие антикоагулянтные механизмы и влекущие нарушения антиагрегационных и антиадгезив-

ных свойств эндотелия, способствуют тромбообразованию. Причиной могут становиться механические повреждения сосудистой стенки (катетеризация сосудов, их пунктирование); повреждение или активация эндотелия биологически активными веществами (адреналин, гистамин, серотонин, брадикинин, ИЛ-1, тромбин и др.); гипероксия; нарушение простаглицлин-синтезирующей способности эндотелия; бактериальные и вирусные инфекции.

Часто причиной тромбоза является появление в крови антител к фосфолипидно-белковым структурам мембран (волчаночный антикоагулянт), что создает условия для запуска фибринообразования. Аутоиммунные реакции приводят к склеиванию тромбоцитов, изменению сосудистой стенки, закупорке сосудов разного калибра тромбами. Следствием антифосфолипидного синдрома становятся инфаркты и инсульты у сравнительно молодых людей, не страдающих атеросклерозом, бесплодие и хронические выкидыши, незаживающие язвы и гангрена, а также множество других опасных нарушений. Лабораторным подтверждением антифосфолипидного синдрома являются антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт и др.).

Гемореологические формы тромбофилии связаны с повышением вязкости крови вследствие увеличения количества форменных элементов крови (полицитемии), плазменных белков (парапротеинемии, гиперфибриногенемии, полиглобулии), а также нарушения формы, объема, деформируемости эритроцитов.

Тромбофилии тромбоцитарного происхождения развиваются при нарастании количества тромбоцитов (тромбоцитемии) и повышении их агрегационных свойств.

Тромбоцитоз в широком смысле – увеличение количества тромбоцитов выше нормы (более $400-450 \times 10^9/\text{л}$). Клиническое значение имеет тромбоцитоз при увеличении количества тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$. По соотношению количества тромбоцитов и плазмы выделяют абсолютный тромбоцитоз и относительный при сгущении крови. Абсолютный тромбоцитоз, с точки зрения патогенеза, подразделяют на первичный и реактивный.

Первичный (опухолевый) тромбоцитоз возникает вследствие дефекта гемопоэтических стволовых клеток и часто сочетается с миелопролиферативными заболеваниями (хронический миелолейкоз, миелофиброз, болезнь Вакеса).

Реактивный развивается как результат спленэктомии, острого кровотечения, хронического воспаления (ревматоидный артрит, язвенный колит), после операций, родов, при отказе от алкоголя, приеме лекарственных препаратов (адреналин, винкристин).

Тромбоцитарные тромбофилии также могут быть обусловлены нарушением функций тромбоцитов. Повышенная их активации, адгезия и агрегация под действием иммунных комплексов, активированных компонентов комплемента имеет место при гломерулонефритах, микротромбоваскулитах, гемолитико-уремическом синдроме, отторжении трансплантата и др. Активация «пластиночно-склеивающей субстанции» происходит под влиянием эндотоксинов, протеаз при острых инфекциях, сепсисе, злокачественных новообразованиях, некротическом панкреатите, шоке. Адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов повышается при сахарном диабете, атеросклерозе, других заболеваниях. Гипергликемия, гиперлипидемия (липопротеиды низкой и очень низкой плотности) повышают агрегационную способность тромбоцитов и их чувствительность к агрегантам. При сахарном диабете первого типа происходит гликозилирование тромбоцитарных рецепторов, что и обеспечивает активную адгезию кровяных пластинок к коллагену сосудистой стенки.

Гиперкатехоламинемия, увеличение содержания в крови β -липопротеидов, свободных жирных кислот, а также дефицит простаглицина сопровождаются повышением агрегационной активности тромбоцитов.

Причиной гиперкоагуляции может быть дефицит или аномалии физиологических антикоагулянтов. Дефицит антикоагулянтов возможен из-за нарушения их синтеза, специфического и неспецифического их ингибирования, чрезмерно интенсивного потребления и ускоренного их метаболизма.

Наиболее значимым является дефицит АТ III, который может быть врожденным и приобретенным. Врожденный дефицит АТ III наследуется аутосомно-доминантно, характеризуется уменьшением продукции АТ III и снижением его сродства к гепарину и тромбину.

Приобретенная недостаточность АТ III наблюдается у пациентов с печеночной недостаточностью (нарушение синтеза), с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом (повышенные потери), острым венозным тромбозом и ДВС-синдромом (повы-

шенное потребление), на фоне интенсивной гепаринотерапии и приема пероральных контрацептивов (синтетические прогестины). Также возможно связывание и инактивация АТ III антителами.

Уменьшение содержания гепарина в крови отмечается при сахарном диабете, атеросклерозе, поздних стадиях гипертонической болезни. Это обусловлено истощением запасов гепарина, который расходуется в качестве кофермента липопротеидлипазы. У больных с системной красной волчанкой и синдромом Шенлейна-Геноха нарушается образование комплекса АТ III с гепарином, и они не могут выполнить свою функцию. Описаны дефициты ПрС и ПрS, наследуемые аутосомно-доминантным путем.

Причиной тромбофилии бывают количественные и качественные (обусловленные аномалиями строения) нарушения со стороны плазменных факторов свертывания крови. Так, изменения концентрации, структуры и активности фибриногена (дисфибриногенемии) могут приводить к тромбозу. Часто встречается тромбофилия на фоне генетически обусловленной аномалии V фактора свертывания, в результате чего этот фактор не инактивируется протеином С.

Тромбозы отмечаются также при дефиците фактора Хагемана, при недостаточности калликреина, высокомолекулярного кининогена вследствие ослабления фибринолиза.

Активность некоторых прокоагулянтов повышается при воздействии на них компонентов плазмы. Так, гиперлипидемия вызывает спонтанную активацию фактора XII, что ускоряет образования протромбиназы. У больных с атеросклерозом и эссенциальной гипертензией отмечается увеличение в крови I, II, VIII и XII факторов свертывания. Массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина (в результате обширного повреждения тканей, гемолиза), как и внутрисосудистая активация фактора XII при септицемии могут привести к внутрисосудистому свертыванию крови и нарушению гемодинамики.

Выделяют тромбофилии, обусловленные нарушениями фибринолиза. Дефицит или аномалии плазминогена, сниженное высвобождение тканевого активатора плазминогена ведут к недостаточному фибринолизу. Так при атеросклерозе, артериальной гипертензии, инфаркте миокарда нарушается метаболизм в сосудистой стенке и уменьшается секреция тканевого активатора плазминогена, что снижает фибринолитическую активность. Недостаточность фибринолиза отмечается при воспалении вследствие усиленной выработки эндотелием

ИАП первого типа. ИАП второго (урокиназного) типа продуцируются клетками злокачественных опухолей.

Инактивация и/или истощение резерва плазминогена развивается вследствие увеличения содержания в плазме ингибиторов фибринолиза (α_2 -антиплазмина, α_1 -антитрипсина). Истощения плазмина при ДВС-синдроме, массивных тромбозах, системных васкулитах является одной из причин тромбозов.

Избыток антиплазминов также может явиться причиной формирования тромбофилического состояния. Описаны редкие генетически обусловленные нарушения с повышением выработки антиплазминов. При болезнях почек наблюдается увеличение количества циркулирующих ингибиторов плазмина и ослабление фибринолитической активности.

Снижение фибринолитической активности крови отмечается при дефиците XII фактора свертывания, прекалликреина и ВМК. Зависимый от XIIа фактора фибринолиз нарушается при васкулитах, ДВС синдроме, лечении стрептокиназой и т.д.

Приобретенные тромбофилии, аутоиммунного и инфекционно-иммунного генеза встречаются при антифосолипидном синдроме, иммунных тромбоваскулитах, системных иммунных заболеваниях (болезнь Бехчета), гипертрофической миокардиопатии, при инфекционно-иммунных заболеваниях (гемолитико-уремический синдром, тяжелой бактериальной эндокардит), а также при обменных заболеваниях (гипергомоцистеинемии, сахарном диабете, ожирении, подагре, гиперлипидемиях).

Лекарственные формы тромбофилии связаны с приёмом оральных контрацептивов, наблюдаются при длительной гепаринотерапии (тромбоцитопения, рикошетный тромбоз при дефиците антитромбина III), при лечении непрямыми антикоагулянтами кумаринами – варфарином (на фоне дефектов в системе протеина C), при лечении тромболитиками (истощение плазминогена), L-аспарагиназой

3.3.2. Важнейшие проявления и осложнения тромбофилий:

- тромбоэмболии, ишемии и инфаркты;
- невынашивание беременности и внутриутробная гибель плода;
- злокачественная пурпура новорожденных;
- кратное возрастание риска тромбоэмболий при беременности,

- гиперлипидемиях, хирургических вмешательствах;
- высокий риск метастазирования злокачественных образований;
 - значительное повышение риска развития лекарственных тромбозов;
 - увеличение риска тромбозов при всех видах полиглобулии и больших потерях жидкости.

3.4. Тромбогеморрагический синдром (ДВС-синдром)

Тромбогеморрагический синдром– универсальное неспецифическое нарушение системы гемостаза, характеризующееся рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдромом) с образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови (тромбоцитов, эритроцитов), блокирующих микроциркуляцию в жизненно важных органах и вызывающих в них глубокие функционально-дистрофические изменения; активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, фибринолитической, каликреин-кининовой) и тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения потребления); сочетанием микротромбирования кровеносных сосудов с выраженной кровоточивостью.

3.4.1. Этиологические формы острого и подострого ДВС-синдрома

1. Инфекционно-септический: при бактериальных и вирусных инфекциях; токсически-шоковый (в том числе при абортах).
2. Травматический и при деструкциях тканей: при ожогах; синдроме длительного сдавления; массивных травмах; при некрозах тканей и органов (острая токсическая дистрофия печени, некротический панкреатит, острый инфаркт миокарда и др.); при острым внутрисосудистом гемолизе, в том числе при переливаниях несовместимой крови; при травматичных операциях; при массивных гемотрансфузиях; при гемобластозах, прежде всего при остром промиелоцитарном лейкозе; при острой лучевой болезни.
3. Акушерский и гинекологический: при эмболии околоплодными водами (особенно инфицированными); при ранней отслойке и предлежании плаценты; при атонии и массаже матки; при внут-

- риутробной гибели плода и его ретенции; при эклампсии.
4. Шоковый (в 90-100 % случаев всех терминальных состояниях).
 5. В процессе интенсивной химиотерапии.
 6. При трансплантации органов.

Наиболее частыми причинами хронического ДВС-синдрома являются хронический сепсис, включая затяжной септический эндокардит; хронические иммунные и иммунокомплексные болезни; хронические вирусные заболевания (гепатит, ВИЧ и др.); опухолевые процессы (рак, лимфомы, лейкозы и др.).

3.4.2. Механизмы развития ДВС-синдрома

Основой развития ДВС-синдрома является *резко выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного механизмов гемостаза с последующим присоединением вторичного повреждения эндотелия.*

1-я стадия – гиперкоагуляция характеризуется активацией гемостатических механизмов и образованием множества рыхлых сгустков фибрина в мелких и магистральных сосудах (генерализованное внутрисосудистое свертывание крови). Вследствие распространенного тромбообразования усиленно потребляются компоненты системы гемостаза (факторы свертывания, антикоагулянты и тромбоциты). Образующиеся тромбы блокируют микроциркуляцию, нарушая функционирование внутренних органов (легких, печени, почек) с развитием острой полиорганной недостаточности. Параллельно активируется фибринолиз, и в плазме накапливаются продукты деградации фибрина, которые обладают антикоагулянтной активностью.

Таким образом, складывается ситуация, при которой запасы физиологических компонентов системы гемостаза истощаются: факторы свертывания, антикоагулянты и тромбоциты расходуются (потребляются) на фоне прогрессирующей активацией фибринолиза.

Развивается *2-я стадия синдрома – коагулопатия потребления.* В плазме на фоне дефицита тромбоцитов и факторов свертывания накапливаются вторичные антикоагулянты (фибрин, ПДФ), что и ведет к нарастающей гипокоагуляции и развитию кровоточивости в зонах повреждения (операционная рана, полость матки, места инъекций).

3-я стадия – гипокоагуляция. Характерно истощение запасов всех коагулянтов и антикоагулянтов, развивается выраженная гипофибри-

ногемия, тромбоцитопения. Фибринолитическая активность резко повышена (вторичный гиперфибринолиз). В эту стадию развиваются кровотечения не только в зонах повреждения, но и в неповрежденных тканях (слизистые глаз, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, дыхательных путей).

4-ая стадия – стадия исходов (стадия остаточных проявлений блокады сосудов микротромбами).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

1. Чем проявляются расстройства гемостаза?
2. Охарактеризуйте нарушения и последствия сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.
3. Охарактеризуйте нарушения коагуляционного гемостаза и отметьте их последствия.
4. Охарактеризуйте нарушения антикоагулянтной системы крови и отметьте их последствия
5. Охарактеризуйте нарушения фибринолитической системы крови и отметьте их последствия
6. Что следует понимать под термином «тромбофилия»?
7. Охарактеризуйте нарушения тромбогенной и тромборезистентной активности сосудистой стенки.
8. Назовите и охарактеризуйте основные механизмы развития гиперкоагуляции и гипокоагуляции.
9. Что следует понимать под синдромом ДВС (диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) и какие формы патологии приводят к его развитию?
10. Назовите и охарактеризуйте стадии и механизмы развития ДВС-синдрома.
11. Какие формы патологии приводят к развитию хронического ДВС-синдрома?
12. Каковы принципы терапии различных форм геморрагического синдрома?
13. Каковы особенности терапии тромбофилического синдрома?
14. Назовите и охарактеризуйте виды терапии в разной стадии ДВС-синдрома.

ЛЕКЦИЯ 21

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ. КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая система (ССС) – важнейший компонент системы крово- и лимфообращения. Она, помимо сердца и сосудов, включает ещё кровь и лимфу.

Система крово- и лимфообращения – ведущая не только исполнительная, но и интегрирующая система целостного организма, объединяющая все его ткани и органы. Условно в этой системе выделяют два звена: центральное и периферическое.

Центральное крово- и лимфообращение, осуществляемое на уровне сердца и крупных сосудов, обеспечивает такие функции: 1) поддержание системного давления крови; 2) направление движения крови как от сердца, так и к сердцу, а лимфы – только к сердцу; 3) демпфирование значительных (систолических и диастолических) колебаний артериального давления (АД) при выбросе крови из желудочков сердца.

Периферическое крово- и лимфообращение (син.: регионарное, органно-тканевое, местное) осуществляется в сосудах отдельных органов и тканей, в том числе в сосудах микроциркуляторного русла, и обеспечивает ток крови в них в соответствии с их постоянно меняющейся функциональной активностью и уровнем пластических процессов.

В норме СССР оптимально обеспечивает текущие потребности органов и тканей в кровоснабжении. При этом уровень системного кровообращения зависит от деятельности сердца, тонуса сосудов и состояния системы крови (величины её общей и циркулирующей массы, а также реологических свойств).

Несмотря на наметившуюся в последние годы тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему занимают первое место среди причин инвалидизации и гибели современного человека («убийца номер один»).

Высокая летальность от болезней ССС в значительной мере обусловлена широкой распространённостью различных форм патологии сердца, прежде всего – ишемической болезни сердца (ИБС). В промышленно развитых странах 15-20 % взрослого населения страдают ИБС. Это заболевание становится причиной внезапной смерти $\frac{2}{3}$ пациентов, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Около половины людей, страдающих болезнями сердца, становятся инвалидами в трудоспособном возрасте. Постоянно увеличивается заболеваемость и смертность от них среди молодого населения (до 35 лет), а также лиц, проживающих в сельской местности. Только в России ежемесячно от инфаркта миокарда и инсульта становятся инвалидами или умирают около 100 000 человек.

Основные факторы, определяющие высокую заболеваемость ССС, следующие: 1) повторные затяжные стрессы с эмоционально негативной окраской, приводящие к развитию гипокэпнии; 2) хроническая гиподинамия; 3) интоксикация алкоголем и курение табака; 4) избыточное потребление чая, кофе и других «бытовых допингов»; 5) некачественное, несбалансированное питание и переедание; 6) избыточная масса тела и др.

Всего называют более 50 факторов риска, существенная роль которых в возникновении кардиоваскулярной патологии чётко установлена. Ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний у человека Н.А. Агаджанян и др. считают гипокэпнию.

Нарушения функций сердца, сосудистого тонуса или количества и качества крови могут привести к недостаточности кровообращения.

1. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Недостаточность кровообращения (НК) – состояние, при котором ССС не обеспечивает потребности тканей и органов в кровоснабжении: доставку к ним с кровью кислорода, субстратов питательных и регуляторных веществ, а также транспорт от тканей углекислоты и различных метаболитов.

Основными причинами НК являются:

- 1) расстройства сердечной деятельности;
- 2) нарушения тонуса стенок кровеносных сосудов;
- 3) изменения ОЦК;
- 4) нарушение реологических свойств крови.

Виды НК

По степени компенсации расстройства функций системы кровообращения выделяют две формы НК: 1) компенсированная; 2) некомпенсированная. При компенсированной НК признаки расстройства кровообращения выявляют при нагрузке, при некомпенсированной – в покое.

По скорости развития и течения: острая и хроническая.

Острая НК развивается в течение короткого времени (часы или сутки). Наиболее частые её причины: 1) острый инфаркт миокарда; 2) различные варианты острой сердечной недостаточности; 3) некоторые виды аритмии (пароксизмальная тахикардия, выраженная брадикардия, мерцательная аритмия и др.); 4) шок; 5) острая кровопотеря.

Хроническая НК развивается на протяжении нескольких месяцев или лет. Наиболее частые её причины: 1) длительно текущие миокардиты; 2) миокардиодистрофии; 3) перикардиты; 4) кардиосклероз; 5) пороки сердца; 6) гипер- и гипотензивные состояния; 7) анемии; 8) гиперволемии различного генеза.

По выраженности признаков недостаточности кровообращения: I степени, II степени и III степени.

НК I степени (по классификации проф. Н.Д. Стражеско и проф. В.Х. Василенко – I стадия, начальная). Основные признаки: снижение фракции выброса, уменьшение скорости сокращения миокарда, сердцебиение, одышка, быстрая утомляемость. Указанные признаки выявляют при физической нагрузке, они отсутствуют в покое.

НК II степени (II стадия, умеренно или значительно выраженная НК). Указанные выше и другие признаки НК обнаруживают как в покое, так и (особенно) при физической нагрузке.

НК III степени (III стадия, конечная). Характеризуется значительными нарушениями сердечной деятельности и гемодинамики в покое, а также развитием существенных дистрофических и структурных изменений в органах и тканях.

При анализе патологических процессов ССС условно выделяют две группы типовых её форм патологии: 1) нарушения центрального кровообращения (обусловленные расстройством сердечной деятельности и патологией магистральных сосудов); 2) расстройства периферического (регионального) кровообращения, включающие и нарушения микроциркуляции.

Большую часть различных патологических процессов, поражающих сердце, относят к трём группам типовых форм патологии: коронарной недостаточности, сердечной недостаточности, аритмиям.

2. КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Коронарная недостаточность (КН) – типовая форма патологии сердца, характеризующаяся превышением потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма над их притоком по коронарным артериям, а также нарушением оттока от миокарда продуктов обмена веществ, биологически активных соединений, ионов и других агентов.

2.1. Виды коронарной недостаточности

Все разновидности КН разделяют на два основных вида: 1) *обратимые*; 2) *необратимые*. К обратимым (транзиторным) нарушениям коронарного кровотока относят стенокардию, к необратимым – инфаркт миокарда.

2.1.1. Стенокардия

Стенокардия (син.: грудная жаба; лат. *angina pectoris* – «грудная боль») – типовая форма коронарной недостаточности, характеризующаяся (в типичных случаях) сильной сжимающей болью в области грудины (вследствие ишемии миокарда), часто иррадиирующей в область левой лопатки, левого плеча, левой руки.

Различают следующие основные ее виды.

Стенокардия стабильного течения (син.: типичного течения) – наиболее часто встречающаяся разновидность стенокардии. Обычно бывает следствием снижения коронарного кровотока до критического уровня. Эпизоды стенокардии развиваются в результате увеличения работы сердца.

Стенокардия нестабильного течения (син.: нарастающая, crescendo) характеризуется нарастающей частотой, длительностью и тяжестью эпизодов стенокардии, возникающей нередко даже в покое. Эти эпизоды обычно бывают результатом разрушения атеросклеротической бляшки и развития тромба на месте дефекта, эмболии коронарной артерии или спазма ветви венечной артерии сердца. Не-

редко эти эпизоды пролонгированы во времени и завершаются инфарктом миокарда. В связи с этим такие эпизоды обозначают ещё как прединфарктное состояние.

Вариантная стенокардия (син.: стенокардия Принцметала) – результат длительного спазма коронарных артерий. Существенно, что повторные (даже кратковременные – до 3-8 мин) эпизоды стенокардии могут обуславливать формирование небольших участков некроза миокарда с последующим развитием мелкоочагового кардиосклероза.

2.1.2. Состояния после реперфузии миокарда

Состояния после реперфузии (реваскуляризации) миокарда развивается у пациентов с ИБС в результате таких событий:

- *хирургическое возобновление или значительное увеличение коронарного кровотока (например, после аортокоронарного шунтирования; чрескожной внутрисосудистой ангиопластики, заключающейся в растяжении суженного участка коронарной артерии с помощью баллончика, объём которого увеличивается при заполнении его жидкостью или газом; тромб- или эмболэктомии и др.);*
- *медикаментозное восстановление тока крови в коронарных артериях (например, вследствие тромболиза, дезагрегации форменных элементов крови с помощью тромбо- и фибринолитиков или дезагрегантов).*

Необратимое прекращение или длительное значительное уменьшение притока крови по коронарной артерии в каком-либо регионе сердца завершается, как правило, развитием инфаркта миокарда.

2.1.3. Инфаркт миокарда

*Инфаркт (лат. *infracts* – набитый, имеется в виду «набитый» клетками крови, гомогенный) – типовая форма коронарной недостаточности, характеризующаяся остро развивающимся очаговым некрозом сердечной мышцы.*

Инфаркт миокарда бывает результатом абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока. Примерно в 95 % случаев имеет в своей основе выраженный атеросклероз коронарных артерий. Инфаркт миокарда чреват жизненно опасными осложнениями: 1) нарушения ритма сердца (часто развивается трепетание и фиб-

риляция предсердий и желудочков и/или блокада проведения импульсов возбуждения по проводящей системе сердца; 2) кардиогенный шок; 3) множественные тромбы (в желудочках и предсердиях; в венах, особенно нижних конечностей и брюшной полости); 4) разрыв стенок желудочков или межжелудочковой перегородки; 5) сердечная недостаточность; 6) аневризма сердца; 7) острый перикардит.

Если инфаркт не приводит к смерти пациента, погибший участок сердца замещается соединительной тканью. Развивается крупноочаговый кардиосклероз.

2.1.4. Причины коронарной недостаточности

Многочисленные факторы и состояния, способные вызвать КН, объединяют в три основные, как правило, взаимосвязанные и взаимозависимые группы:

1. *Вызывающие уменьшение или полное прекращение притока крови к миокарду по коронарным артериям.* Эти факторы обозначают как коронарогенные. Они обуславливают развитие так называемой абсолютной КН (то есть вызванной абсолютным снижением доставки крови к миокарду).

2. *Обуславливающие существенное повышение расхода миокардом кислорода и субстратов метаболизма в сравнении с уровнем их притока.*

3. *Приводящие к снижению содержания кислорода и субстратов обмена веществ в крови и клетках миокарда.*

Последние две группы факторов обозначают, как некоронарогенные, а КН, вызываемую ими, относительной. Относительная КН может развиваться как при изменённых (чаще), так и при неизменённых артериях сердца и при нормальном или даже повышенном (в сравнении с покоем) притоке крови в миокарду (реже).

Абсолютное снижение притока крови к миокарду по коронарным артериям связано со следующими событиями.

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Первые признаки атеросклероза сосудов сердца обнаруживают уже в молодом возрасте. У детей 11-15 лет выявляют мелкие жировые пятна – «липидные полоски» в стенке нисходящей ветви левой коронарной артерии, а в 4 % случаев – небольшие атеросклеротические бляшки. У случайно погибших людей в возрасте 36-40 лет видимые глазом атеросклеротические изменения артерий отмечены уже в 66 % случа-

ев. У всех умерших от инфаркта миокарда на вскрытии обнаруживают системное атеросклеротическое поражение сосудов, включая коронарные. У 92 % пациентов со стенокардией на коронароангиограммах выявляют значительные локальные сужения просвета как минимум одной из главных венечных артерий сердца. При этом выявлено, что при 50 % сужении просвета артерии уменьшение её внешнего диаметра (например, при сокращении мышечных волокон) только на 9-10 % вызывает полную окклюзию сосуда и прекращение притока крови к миокарду.

Агрегация форменных элементов крови (главным образом – эритроцитов и тромбоцитов) *и образование тромбов в венечных артериях сердца.* Этим процессам в значительной мере способствуют атеросклеротические изменения в стенках сосудов, турбулентный характер кровотока в них, повышение содержания и активности факторов свёртывающей системы крови, высвобождающихся из повреждённых клеток крови и сосудистой стенки. Указанные факторы дополнительно стимулируют агрегацию и адгезию тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, высвобождение из них ФАВ, потенцирующих сначала клеточную агрегацию в просвете и на стенках коронарных артерий, а позже – тромбообразование на них.

Спазм коронарных артерий. Развитие КН в результате сосудистого спазма доказано современными ангиографическими исследованиями. Впервые мнение о возможности вазоконстрикции как о причине КН было высказано W. Osler еще в 1910 г. В 1959 г. M. Pzinzmetall et al. описали случай стенокардии, развивающейся в результате длительного спазма ветви коронарной артерии проксимальнее атеросклеротической бляшки. Большое значение в развитии коронароспазма имеют катехоламины, тромбоксан A_2 , простагландин $F_{2\alpha}$, лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 и другие вазоконстрикторы. Значительное увеличение их содержания в крови или повышение чувствительности миоцитов сосудов миокарда к этим вазоконстрикторам, как правило, сопровождается всеми клиническими, ЭКГ и биохимическими изменениями, свойственными стенокардии.

В реальной жизни *КН – результат действия комплекса взаимосвязанных следующих патогенетических факторов:* 1) сокращение мышц коронарных артерий и уменьшение их просвета под влиянием различных вазоконстрикторов; 2) сужение и закрытие просвета артериального сосуда агрегатами форменных элементов крови и «обратимым» тромбом; 3) уменьшение внутреннего диаметра венечной арте-

рии в результате утолщения её стенки (за счёт атеросклеротических изменений, гипертрофии мышечного слоя, фиброзных изменений, отёка и др.).

Уменьшение притока крови к сердцу и снижение в связи с этим перфузионного давления в коронарных артериях возникают в таких ситуациях: 1) значительная бради- или тахикардия (особенно пароксизмальная); 2) трепетание и мерцание предсердий и/или желудочков сердца; 3) недостаточность аортальных клапанов; 4) острая артериальная гипотензия; 5) выраженный спазм или сдавление коронарных артерий сердца (опухолью, рубцом, инородным телом).

Значительное увеличение как потребления миокардом кислорода и субстратов, так и ускорение обмена веществ вызывают следующие патогенетические факторы.

• *Существенное повышение в сердце содержания катехоламинов (например, при стрессе или гормонально-активной феохромоцитоме). Избыток катехоламинов в миокарде обуславливает развитие их кардиотоксического эффекта вследствие:*

- 1) *чрезмерного повышения расхода O_2 и субстратов метаболизма усиленно функционирующим миокардом, обусловленного положительными хроно-, ино-, батмо- и дромотропным эффектами катехоламинов;*
- 2) *снижения эффективности «энергопродуцирующих» процессов (ресинтеза макроэргов) в связи с «непроизводительным» расходом кислорода и субстратов окисления, вызванного повреждением мембранного аппарата кардиомиоцитов (прежде всего – сарколеммы и митохондрий) и инактивацией их ферментных систем (тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта); при этом мембраны и ферменты повреждаются свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и перекисного окисления липидов. Образование их стимулируют катехоламины, а также активированные гидролазы лизосом и разобщение процесса окислительного фосфорилирования;*
- 3) *уменьшения (в сравнении с необходимым) величины коронарного кровообращения, обусловленного укорочением (в условиях «катехоламиновой» тахикардии) диастолического периода, в течение которого приток крови к миокарду максимален; повышением напряжения миокарда и сдавления в связи с этим коронарных сосудов; усилением агрегации клеток крови в просвете микрососудов.*

• *Значительное повышение интенсивности работы сердца наиболее часто бывает следствием:*

- 1) острой чрезмерной физической нагрузки;
- 2) длительной тахикардии;
- 3) острой артериальной гипертензии;
- 4) выраженной гемоконцентрации;
- 5) значительной гиперволемии.

Важно отметить, что чрезмерное увеличение работы сердца, а также причины, вызвавшие её, как правило, одновременно обуславливают и активацию симпатoadренальной системы.

Общее значительное снижение содержания в крови кислорода и/или субстратов обмена веществ вызывают следующие причины:

1) различные типы генерализованной гипоксии, например, при дыхательной или сердечной недостаточности, выраженной анемии или при высотной гипоксии, 2) тяжёлый сахарный диабет, приводящий к дефициту глюкозы в клетках миокарда и др.

Следует отметить, что только гипоксия или только дефицит субстратов метаболизма обуславливают меньшую степень альтерации миокарда, чем его ишемия. Это обусловлено сохранением в миокарде коронарного кровотока.

2.1.5. Патогенез повреждения сердца при коронарной недостаточности

Недостаток кислорода и субстратов обмена веществ в миокарде, а также нарушение оттока продуктов нарушенного обмена веществ, ионов, ФАВ в условиях КН обуславливают «включение» следующих типовых механизмов повреждения миокарда: 1) расстройство процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов; 2) повреждение мембран и ферментов кардиомиоцитов; 3) дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах; 4) расстройство механизмов регуляции сердечной деятельности.

Указанные механизмы реализуются, главным образом, в зоне ишемии, в меньшей мере – за её пределами.

2.1.6. Изменения основных показателей функций сердца при коронарной недостаточности

КН сопровождается характерными изменениями ЭКГ и различ-

ных показателей сократительной функции сердца.

2.1.6.1. Изменения ЭКГ

В покое примерно у половины пациентов, не перенёвших инфаркт миокарда, каких-либо характерных отклонений ЭКГ не выявляют. *В момент болевого приступа, как правило, регистрируют такие признаки:* 1) снижение («депрессия») сегмента ST (он становится горизонтальным либо дугообразным); 2) инверсия зубца T (часто, но не всегда); 3) преходящий подъём сегмента ST при вариантной стенокардии. При отсутствии противопоказаний ЭКГ исследуют и на фоне нагрузок.

2.1.6.2. Изменения показателей сократительной функции сердца

Ударный и сердечный выброс, как правило, снижаются. Величина снижения обычно коррелирует со степенью и продолжительностью ишемии миокарда, размером и топографией повреждённой зоны сердца. Уменьшение величины ударного выброса связано в основном с «выключением» ишемизированного региона миокарда из сократительного процесса. Один из механизмов компенсации снижения ударного выброса сердца – тахикардия. Она обусловлена в основном активацией симпатической и симпатoadреналовой систем (в ответ на падение величины сердечного выброса), а также повышением давления крови в полых венах и предсердиях.

Конечное диастолическое давление в полостях сердца обычно возрастает в результате снижения сократительной функции повреждённого участка миокарда и уменьшения степени диастолического расслабления миокарда. Это вызвано его субконтрактурным состоянием в связи с избытком в гиалоплазме и миофибриллах кардиомиоцитов ионов кальция. Для быстрого и эффективного расслабления миоцитов необходима ликвидация актомиозиновых «мостиков», образующихся при участии Ca^{2+} в период систолы. Подобные изменения возможны лишь при условии «откачивания» ионов Ca^{2+} из гиалоплазмы в клеточный ретикулум (при достаточном количестве АТФ, эффективной работе АТФазы саркоплазматической сети и оптимальном состоянии плазмолеммы и мембран органелл). Эти условия при ишемии миокарда отсутствуют.

Скорость систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда существенно снижается. Это бывает результа-

том дефицита АТФ в клетках миокарда, повреждения мембран миофибрилл, саркоплазматической сети и саркоплазмы, а также снижения активности Ca^{2+} -зависимых АТФаз.

2.2. Принципы терапии коронарной недостаточности

Этиотропный принцип имеет целью устранение или уменьшение патогенного действия этиологических факторов КН, которые: во-первых, вызывают уменьшение или полное прекращение притока крови к миокарду по коронарным артериям (для этого проводят мероприятия, направленные на торможение развития атеросклероза, предотвращение эпизодов коронаростеноза, нарушений ритма сердца, профилактику и терапию тромбоза коронарных артерий и системной гипоксии); во-вторых, приводят к увеличению потребления кислорода и субстратов обмена веществ миокардом (в связи с этим, пациентам ограничивают уровень психической и физической нагрузки, а также устраняют патологические состояния, сопровождающиеся общей гипоксией, дефицитом глюкозы и т.д.); в-третьих, ухудшают коронарный кровоток и т.д.

Также назначают лекарственные средства различных групп: симпатолитики, адrenoблокаторы, холиномиметики, вазодилататоры, антиагреганты и другие вещества, улучшающие коронарный кровоток.

Патогенетический принцип заключается в блокаде основного и ведущих звеньев патогенеза коронарной недостаточности, для этого: 1) проводят коррекцию механизмов энергетического обеспечения миокарда на этапах ресинтеза АТФ, транспорта энергии к кардиомиоцитам, использования ими энергии АТФ; 2) устраняют или уменьшают степень альтерации мембран и ферментов клеток миокарда; 3) уменьшают или ликвидируют дисбаланс ионов и жидкости в миокарде; стимулируют пластические процессы в сердце; 4) корректируют нарушенные механизмы регуляции миокарда; 5) ликвидируют хроническую гипоксию (используя комплекс «Самоздрав» – тренажёр-капникатор и капнометр).

Саногенетический принцип терапии имеет цели активизации или потенцирования механизмов защиты, компенсации, приспособления и процессов репарации. Для этого используют материалы и средства, направленные, во-первых, на усиление коллатерального кровообращения миокарда; во-вторых, на понижение потребности структур миокарда сердца в кислороде; в-третьих, на повышение резистентно-

сти миокарда к гипоксии и токсическим веществам.

Симптоматический принцип используют для устранения неприятных, усугубляющих состояние пациента симптомов (например, болей в сердце или страха смерти).

3. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сердечная недостаточность (СН) – типовая форма патологии, при которой сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в адекватном (их функциям и уровню пластических процессов в них) кровоснабжении. Проявляется СН меньшей, в сравнении с необходимой, величиной сердечного выброса, а также циркуляторной гипоксией. Сущность СН заключается в том, что сердце (при данном сосудистом сопротивлении) не способно переместить в артериальное русло всю кровь, притекающую к нему по венам.

СН – одна из частных причин утраты трудоспособности, инвалидизации и смерти пациентов, страдающих заболеваниями ССС. СН – не нозологическая форма, не болезнь, а синдром, развивающийся при многих болезнях, в том числе поражающих органы и ткани, не относящиеся к ССС.

3.1. Этиология сердечной недостаточности

СН может быть вызвана тремя группами причин: 1) оказывающими прямое повреждающее действие на сердце, 2) обуславливающими его функциональную перегрузку, 3) снижающими сократительную функцию (инотропизм) сердца.

3.1.1. Факторы, непосредственно повреждающие сердце

Физической природы: 1) сдавление сердца (экссудатом, кровью, эмфизематозными лёгкими, опухолью); 2) электрический ток (при электротравме, проведении дефибрилляции сердца); 3) механическая травма (при ушибах грудной клетки, проникающих ранениях, хирургических манипуляциях).

Химической природы: 1) нелекарственные химические соединения (например, разобшители окислительного фосфорилирования: α-динитрофенол, соли кальция, ингибиторы ферментов, соли тяжёлых металлов, гидроперекиси липидов и белков); 2) лекарственные сред-

ства в неадекватной дозировке (например, антагонисты кальция, сердечные гликозиды, адrenoблокаторы); 3) дефицит кислорода; 4) недостаток химических соединений (солей металлов), необходимых для обмена веществ.

Биологической природы: 1) высокое содержание ФАВ (например, катехоламинов, тироксина); 2) дефицит или отсутствие биологически важных соединений, необходимых для реализации метаболизма (например, ферментов, витаминов, субстратов метаболизма биологической природы); 3) длительная ишемия или инфаркт миокарда (обуславливает прекращение его сокращения в зоне повреждения, что сопровождается функциональной перегрузкой миокарда вне зоны ишемии или инфаркта); 4) кардиомиопатии – поражения миокарда, преимущественно дистрофической, невоспалительной природы (характеризуются существенными структурно-функциональными изменениями в сердце).

3.1.2. Факторы, обуславливающие функциональную перегрузку сердца

Увеличивающие преднагрузку (объём крови, притекающей к сердцу и увеличивающей давление наполнения его желудочков): 1) гиперволемиа; 2) полицитемиа; 3) гемоконцентрация; 4) недостаточность предсердно-желудочковых клапанов сердца (сопровождающиеся увеличением остаточного объёма крови в желудочках).

Увеличивающие постнагрузку (сопротивление изгнанию крови из желудочков в аорту и лёгочную артерию. Основной фактор постнагрузки – повышение общего периферического сосудистого сопротивления). Возможными причинами возрастания постнагрузки являются: 1) артериальная гипертензия любого генеза (особенно гипертонический криз); 2) стенозы клапанных отверстий сердца; 3) сужения крупных артериальных стволов (аорты, лёгочной артерии).

3.2. Виды сердечной недостаточности

По патогенезу: 1) миокардиальная СН (в результате непосредственного повреждения миокарда); 2) перегрузочная СН (в результате перегрузки сердца) объемом или сопротивлением; 3) смешанная СН (в результате сочетания прямого повреждения миокарда и его перегрузки).

По первичности снижения сократительной функции миокарда или притока венозной крови к сердцу СН бывает:

- *первичная (кардиогенная)* – возникает в результате преимущественного снижения сократительной функции сердца при близкой к нормальной величине притока венозной крови к нему. Наиболее частыми её причинами являются: 1) ишемическая болезнь сердца (может сопровождаться инфарктом миокарда, кардиосклерозом, дистрофией миокарда); 2) миокардит (например, при воспалительных поражениях мышцы сердца или выраженных и длительных эндотоксинемиях); 3) кардиомиопатия;

- *вторичная (некардиогенная)* – развивается в результате первичного преимущественного уменьшения венозного притока к сердцу при близкой к нормальной величине сократительной функции миокарда. Наиболее частыми ее причинами считаются: 1) острая массивная кровопотеря; 2) нарушение диастолического расслабления сердца и заполнения его камер кровью, например, при его сдавлении жидкостью (кровью, экссудатом), накапливающейся в полости перикарда; 3) длительные эпизоды пароксизмальной тахикардии (что приводит к снижению сердечного выброса и возврату венозной крови к сердцу); 4) коллапс (например, вазодилатационный).

По преимущественно поражённому отделу сердца СН бывает:

- *левожелудочковая* – развивается в результате повреждения или перегрузки миокарда левого желудочка;

- *правожелудочковая* – сопровождается увеличением сопротивления сосудов малого круга кровообращения, что ведёт к повышению объёма крови, притекающего к правому желудочку, и к его перегрузке. Она формируется по таким причинам: 1) недостаточность левого желудочка в связи с увеличением давления наполнения в нём; 2) повреждение или перегрузке миокарда правого желудочка, например, при хронических обструктивных заболеваниях лёгких – бронхитах, бронхиальной астме, пневмосклерозе, эмфиземе лёгких;

- *тотальная* (одновременно имеет место право- и левожелудочковая недостаточность).

По скорости развития СН бывает:

- *острая* (минуты, часы, дни) – результат острого инфаркта миокарда, множественной эмболии лёгочных сосудов, гипертонического криза, острого токсического миокардита;

- *хроническая* (недели, месяцы, годы) – следствие хронической

артериальной гипертензии, хронической дыхательной недостаточности, длительной анемии, хронических пороков сердца.

3.3. Общий патогенез развития сердечной недостаточности

Миокардиальная форма СН характеризуется снижением развиваемого сердцем напряжения, что проявляется падением силы и скорости его сокращения и расслабления.

Перегрузочная форма СН формируется на фоне более или менее длительного периода его гиперфункции, что также приводит к снижению силы и скорости сокращения и расслабления сердца.

В обоих случаях (при перегрузке и при повреждении сердца) снижение его сократительной функции сопровождается включением экстра- и интракардиальных механизмов компенсации этого состояния. Эти механизмы взаимосвязаны, причём таким образом, что активация одного из них существенно влияет на реализацию другого.

3.3.1. Механизмы компенсации сниженной сократительной функции сердца

Повышение сократимости миокарда при его растяжении притекающей кровью (механизм Франка-Старлинга). Этот механизм – филогенетически наиболее ранний и надёжный механизм компенсации. Он обеспечивает увеличение напряжения, развиваемого сердцем в ответ на возрастающее растяжение миокарда, то есть увеличение длины мышечного волокна (в связи с этим, *механизм Франка-Старлинга называют гетерометрическим*, от греч. *heteros* – другой), а также повышение скорости сокращения и расслабления миоцитов в связи с более быстрым выходом ионов Ca^{2+} из эндоплазматической сети (ЭПС) и обратной «закачкой» их обратно.

Молекулярный механизм феномена Франка-Старлинга заключается в возрастании совокупной площади взаимодействия молекул актина и миозина в связи с увеличением количества актомиозиновых связей в мышечном волокне при участии ионов Ca^{2+} . Удлинение волокон миокарда при СН – следствие растяжения их под влиянием избыточного объёма крови в полостях сердца в результате снижения его сократимости.

Увеличение сократимости сердца при возрастании на него нагрузки сопротивлением. Этот *гомеометрический* (от греч. *homoios* –

подобный, тот же самый) механизм обеспечивает увеличение силы сокращений миокарда в ответ на повышенную нагрузку при неизменной длине миоцитов.

Молекулярный механизм гомеометрического феномена состоит в увеличении времени (экспозиции) взаимодействия актина и миозина при участии ионов Ca^{2+} . Это обусловлено тем, что повышенная нагрузка на миокард препятствует его сокращению. За это время большее количество активных центров и головок молекул миозина взаимодействует между собой с участием Ca^{2+} , что обеспечивает возрастание количества актомиозиновых мостиков и силы сокращения миокарда.

Возрастание сократимости сердца при увеличении частоты его сокращений. Молекулярный механизм заключается в увеличении содержания Ca^{2+} в сарколемме миоцитов. Это обусловлено тем, что повышение частоты сердечных сокращений увеличивает суммарную длительность потенциалов действия за единицу времени (например, за минуту), что приводит к увеличению времени поступления Ca^{2+} в миоциты. В связи с этим увеличивается количество и возрастает скорость образования комплексов « Ca^{2+} -тропонин» и, как следствие – актомиозиновых комплексов, обеспечивающих возрастание силы сокращения миокарда.

Повышение сократимости сердца в результате возрастания симпатических и симптоадреналовых влияний на него. Увеличение высвобождения катехоламинов симпатическими пресинаптическими нервными окончаниями, а также из мозгового вещества надпочечников бывает вызвано снижением сердечного выброса.

Повышение содержания катехоламинов в сердце приводит к таким изменениям:

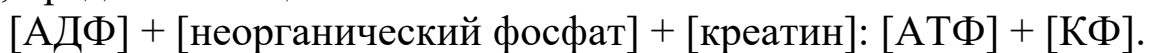
- *увеличение силы сокращений миокарда.* Молекулярный механизм действия адреналина и норадреналина заключается в следующем: 1) повышение плато потенциала действия (что сопровождается увеличением транспорта ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты); 2) ускорение темпа процесса «закачки» Ca^{2+} в цистерны саркоплазматической сети кардиомиоцитов; 3) увеличение выброса ионов Ca^{2+} («кальциевый залп») из саркоплазматической сети в период оттока в эндоплазму кардиомиоцитов;

- *увеличение скорости контрактильного процесса.* Молекулярный механизм действия катехоламинов сводится к активации через аденилатциклазную систему кардиомиоцитов протеинкиназы тропо-

нинового комплекса, что ускоряет взаимодействие между ионами Ca^{2+} и тропонином, а в конечном итоге приводит к формированию актомиозиновых связей.

Функционирование названных выше механизмов обеспечивает экстренную компенсацию снижения сократимости перегруженного или повреждённого миокарда. Однако это сопровождается значительным увеличением интенсивности функционирования сердца – его гиперфункцией.

Гиперфункция миокарда, в свою очередь, обуславливает экспрессию отдельных генов кардиомиоцитов. Она проявляется увеличением интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков. Сигналом к активации генома становится возрастание потенциала фосфорилирования, представляющего собой такое отношение:



Это является результатом увеличенного распада АТФ и КФ в гиперфункционирующем сердце.

Ускорение синтеза нуклеиновых кислот и белков миокарда приводит к нарастанию его массы – гипертрофии. Биологическое значение компенсаторной гипертрофии сердца заключается в обеспечении возросших функций органа за счёт увеличения его массы. В связи с этим интенсивность функционирования отдельных структур гипертрофированного миокарда снижается до величины, близкой к нормальной.

Вместе с тем, потенциальные возможности миокарда и далее увеличивать силу и скорость сокращения снижаются. Если на сердце продолжает действовать повышенная нагрузка или происходит дополнительное повреждение, сила и скорость его сокращений падают, а их энергетическая «стоимость» возрастает – развивается декомпенсация гипертрофированного сердца.

3.3.2. Механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца

«Срыв» (декомпенсация) длительно гипертрофированного миокарда возникает в результате:

- *расстройства регуляции гипертрофированного сердца в связи со своеобразной его «гипоиннервацией» (что обусловлено отставанием роста нервных окончаний от быстрого увеличения массы кардиомиоцитов);*

- *снижения «сосудистого обеспечения» миокарда* (вызвано отставанием роста артериол и капилляров от прогрессирующего увеличения размеров и массы мышечных клеток, то есть развитием относительной коронарной недостаточности);
- *большого увеличения массы клеток миокарда по сравнению с площадью их поверхности* (учитывая, что в сарколемме локализованы ферменты транспорта катионов, субстратов метаболизма, рецепторные белки, это изменение обуславливает развитие ионного дисбаланса, нарушение метаболизма кардиомиоцитов и регуляции их функций);
- *снижения энергообеспечения клеток миокарда* (в результате отставания биогенеза митохондрий от быстрого нарастания массы миофибрилл);
- *понижения сократительной функции сердца*, обусловленного увеличением соотношения между лёгкими (длительно живущими) и тяжёлыми (короткоживущими) цепями головок миозина, служащими носителями АТФазной активности;
- *нарушения пластических процессов в кардиомиоцитах* в результате: 1) относительно меньшего (в сравнении с массой миофибрилл) количества митохондрий; 2) уменьшения площади поверхности клеток миокарда; 3) снижения объёма микроциркуляторного русла; 4) развитие дефицита энергии; 5) уменьшения количества субстратов, необходимых для биосинтеза структур. Всё это проявляется развитием дистрофии миокарда.

Приведённый выше комплекс сдвигов, в конечном счёте, вызывает падение силы сердечных сокращений и скорости контрактильного процесса, то есть, развитие СН.

В целом снижение сократительной функции сердца – итог развития СН самой различной этиологии. Этот факт даёт основание для заключения о том, что, несмотря на разные причины и известное своеобразие начальных звеньев патогенеза СН, её конечные механизмы (на клеточном и молекулярном уровне) едины. Среди них в качестве главных выделяют следующие: 1) недостаточность энергообеспечения клеток миокарда; 2) повреждение их мембранного аппарата и ферментных систем; 3) нарушение содержания и соотношения между отдельными ионами внутри и вне клеток миокарда; 4) нарушения в генетической программе клеток миокарда и/или механизмах её реализации; 5) расстройства нейрогуморальной регуляции сердца.

Реализация этих механизмов приводит к снижению силы сердечных сокращений, скорости систолического сокращения и скорости диастолического расслабления миокарда.

Несмотря на то, что СН различного происхождения может развиваться с участием и других патогенетических факторов (особенно на начальном этапе), большая часть случаев СН бывает результатом действия комплекса указанных выше механизмов.

Расстройство процессов энергообеспечения кардиомиоцитов

Недостаточность энергообеспечения клеток миокарда сопровождается расстройством основных процессов, происходящих в этих клетках (прежде всего – сокращения и расслабления). Она развивается вследствие нарушения ресинтеза, транспорта и утилизации макроэргических фосфатных соединений. Так, при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты (содержащей 16 атомов углерода) образуется 130 молекул АТФ.

Снижение эффективности ресинтеза АТФ в основном бывает следствием подавления процесса окисления углеводов. Это происходит, потому что при действии большинства патогенных факторов в наибольшей мере (и прежде всего) происходит повреждение митохондрий. В норме главным источником энергии для миокарда служат высшие жирные кислоты (ВЖК).

В результате повреждения миокарда или чрезмерного длительного увеличения нагрузки на него окисление ВЖК в митохондриях нарушается, ресинтез АТФ снижается, что становится результатом действия таких патогенетических факторов:

- 1) увеличение концентрации восстановленных метаболитов и кофакторов (например, НАДН₂, НАДФН₂);
- 2) понижение в кардиомиоцитах напряжения кислорода;
- 3) уменьшение в клетках миокарда количества флавопротеидов;
- 4) снижение в кардиомиоцитах активности ацетил-КоА-карнитин-трансферазы; в результате этого в цитозоле клеток растёт концентрация ацетил-КоА, увеличивается синтез триглицеридов (а накопившийся в клетках ацетил-КоА, помимо указанных выше эффектов, ингибирует образование ацильных эфиров ВЖК, в результате чего последние не могут проникнуть в митохондрии и покидают кардиомиоциты);
- 5) подавление тканевого дыхания избытком недоокисленных промежуточных продуктов метаболизма ВЖК.

Основным источником АТФ при этом становится гликолитический путь расщепления глюкозы. Однако, он в 18 раз менее эффективен, чем её митохондриальное окисление, и не может в достаточной мере компенсировать дефицит макроэргов.

Нарушение механизмов транспорта энергии в кардиомиоцитах. СН может развиваться даже на фоне нормального содержания или незначительного снижения количества АТФ в миокарде. Это обусловлено тем, что собственно АТФ не служит переносчиком энергии к местам её использования. В результате этого на фоне высокого содержания АТФ в клетке может развиваться её дефицит в энергозатрачивающих эффекторных структурах, прежде всего – миофибриллах и ЭПС. Причина этого – расстройство системы транспорта энергии от мест её образования к эффекторным органеллам при помощи креатинфосфата (КФ) с участием ферментов: АТФ-АДФ-трансферазы (обеспечивающей транспорт энергии АТФ из матрикса митохондрий через внутреннюю мембрану) и митохондриальной креатинфосфаткиназы (КФК), локализуемой на внешней стороне внутренней мембраны митохондрий. Она обеспечивает транспорт макроэргической фосфатной связи на креатин с образованием креатинфосфата. Далее КФ поступает в цитозоль. Наличие КФК в миофибриллах и других эффекторных структурах обеспечивает эффективное использование ими КФ для поддержания необходимой концентрации АТФ.

Систему транспорта энергии в кардиомиоцитах существенно повреждают факторы, определяющие развитие СН. При действии патогенных агентов, вызывающих СН, сначала и в большей степени в клетках миокарда понижается концентрация КФ, а затем и в меньшей мере – АТФ. Кроме того, развитие СН сопровождается массивной потерей КФК кардиомиоцитами. Об этом свидетельствует увеличение активности сердечных изоэнзимов КФК в сыворотке крови. Учитывая, что основная доля АТФ (около 90 % общего количества) потребляется в реакциях, обеспечивающих сократительный процесс (около 70 % используется при сокращении миокарда, 15 % – для транспорта ионов Ca^{2+} в ЭПС и обмена катионов в митохондриях, 5 % – для активного переноса ионов Na^+ через сарколемму), повреждение механизма доставки АТФ к эффекторному аппарату клеток миокарда способствует быстрому и существенному снижению его сократимости.

Нарушение механизмов использования («утилизации») энергии АТФ. СН может развиваться также в условиях достаточного образования и транспорта АТФ в кардиомиоцитах. Это бывает следствием

повреждения ферментных механизмов утилизации энергии в клетках миокарда, главным образом за счёт снижения активности АТФаз. Прежде всего, это относится к АТФазе миозина, K^+ - Na^+ -зависимой АТФазе сарколеммы, АТФазе «кальциевой помпы» ЭПР. В результате этого эффекторный аппарат клеток миокарда не может использовать энергию АТФ. Нарушение обеспечения кардиомиоцитов энергией на этапах её образования, транспорта и утилизации может быть как инициальным механизмом снижения сократительной функций сердца, так и существенным фактором нарастания их депрессии.

Повреждение мембранного аппарата ферментных систем кардиомиоцитов

Повреждение мембран и энзимов клеток миокарда при СН происходит в результате действия следующих патогенетических факторов:

Избыточная интенсификация свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) и кардиотоксическое действие продуктов этого процесса.

Главными причинами интенсификации СПОЛ при СН являются: 1) увеличение содержания в миокарде прооксидатных факторов (продуктов гидролиза АТФ, катехоламинов, восстановленных форм метаболитов и коферментов, металлов с переменной валентностью, в частности железа миоглобина); 2) снижение активности и/или содержания факторов антиоксидантной защиты клеток миокарда как ферментной природы (каталаз, глутатионпероксидаз, супероксиддисмутазы), так и неферментной (токоферолов, соединений селена, убихинонов, аскорбиновой кислоты и др.); 3) избыток субстратов СПОЛ (высших жирных кислот, фосфолипидов, аминокислот, белков).

Чрезмерная активация гидролитических ферментов клеток миокарда обусловлена накоплением в них таких веществ: 1) ионов водорода, способствующих высвобождению и активации гидролаз лизосом; 2) ионов кальция, активирующих свободные и мембраносвязанные липазы, фосфолипазы, протеиназы; 3) избытка катехоламинов; 4) избытка высших жирных кислот и продуктов СПОЛ, активирующих фосфолипазы.

Детергентное действие на мембраны кардиомиоцитов амфифильных молекул (продуктов СПОЛ и гидролиза липидов) подразумевает: 1) внедрение указанных молекул в мембраны с нарушением конформации последних; 2) «вытеснение» из мембран интегральных

и периферических белков («депротеинизация» мембран), липидов («делипидизация» их) и разрушение клеточных мембран; 3) образование трансмембранных, сквозных каналов проницаемости.

Амфифилы (от греч. *amphi* – с обеих сторон, *philo* – люблю) – молекулы, имеющие две группировки (полярную – гидрофильную, неполярную – гидрофобную), способные проникать как в липидную, так и в нелипидную фазы клеточных мембран, что вызывает изменение их физических, структурных и ферментных свойств. Это проявляется нарушением функций клеток.

Образование сквозных (трансмембранных) каналов устраняет в норме избирательную направленность транспорта ионов, жидкости, субстратов и продуктов метаболизма, других веществ, что, как правило, приводит к гибели клетки.

Торможение процессов ресинтеза денатурированных липидных и белковых молекул мембран и ферментов, а также их повторного синтеза в основном обусловлено нарушением энергообеспечения и дефицитом субстратов пластических процессов в миокарде в условиях СН.

Модификация конформации белковых и липопротеидных молекул вызвана «деэнергизацией» (дефосфорилированием) указанных молекул в условиях нарушенного процесса энергообеспечения кардиомиоцитов.

Перерастяжение и микроразрывы сарколеммы и мембран оргanelл клеток миокарда обусловлены увеличением внутриклеточного осмотического и онкотического давления (вызвано избытком в клетках гидрофильных ионов Na^+ , Ca^{2+} , органических соединений – лактата, пирувата, глюкозы, адениннуклеозидов и др.), ведущим к гипергидратации и набуханию кардиомиоцитов.

В целом альтерация мембран и ферментов клеток миокарда указанными факторами представляет собой главное, а нередко и инициальное, звено патогенеза СН.

Изменение физико-химических свойств и конформации молекул белков (структурных и ферментных), липидов, фосфолипидов и липопротеидов обуславливает как обратимые, так и необратимые повреждения структур и функций мембран и энзимов, в том числе митохондрий, ЭПР, миофибрилл, сарколеммы и других структур, обеспечивающих реализацию сократительной и ритмической функций сердца.

Дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах

Ионный дисбаланс при СН проявляется нарушением соотношения между ионами в разных секторах кардиомиоцитов.

Основные причины ионного дисбаланса:

1) нарушение энергетического обеспечения кардиоцитов (в том числе их ионных «насосов»); 2) повреждение мембран клеток миокарда; 3) альтерация ферментов, обеспечивающих трансмембранный перенос ионов.

Указанные факторы обуславливают нарушение баланса и концентрации различных ионов. В наибольшей степени это относится к ионам K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Именно эти катионы в основном определяют реализацию таких процессов, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление миокарда. Ведущую роль в развитии СН играют ионы Ca^{2+} . Они в избытке накапливаются в кардиомиоцитах.

Патогенетические факторы ионного дисбаланса:

- Подавление активности K^+ - Na^+ -зависимой АТФазы сарколеммы обуславливает накопление в кардиомиоцитах избытка ионов Na^+ и потерю ими K^+ . Увеличение количества внутриклеточного Na^+ вызывает задержку в миоплазме Ca^{2+} . Последнее – следствие нарушения функционирования Na^+ - Ca^{2+} -ионообменного механизма, который обеспечивает обмен двух ионов Na^+ , входящих в клетку, на один ион Ca^{2+} , выходящий из неё. Этот процесс реализуется благодаря наличию общего для Na^+ и Ca^{2+} трансмембранного переносчика. Увеличение содержания внутриклеточного Na^+ , конкурирующего с Ca^{2+} за общий переносчик, препятствует выходу Ca^{2+} , тем самым способствуя его накоплению в клетке.

- Повреждение сарколеммы и увеличение её проницаемости, в том числе для ионов Ca^{2+} . Выявлено, что содержание Ca^{2+} в саркоплазме равно $10^{-7}M$ во время диастолы, $10^{-5}M$ – во время систолы, тогда как в плазме крови оно составляет 10^{-3} - $10^{-2}M$).

- Снижение активности кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, аккумулирующего Ca^{2+} .

- Падение мощности энергозависимых механизмов, ответственных за удаление Ca^{2+} из саркоплазмы.

Последствия избытка Ca^{2+} в клетках миокарда проявляются следующими изменениями:

- Нарушение процесса диастолического расслабления миофиб-

рилл обуславливает повышение конечного диастолического давления в камерах сердца и/или остановку сердца в систоле в результате необратимой контрактуры миокарда.

- Увеличение транспорта Ca^{2+} в митохондрии, что может сопровождаться разобщением окисления и фосфорилирования, более или менее выраженным падением содержания АТФ в кардиомиоцитах и усилением повреждений, обусловленных дефицитом энергии. Это обусловлено интенсификацией гликолиза и накоплением ионов водорода. Избыток протонов не только вытесняет Ca^{2+} из ЭПР и сарколеммы, но и может конкурировать с кальцием за пункты связывания с тропонином. Последнее приводит к значительному снижению сократительной функции сердца.

Активация Ca^{2+} -зависимых гидролаз и липаз. Они, как было указано выше, усугубляют повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов.

Нарушения в генетической программе деятельности кардиомиоцитов

Развитие структурных, метаболических и функциональных отклонений при воздействии патогенных факторов на сердце во многом зависит от характера изменений в генетической программе клеток миокарда, а также в механизмах её реализации.

К основным процессам, обуславливающим эти изменения в миокарде, относятся: 1) экспрессия ранее «заблокированных» генов; 2) подавление экспрессии генов; 3) нарушение процессов транскрипции генетической информации; 4) расстройство трансляции (реакций биосинтеза белков); 5) мутации генов, «контролирующих» процессы деления и дифференцировки клеток миокарда.

Длительность жизни большинства кардиомиоцитов равна продолжительности жизни организма. В то же время субклеточные и молекулярные компоненты клеток миокарда в норме постоянно обновляются. Например, время «полужизни» цитохромов митохондрий сердца составляет около 5 сут, молекулы миозина – в среднем 7 дней. В случае обратимого повреждения и восстановления кардиомиоцитов интенсивность и масштаб биосинтеза субклеточных структур и молекул должны превышать интенсивность и масштаб их деградации. Последнее подразумевает экспрессию генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку субклеточных элементов, биосинтез нуклеиновых кислот и белка, активацию энергетических реакций, обес-

печивающих указанные и другие процессы. Напротив, в условиях хронического эмоционально-болевого стресса, ишемии и (особенно) инфаркта миокарда отмечают подавление процесса трансляции генетической информации. Это сопровождается нарушением синтеза различных белков, связанного в свою очередь со снижением скорости элонгации белковых молекул на рибосомах.

Расстройства нейрогуморальных механизмов регуляции работы сердца

Важно отметить, что нервные и гуморальные регуляторные воздействия на сердце в существенной мере модулируют большинство процессов, происходящих в клетках миокарда. При СН наибольшую роль в формировании как адаптивных, так и патогенных реакций играют нервные симпатические и парасимпатические влияния на сердце.

Изменения механизмов симпатической регуляции заключаются либо в уменьшении содержания нейромедиатора (НА) в ткани сердца, либо в снижении адренореактивных свойств сердца (то есть выраженности кардиальных эффектов как НА, так и А).

К основным причинам уменьшения количества НА в адренергических синапсах миокарда относят:

- снижение синтеза НА в нейронах симпатической нервной системы (в норме в них образуется около 80% медиатора, содержащегося в миокарде) в результате подавления активности фермента, лимитирующего этот процесс – тирозингидроксилазы;
- торможение захвата НА нервными окончаниями из синаптической щели, обусловленное такими причинами: 1) дефицит АТФ; 2) биохимические изменения в миокарде (ацидоз, избыток внеклеточного K^+); 3) повреждение мембран окончаний симпатических нейронов.

Изменения механизмов парасимпатической регуляции выражены в значительно меньшей мере, чем изменения механизмов симпатической регуляции. Это обусловлено существенно более высокой устойчивостью этих механизмов к различным повреждающим факторам. В связи с этим содержание АЦХ в ткани миокарда при СН находится в пределах нормы или несколько выше. Холинореактивные свойства сердца обычно колеблются в диапазоне нормальной реакции.

Последствия расстройств нейрогуморальной регуляции сердца заключаются в снижении степени управляемости и надёжности регу-

ляции сердца. Это приводит к падению темпа и величины мобилизации сократительной функции сердца при различных адаптивных реакциях организма, особенно в чрезвычайных условиях.

4. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Депрессия силы и скорости сокращения, а также расслабления миокарда при СН проявляется изменением следующих показателей функций сердца и центральной гемодинамики.

Уменьшение ударного и минутного выброса сердца развивается в результате депрессии сократительной функции миокарда. В подавляющем большинстве случаев сердечный выброс ниже средненормального (как правило, менее 3 л/мин). При некоторых состояниях сердечный выброс, предшествующий развитию СН, бывает выше нормального. Это обнаруживают, например, у пациентов с тиреотоксикозом, хроническими анемиями, артериовенозными шунтами, при вливании избытка жидкости в сосудистое русло. При развитии у этих пациентов СН величина сердечного выброса остаётся выше нормального диапазона (более 7-8 л/мин). Однако и в этих условиях отмечают недостаточность кровоснабжения органов и тканей, поскольку сердечный выброс ниже необходимой величины. Подобные состояния условно обозначают как «сердечная недостаточность с высоким выбросом крови».

Увеличение остаточного систолического объёма крови в полостях желудочков сердца бывает следствием, так называемой, неполной систолы, возможными причинами которой являются: 1) избыточный приток крови к сердцу (например, при клапанной недостаточности); 2) чрезмерно повышенное сосудистое сопротивление (например, при артериальных гипертензиях, стенозе аорты); 3) прямое повреждение миокарда.

Повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца обусловлено такими причинами: 1) увеличение количества крови, скапливающейся в полости желудочков; 2) нарушение расслабления миокарда; 3) дилатация полости сердца (вследствие увеличения в них конечного диастолического объёма крови и растяжения миокарда).

Повышение давления крови в тех венозных сосудах и полостях сердца, откуда поступает кровь в преимущественно поражённые

отделы сердца. Так, при левожелудочковой СН повышается давление в левом предсердии, малом круге кровообращения и правом желудочке. При правожелудочковой СН давление увеличивается в правом предсердии и венах большого круга кровообращения.

Снижение скорости систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда проявляется, главным образом, увеличением длительности периода изометрического напряжения и систолы сердца в целом.

5. ПРИНЦИПЫ НОРМАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА ПРИ ЕГО НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечебные мероприятия при СН проводят комплексно. *Они направлены на достижение следующих целей:* 1) прекращение (ослабление) патогенного действия причинного фактора (*этиотропная терапия*); 2) разрыв основного, ведущих и второстепенных звеньев патогенеза развития СН (*патогенетическая терапия*); 3) потенцирование адаптивных процессов (*саногенетическая терапия*).

При своевременном начале терапии и её рациональном проведении возможна нормализация сердечной деятельности и системной гемодинамики. В табл. 3 приведены основные принципы, цели и группы фармакологических препаратов, применяемых с целью патогенетической терапии СН.

Таблица 3

Принципы, цели и группы фармакологических препаратов, применяемых для нормализации функций сердца при его недостаточности

Принципы	Цели	Примеры групп фармакологических препаратов
Снижение нагрузки на сердце	Уменьшить «постнагрузку» (снизить тонус резистивных сосудов)	Вазодилататоры. Альфа-адреноблокаторы. Адренолитики. Ингибиторы АПФ (ангиотензин-превращающего фактора)
	Уменьшить «преднагрузку» (снизить возврат венозной крови к сердцу)	Венозные вазодилататоры. Диуретики
Усиление сократительной функции миокарда	Повысить инотропизм сердца	Адреномиметики. Сердечные гликозиды. Ингибиторы фосфодиэстеразы
Блокада патогенетических звеньев СН	Уменьшить степень нарушений энергообеспечения кардиомиоцитов	Антигипоксанты. Антиоксиданты. Коронародилататоры
	Защитить мембраны и ферменты кардиомиоцитов от факторов повреждения	Антиоксиданты Препараты с мембрано-протективным эффектом
	Уменьшить степень дисбаланса ионов и жидкости в миокарде	Регуляторы транспорта ионов через мембраны («калийсберегающие» вещества, блокаторы кальциевых каналов и др.). Препараты магния
	Скорректировать адрено- и холинергические влияния на сердце, его адрено- и холинореактивные свойства	Препараты с положительным инотропным действием (при достаточном миокардиальном резерве). Симпатолитики. Холиномиметики

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятиям «недостаточность кровообращения», «коронарная недостаточность» и «сердечная недостаточность».
2. Назовите и охарактеризуйте основные виды и причины недостаточности кровообращения.
3. Назовите и охарактеризуйте основные виды и причины коронарной недостаточности.
4. Какие патогенетические факторы лежат в основе расстройства процессов энергообеспечения кардиомиоцитов?
5. Какие патогенетические факторы лежат в основе повреждения мембран и ферментов кардиомиоцитов?
6. Какие изменения водно-электролитного обмена лежат в основе повреждения кардиомиоцитов?
7. Какие расстройства механизмов регуляции работы сердца лежат в основе повреждения кардиомиоцитов?
8. Назовите и охарактеризуйте изменения показателей работы сердца при коронарной недостаточности.
9. Назовите и охарактеризуйте принципы терапии коронарной недостаточности.
10. Каковы основные виды и причины развития сердечной недостаточности?
11. Каковы механизмы миокардиальной и перегрузочной форм сердечной недостаточности?
12. Каковы механизмы компенсации сниженной сократительной функции сердца?
13. Каковы механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца?
14. Назовите и охарактеризуйте основные расстройства нейрогуморальной регуляции сердца.
15. Какие нарушения функций сердца и центральной гемодинамики развиваются при сердечной недостаточности?
16. Назовите и кратко охарактеризуйте основные принципы нормализации функций сердца при его недостаточности.

ЛЕКЦИЯ 22

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА (АРИТМИИ)

ВВЕДЕНИЕ

Аритмии (от греч. *a* – не, без, отрицание чего-либо; *rhythmos* – ритм) – типовая форма патологии сердца, характеризующаяся нарушением частоты, периодичности генерации импульсов возбуждения и/или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

Нарушения ритма сердца – спутник многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто их выявляют при коронарной недостаточности. Так, в остром периоде инфаркта миокарда аритмии при непрерывном (мониторном) наблюдении регистрируют у 95-100 % пациентов.

Аритмии – главная причина внезапной смерти при сердечной патологии (около 93 % умерших внезапно погибают в связи с нарушением ритма сердца). При этом конечным механизмом «аритмической» внезапной смерти становится, как правило, фибрилляция желудочков.

В большинстве стран мира внезапная сердечная смерть составляет около 15 % всех случаев «естественной» смерти.

1. ВИДЫ АРИТМИЙ. ИХ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Аритмии бывают следствием нарушения одного, двух или трёх основных свойств сердечной мышцы: автоматизма, проводимости, возбудимости. Расстройство сократимости лежит в основе развития сердечной (миокардиальной) недостаточности и обычно не бывает причиной нарушения ритма.

1.1. Аритмии, возникающие в результате нарушений автоматизма

Автоматизм – способность ткани сердца спонтанно генерировать потенциал действия. Автоматизм определяется своеобразием формирования мембранного электрического потенциала в клетках-водители ритма. Оно заключается в спонтанном медленном уменьшении величины диасто-лической поляризации. Электрический ток,

возникающий благодаря снижению выхода из клетки калия и медленному поступлению в неё натрия во время диастолы, в конце концов резко увеличивает проницаемость мембраны для натрия, что вызывает формирование электрического импульса.

Нарушение свойства автоматизма сердца проявляется изменением частоты и регулярности его сокращений. При этом импульсы может генерировать синусовый узел либо водители ритма второго и третьего порядка.

В зависимости от места (топографии) генерации аномального импульса возбуждения выделяют две группы аритмий.

Номотопные: 1) синусовая тахикардия; 2) синусовая брадикардия; 3) синусовая аритмия; 4) синдром слабости синусно-предсердного узла.

Гетеротопные: 1) предсердный медленный ритм; 2) атриовентрикулярный (узловой) ритм; 3) идиовентрикулярный (желудочковый) ритм; 4) диссоциация с интерференцией; 5) «выскакивающие» импульсы (сокращения); 6) миграция водителя ритма.

1.1.1. Виды и характеристика номотопных аритмий

Синусовая тахикардия

Синусовая тахикардия – увеличение в покое частоты генерации синусовым узлом импульсов возбуждения (выше нормы, т.е. более 90 в минуту) с одинаковыми интервалами между ними.

Электрофизиологический механизм развития синусовой тахикардии – ускорение спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4 трансмембранного потенциала) плазмолеммы клеток синусового узла.

Причины развития синусовой тахикардии:

Активация влияния на сердце симпатической и симптоадреналовой систем. При этом увеличивается выброс нейромедиатора норадреналина из симпатических нервных окончаний и гормона адреналина – из мозгового вещества надпочечников. Такая ситуация возможна при эмоциональном стрессе, физических нагрузках, неврозах, острой артериальной гипотензии (сопровождающейся активацией афферентной импульсации с барорецепторов), сердечной недостаточности (вследствие повышения притока крови к правому предсердию и включению рефлекса Бейнбриджа), гипертермии, лихорадке.

Снижение влияния на сердце парасимпатической нервной системы. Оно может быть следствием повреждения центральных нервных образований (подкорковых ядер, ретикулярной формации, ядер продолговатого мозга), проводящих путей, парасимпатических ганглиев и нервных стволов, рецепторов кардиомиоцитов, что обуславливает снижение холинореактивных свойств сердца.

Прямое действие повреждающих факторов различной природы (физических, химических, биологических) на клетки синусового узла. Это часто происходит при миокардитах, инфаркте миокарда, перикардитах, механической травме, кардиосклерозе.

Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия – уменьшение в покое частоты генерации синусовым узлом импульсов возбуждения (ниже нормы, т.е. менее 60 в минуту) с одинаковыми интервалами между ними.

Ведущий электрофизиологический механизм синусовой брадикардии – замедление процесса спонтанной диастолической деполяризации мембран клеток синусового узла.

Причины развития синусовой брадикардии:

Активация эффектов парасимпатической нервной системы на сердце, отмечаемая в таких случаях: 1) раздражение ядер блуждающего нерва (в частности, вследствие повышения внутричерепного давления при менингитах, энцефалитах и т.п.) или его окончаний; 2) повышение внутрижелудочкового давления и тонуса миокарда (рефлекс Бецоляда-Яриша); 3) надавливание на глазные яблоки (рефлекс Ашнера-Даньини); 4) надавливание на зону проекции бифуркации сонной артерии (рефлекс Геринга) или солнечного сплетения и др.

Снижение симпатического и симптоадреналового эффектов на сердце, происходящее в таких случаях: 1) срыв высшей нервной деятельности (невроз); 2) повреждение мозговых структур (особенно, гипоталамуса) и их проводящих путей, нервных ганглиев и окончаний симпатической нервной системы, иннервирующих сердце; 3) снижение адренореактивных свойств миокарда.

Непосредственное воздействие повреждающих факторов (физического, химического или биологического генеза) на клетки синусового узла. Такими факторами могут быть механическая травма, кровоизлияние или инфаркт в зоне синусового узла, токсины и лекарственные препараты (например, хинин, препараты наперстянки, опиаты, холиномиметики), метаболиты (непрямой билирубин, жёлч-

ные кислоты).

Указанные воздействия могут обусловить не только развитие синусовой брадикардии, но и (при их большой силе или длительности действия) значительное снижение частоты импульсов (менее 50-40 в минуту) или прекращение генерации импульсов синусовым узлом. Такие состояния получили названия, соответственно, «синдром слабости синусно-предсердного узла» и «отказ синусового узла» («остановка узла», «Sinus arrest»).

Синусовая аритмия

Синусовая аритмия – нарушение сердечного ритма, характеризующееся неравномерными интервалами между отдельными электрическими импульсами, исходящими из синусового узла.

Эта аритмия проявляется сменой периодов нормального ритма периодами тахикардии и брадикардии или медленным восстановлением синусового ритма после эпизода тахикардии. Последнее состояние обозначают термином «синдром слабости синусно-предсердного узла», оно возникает при неврозах, энцефалитах, стенокардии, отравлениях и т.п.

Основной электрофизиологический механизм развития синусовой аритмии заключается в колебании скорости (увеличение, снижение) медленной спонтанной диастолической деполяризации поверхностей мембраны клеток-пейсмекеров (водителей ритма).

Наиболее частыми причинами являются следующие: 1) флюктуация (усиление / ослабление) парасимпатических влияний на сердце; 2) нарушение соотношения симпатoadреналовых и парасимпатических воздействий на миокард; 3) колебание содержания в крови газов (O_2 и CO_2), метаболитов (лактата, пирувата, жёлчных кислот), лекарственных препаратов (препаратов наперстянки, опиатов, холинолитиков и симпатолитиков, холиномиметиков и симпатомиметиков); 4) изменение холинореактивных и адренореактивных свойств сердца; 5) действие физических факторов непосредственно на клетки синусового узла (например, травма, кровоизлияние, новообразование и т.п.).

Синдром слабости синусно-предсердного узла

Синдром слабости синусно-предсердного узла (син.: синдром брадикардии-тахикардии, слабости синусового узла) – неспособность синусно-предсердного узла обеспечивать ритм сердца, адекватный уровню жизнедеятельности организма.

Электрофизиологические механизмы развития синдрома:

1) нарушения, нередко временные прекращения автоматизма синусно-предсердного узла, особенно фаз реполяризации и спонтанной диастолической деполяризации; 2) возникновение на этом фоне гетеротопных (эктопических) очагов ритмической активности.

В основе развития этих механизмов лежат такие события:

- Нарушения «сбалансированности» симпатoadреналовых и парасимпатических влияний на сердце с преобладанием последних. Развиваются у пациентов с невротическими состояниями (психастенией, истерией, неврозом навязчивых состояний) и при неправильной дозировке лекарственных препаратов (например, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, некоторых противоаритмических средств).

- Расстройства адренореактивных и холинореактивных свойств клеток синусно-предсердного узла. Наиболее часто выявляют снижение их адренореактивности и/или повышение холинореактивности.

- Прямое повреждение сердца в области синусно-предсердного узла (ишемия, кровоизлияния, опухоли, травмы, воспалительные процессы).

Главные электрокардиографические проявления синдрома слабости синусно-предсердного узла: 1) периодическая или постоянная синусовая брадикардия; 2) синусовая брадикардия, сменяющаяся синусовой тахикардией, трепетанием или мерцанием предсердий; 3) медленное восстановление синусового ритма после прекращения синусовой тахикардии; 4) эпизоды остановки синусно-предсердного узла (син.: «отказ синусового узла», «*Sinus arrest*»).

Изменения показателей гемодинамики при синусовых аритмиях

Гемодинамика при этих аритмиях меняется несущественно.

Синусовая тахикардия и аналогичный период синусовой аритмии могут сопровождаться увеличением сердечного выброса (за счёт повышения частоты сокращений сердца), незначительным возрастанием систолического АД.

Синусовая брадикардия и аналогичный период синусовой аритмии могут сопровождаться понижением величины сердечного выброса (при этом ударный выброс крови несколько увеличивается в связи с удлинением диастолы и возрастанием кровенаполнения камер сердца), снижением АД, потерей сознания в связи с ишемией мозга при частоте сердечных сокращений 35 в минуту и ниже (при синдроме

слабости синусового узла).

Прекращение генерации импульсов синусовым узлом более чем на 10-20 с обуславливает потерю сознания и развитие судорог. Это состояние обозначают как синдром Морганьи-Адамса-Стокса. Патогенетическая основа синдрома – ишемия мозга.

Коронарный кровоток при синусовых аритмиях

Он существенно не страдает.

Значительное уменьшение сердечного выброса при выраженной брадикардии может обусловить падение перфузионного давления в венечных артериях и развитие коронарной недостаточности. Это вызвано снижением притока кислорода и субстратов метаболизма к миокарду.

Длительная и выраженная синусовая тахикардия, особенно при наличии коронаросклероза, может привести к КН в результате повышения метаболических потребностей миокарда.

1.1.2. Характеристика гетеротопных аритмий

*Гетеротопные аритмии (син.: эктопические, от греч. *ektopos* – смещённый) характеризуются снижением активности или прекращением деятельности синусового узла в результате его функционального или органического повреждения, что может создать условия для включения автоматических центров второго и третьего порядка.*

При этом эктопический очаг с его обычно более низким ритмом, чем у синусового узла, принимает на себя функцию пейсмекера. В связи с этим нарушения ритма такого типа носят название гетеротопных, пассивных, или замещающих (синусовый ритм) аритмий.

Предсердный медленный ритм

Обусловлен возникновением эктопического очага, как правило, на «территории» левого предсердия. На ЭКГ выявляют редкие импульсы возбуждения (менее 80-70 в минуту). Обнаруживают при неврозах, приобретённых (ревматических) или врождённых пороках сердца и миокардиопатиях.

Атриовентрикулярный (узловой) ритм

Наблюдаются в тех случаях, когда импульсы в синусовом узле во-

обще не возникают или генерируются с меньшей частотой, чем в клетках атриовентрикулярного узла. Источником может быть верхняя, средняя и нижняя часть атриовентрикулярного узла. Чем выше локализация пейсмекера, тем более выражено его влияние и тем выше частота генерируемых им импульсов.

Идиовентрикулярный (желудочковый) ритм

Развивается, как замещающий ритм, при подавлении активности центров первого и второго порядка. Импульсы генерируются обычно в пучке Гиса [в верхней части межжелудочковой перегородки, одной из его ножек и их разветвлениях («ритм ножек пучка Гиса»)], реже – в волокнах сети Пуркинье.

Диссоциация с интерференцией

Заключается в одновременной несогласованной работе двух генераторов сердечного ритма: номотопного (как правило, синусового) и гетеротопного (чаще атриовентрикулярного, реже желудочкового).

«Выскакивающие» (выскальзывающие) сокращения

Заключаются в появлении отдельных (замещающих) сокращений сердца под влиянием импульсов, генерируемых центрами автоматизма второго или третьего порядка на фоне временного снижения автоматической функции синусового узла.

Миграция водителя ритма

Характеризуется перемещением пейсмекера из синусового узла в нижележащие отделы (преимущественно в атриовентрикулярный узел) и обратно. Состояние обусловлено, как правило, подавлением автоматизма синусового узла в результате преходящего повышения влияний блуждающего нерва. Ритм сердца при этом зависит от нового источника импульсов и потому становится неправильным.

Нарушения системной гемодинамики при гетеротопных аритмиях

При медленном предсердном ритме расстройства системной гемодинамики сходны с таковыми при синусовой брадикардии.

При «выскакивающих» сокращениях сердца они отсутствуют.

При атриовентрикулярном ритме возможны три варианта:

1) при «верхнеузловом» ритме предсердия сокращаются раньше желудочков, благодаря чему показатели системной гемодинамики существенно не изменяются; 2) при «среднеузловом» ритме сокращения предсердий и желудочков почти совпадают; 3) при «нижнеузловом» ритме желудочки сокращаются раньше предсердий; при этом нарушается кровенаполнение полостей сердца, что обуславливает снижение его ударного и минутного выброса, а также АД.

При идиовентрикулярном ритме и диссоциации с интерференцией обнаруживают сходные изменения.

Нарушения коронарного кровотока при гетеротопных аритмиях

При предсердном медленном ритме, «среднеузловом» и «нижнеузловом» атриовентрикулярном и идиовентрикулярном ритме, а также при диссоциации с интерференцией коронарный кровоток может быть снижен.

Миграция водителя ритма и «выскакивающие» сокращения не приводят к значимому снижению венечного кровотока.

1.2. Аритмии, возникающие в результате нарушений проводимости

Проводимость – способность клеток сердца проводить импульсы возбуждения. Это свойство присуще всем сердечным клеткам, но в наибольшей степени – клеткам проводящей системы.

Электрический импульс воздействует на клеточную мембрану и вызывает трансмембранный ток ионов. Это движение ионов регистрируется как потенциал действия, который деполяризует соседние клетки, таким образом электрический импульс проводится по ткани сердца.

Аритмии, возникающие из-за нарушений проводимости, классифицируют по следующим критериям:

По изменению скорости проведения импульса возбуждения:

1) замедление или блокада проведения; 2) ускорение проведения.

По длительности: 1) временное (*син.*: преходящее, транзиторное); 2) постоянное.

По локализации: 1) синоатриальное (синусно-предсердное); 2) интраатриальное (внутрипредсердное); 3) атрио-вентрикулярное (предсердно-желудочковое); 4) интравентрикулярное (внутрижелудочковое): в области пучка Гиса (*син.*: поперечное, стволочное); в од-

ной из ножек пучка Гиса или их разветвлений (*син.*: «продольное», фасцикулярное, дистальное).

1.2.1. Характеристика основных расстройств проводимости

В зависимости от изменения скорости проведения импульса возбуждения по структурам проводящей системы сердца выделяют либо замедление (или блокаду) проведения, либо его ускорение.

Замедление и / или блокада проведения импульсов возбуждения

Возникает вследствие функциональных или органических изменений в проводящей системе сердца.

Основными причинами замедления проведения возбуждения являются:

Повышение эффективности парасимпатических влияний на сердце и/или его холинореактивных свойств. Активация тонических воздействий блуждающего нерва на миокард обуславливает существенное замедление скорости «пробега» волны возбуждения по проводящей системе, особенно на уровне атриовентрикулярного узла (отрицательный дромотропный эффект ацетилхолина).

Непосредственное повреждение клеток проводящей системы сердца различными факторами физического, химического и биологического происхождения. Наиболее часто такими факторами становятся инфаркт миокарда, миокардит, кровоизлияние, операционные (кардиохирургические) травмы, опухоли, рубцы, интоксикация алкоголем, никотином, медикаментами (препаратами наперстянки, хинидином, антагонистами кальция, блокаторами β_1 -адренорецепторов и др.), действие бактериальных ядов (при дифтерии, скарлатине, брюшном тифе), вирусные инфекции, нарушение трансмембранного распределения ионов (чаще всего гиперкалиемия).

Нарушение синоатриального (синусно-предсердного) проведения возбуждения

Торможение или блокада передачи импульса возбуждения от синусового узла к предсердиям обуславливает выпадение отдельных сердечных сокращений. В результате этого происходят замедление частоты и нарушение регулярности сердечных сокращений.

Нарушения интраатриального (внутрипредсердного) проведения возбуждения

В связи с несимметричным расположением синусового узла по отношению к предсердиям возбуждение их в норме происходит неодномоментно (сначала – правого, с некоторым запозданием – левого).

Возрастание гетерохронии возбуждения предсердий в условиях патологии может обусловить различную степень внутрипредсердного торможения или блокады проведения синусовых импульсов.

Нарушение атриовентрикулярного (предсердно-желудочкового) проведения возбуждения

Характеризуется замедлением или блокадой проведения импульсов возбуждения из предсердий в желудочки. Развивается в результате удлинения рефрактерного периода после реализации потенциала действия клеток предсердия и атриовентрикулярной системы. Разновидности этой формы патологии – неполная и полная атриовентрикулярная блокада.

Неполная блокада имеет три степени в зависимости от выраженности нарушения внутрисердечной проводимости:

I степень характеризуется незначительным замедлением атриовентрикулярного проведения. Проявляется увеличением интервала между сокращениями предсердий и желудочков. На ЭКГ отмечают некоторое удлинение интервала P-Q.

II степень сочетается с феноменом периодического выпадения сокращений желудочков, обусловленного блокадой проведения импульсов из предсердий в желудочки.

III степень характеризуется периодическим выпадением нескольких сокращений желудочков без удлинения предсердно-желудочкового интервала.

Полная атриовентрикулярная блокада (полный сердечный блок) характеризуется прекращением проведения волны возбуждения из предсердий в желудочки. Это обуславливает десинхронизацию их сокращений: предсердия возбуждаются синусовыми, а желудочки – «замещающими» импульсами из гетеротопных очагов ритмической активности второго и третьего порядка. В связи с этим частота ритма

предсердий колеблется в интервале 60-80 в минуту, а желудочков примерно – в 2 раза реже (30-40 в минуту).

Внутрижелудочковые (интравентрикулярные) нарушения проведения возбуждения

Заключаются в торможении или блокаде распространения электрического импульса по ножкам пучка Гиса, его разветвлениям и сети Пуркинье. Чаще наблюдают нарушение проведения импульса в одной из ножек пучка Гиса. Сначала возбуждение распространяется по неповреждённой системе ножек пучка и только после этого – к другому желудочку (главным образом через межжелудочковую перегородку). Такой маршрут импульса обуславливает неодновременное, дискордантное сокращение желудочков.

*Блокада проведения импульса по пучку Гиса носит название **поперечной**, или **стволовой**.*

*Блокада проведения по одной из ножек пучка или их разветвлениям – **продольной**, либо **моно-, би-, трифасцикулярной**.*

1.2.2. Расстройства гемодинамики при аритмиях в результате нарушения проведения электрического импульса

При аритмиях в результате нарушения проведения импульса в сердце расстройства системного кровообращения зависят от таких факторов: 1) длительность этого нарушения; 2) характер основного заболевания; 3) уровень повреждения проводящей системы сердца.

Замедление или кратковременная блокада синоаурикулярного проведения электрического импульса приводит к уменьшению минутного выброса сердца, снижению АД и развитию ишемии тканей и органов. Если блокада длится несколько минут и не сопровождается развитием замещающего гетеротопного (узлового или желудочкового ритма), это ведёт к асистолии и гибели организма.

Нарушение внутрисердечного и внутрижелудочкового проведения возбуждения само по себе существенно не изменяет частоты и ритма сердечных сокращений. В связи с этим системные гемодинамические расстройства обусловлены основным заболеванием сердца (миокардитом, пороками клапанов, инфарктом миокарда и т.п.).

При полной блокаде атриовентрикулярного проведения электрического импульса нарушения гемодинамики, главным образом, обу-

словлены степенью желудочковой брадикардии и основной сердечной патологией. В результате значительной брадикардии часто развиваются застой венозной крови и снижение сердечного выброса.

Неполная атриовентрикулярная блокада (блок I степени) обычно не сопровождается значительными нарушениями системной гемодинамики; II и (особенно) III степень блокады, как правило, вызывают существенные расстройства кровообращения (снижение минутного выброса сердца и АД, нарушение циркуляции крови в тканях и органах).

Блокада проведения импульсов на любом уровне проводящей системы сердца (чаще полная атриовентрикулярная блокада) может осложниться синдромом Морганьи-Адамса-Стокса. Патогенетическая основа синдрома – значительное снижение, вплоть до прекращения, эффективной работы сердца. Клинически синдром проявляется внезапной потерей сознания, отсутствием пульса и сердечных тонов, часто – эпилептиформными судорогами. Длится приступ обычно 5-20 с, редко – 1-2 мин.

1.2.3. Расстройства коронарного кровотока при аритмиях в результате нарушения проведения возбуждения

Коронарный кровоток снижается в тех случаях, когда происходит существенное падение системного АД. Последнее обуславливает уменьшение перфузионного давления в венечных артериях сердца и может привести к КН в результате снижения доставки кислорода и субстратов метаболизма к миокарду.

1.2.4. Ускорение проведения импульсов возбуждения

Причинами ускорения проведения возбуждения могут быть дополнительные (аномальные) пути проведения импульсов и повышенная возбудимость гетеротопных очагов ритмической активности.

Наличие дополнительных (аномальных) путей проведения импульсов возбуждения между предсердиями и желудочками – минуя атриовентрикулярный узел. Наибольшее значение в развитии аритмий имеют следующие пучки аномальной ткани:

- *пучок Венкебаха* – представлен проводящей тканью, соединяющей синусно-предсердный узел с левым предсердием и атриовентрикулярным узлом;

- *пучок Бахмана* – состоит из волокон проводящей системы, соединяющей синусно-атриальный и атриовентрикулярные узлы (часть волокон проходит по межпредсердной перегородке к ушку левого предсердия);
- *пучок Джеймса* – образован тканью, соединяющей предсердия с дистальной частью атриовентрикулярного узла или пучком Гиса;
- *пучок Кента* – представляет собой видоизменённую миокардиальную ткань, локализованную в зоне атриовентрикулярного кольца и проводящую импульсы из предсердия в желудочки (этих пучков может быть два: левый расположен в митральном кольце, правый – в трикуспидальном).

Согласно теории дополнительных путей проведения, синусовые импульсы поступают в желудочки по двум различным путям: дополнительным пучкам проводящей ткани и нормальному – атриовентрикулярному. По дополнительному пути импульс распространяется быстрее и достигает желудочков раньше импульса, проходящего по нормальному пути, задерживаясь в атриовентрикулярном узле. Таким образом, импульс, распространяющийся по дополнительному пути, преждевременно активирует часть желудочков. Остальная их часть возбуждается позднее импульсом, проходящим нормальным путём – через атриовентрикулярный узел. Это и обуславливает развитие тахикардии.

Повышенная возбудимость гетеротопных очагов ритмической активности. Согласно теории повышенной возбудимости, в миокарде желудочков существуют участки, способные к преждевременному («опережающему») возбуждению и последующему проведению импульса по миокарду. Эти участки могут стать очагами гетеротопной ритмической активности под воздействием нескольких факторов: 1) импульс возбуждения, распространяющийся по проводящей системе сердца; 2) электрическое или механическое раздражение (например, при растяжении миокарда избытком притекающей крови); 3) активация симпатoadреналовых влияний на сердце. В последующем от этого эктопического очага импульсы распространяются по миокарду, вызывая его сокращение.

Основные клинические проявления ускоренного проведения импульса возбуждения

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (син.: ВПВ, WPW, ускоренной проводимости, преждевременного возбуждения желудочков) характеризуется развитием пароксизмальной тахикардии (примерно, в 50-80 % случаев), мерцания или трепетания предсердий и/или желудочков (в 20-30 % случаев).

Синдром Клерка-Леви-Кристеско (син.: Лауна-Генонга-Левина) характеризуется преждевременным возбуждением желудочков, ускорением интервала P-R/Q и увеличением ЧСС.

Основные расстройства гемодинамики при нарушениях проводимости импульса возбуждения по сердцу

Снижение ударного и сердечного выбросов обусловлено пониженным наполнением камер сердца кровью в условиях тахикардии, мерцательной аритмии, трепетания предсердий.

Падение артериального давления вызвано снижением сердечного выброса и сопротивления резистивных сосудов.

Уменьшение коронарного кровотока, как правило, чревато развитием коронарной недостаточности.

1.3. Аритмии, возникающие в результате сочетанных нарушений возбудимости и проводимости

Возбудимость – свойство клеток воспринимать действие раздражителя и реагировать на него реакцией возбуждения. Возбудимость сердечной мышцы выражается в способности генерировать потенциал действия в ответ на раздражение.

Возбудимость сердца следует отличать от автоматизма, заключающегося в спонтанной генерации импульсов возбуждения.

Свойством возбудимости обладают как кардиомиоциты, так и клетки проводящей системы. Возбудимость лежит в основе распространения электрического импульса по сердцу.

Возбудимость сердца описывается законом «всё или ничего». Это означает, что подпороговые раздражители не вызывают потенциала действия, тогда как раздражители пороговой величины вызывают максимальный по силе и скорости. Увеличение силы раздражения (надпороговые величины раздражителя) не меняет характеристик по-

тенциала действия.

Возбудимость кардиомиоцитов изменяется в отдельные периоды сердечного цикла: 1) *во время систолы* они не возбуждаются, т.е. рефрактерны к раздражению; 2) *во время диастолы* возбудимость сердечных клеток восстанавливается.

Существует два коротких интервала сердечного цикла, когда возбудимость миокарда повышена: уязвимый период и период сверхнормальной возбудимости.

Уязвимый период находится в терминальной части фазы реполяризации и является компонентом относительного рефрактерного периода. В этот период величина порогового потенциала снижена, а возбудимость повышена. В связи с этим даже сравнительно слабые электрические импульсы и другие раздражители могут вызвать возбуждение и аритмию. Этот период совпадает с пиком зубца волны Т на ЭКГ и соответствует третьей фазе реполяризации клетки.

Период сверхнормальной возбудимости следует непосредственно после окончания относительного рефрактерного периода, находится в начале диастолы и совпадает с зубцом U на ЭКГ. В этот период потенциал действия могут вызвать даже подпороговые импульсы.

Большая группа сердечных аритмий развивается в результате сочетания повышения возбудимости сердечной ткани и нарушения проведения возбуждения в ней. Поскольку при этом эктопический очаг (или несколько очагов) с патологически повышенной возбудимостью генерирует импульсы с частотой, превышающей синусовый ритм, и становится водителем сердечного ритма, аритмии такого генеза условно называют активными. Они отличаются от пассивных, замещающих аритмий тем, что последние возникают при снижении синусового автоматизма вплоть до прекращения генерации импульсов или в результате нарушения проведения синусовых импульсов к нижележащим отдела сердца. На этом фоне роль пейсмекера, замещающего синусовый узел, берут на себя центры автоматизма второго и третьего порядка.

1.3.1. Характеристика основных клинических форм работы сердца при одновременном расстройстве его возбудимости и проводимости

К аритмиям, возникающим в результате повышения возбудимости и сочетания повышения возбудимости и нарушения проводимо-

сти, относят экстрасистолию, пароксизмальную тахикардию, трепетание предсердий и/или желудочков, фибрилляцию (мерцание) предсердий и / или желудочков.

Экстрасистола (лат. *extra* – сверх, греч. *systola* – сокращение) – *внеочередной, преждевременный импульс, вызывающий, как правило, сокращение сердца или его отделов.* При этом правильная последовательность сердечных сокращений нарушается. Нередко экстрасистолы регистрируют повторно. Если три и более экстрасистолы следуют одна за другой, говорят об экстрасистолии.

Экстрасистолии *возникают при наличии нескольких эктопических очагов.* Экстрасистолии делят на аллоритмии и парасистолии.

Аллоритмия (от греч. *allos* – другой; *син.*: «связанный ритм») – *сочетание («связь») в определённой последовательности нормальных (своевременных) синусовых импульсов возбуждения с экстрасистолами: синусовыми, предсердными, предсердно-желудочковыми и желудочковыми.*

Наиболее частыми формами аллоритмии являются:

- **бигеминия** (от лат. *bi* – два, *geminus* – парный) – экстрасистола возникает после каждого (одного) очередного импульса возбуждения (в клинике встречаются наиболее часто);
- **тригеминия** (от греч. *trias* – троица) – экстрасистолу регистрируют после двух очередных импульсов возбуждения;
- **квадригеминия** (от лат. *quadrans* – четвёртая часть) – экстрасистола после трёх очередных импульсов.

Парасистолия (от греч. *para* – возле, отклоняющийся от чего-либо; *systole* – сокращение) – *сосуществование двух или более независимых, одновременно функционирующих очагов генерации импульсов, вызывающих сокращение всего сердца или отдельных его частей.* Один из них (синусовый узел) определяет основной ритм сердца, другой – эктопический (парасистолический), обычно расположен в желудочках.

К основным электрофизиологическим механизмам, лежащим в основе развития парасистолии, относят:

- **Формирование вокруг гетеротопного очага ритмической активности двух местных блокад проведения импульсов возбуждения: на входе и на выходе.**

Блокада на входе (как результат рефрактерности эктопического очага) не позволяет синусовым разрядам проникнуть в гетеротопный

очаг и подавить его активность.

Блокада на выходе очага препятствует распространению его отдельных импульсов на всё сердце. Блокада на выходе определяется периодом рефрактерности сердечной ткани после синусового разряда.

Таким образом, непрерывно генерирующиеся в эктопическом очаге импульсы могут проводиться по окружающему его миокарду только в то время, когда он находится во внефрактерном периоде после сокращения в ответ на синусовый разряд.

- *Повышение автоматизма клеток проводящей системы* (за счёт укорочения фазы диастолической деполяризации) в сочетании с нарушением проводимости вокруг этого очага. Импульсы возбуждения гетеротопного очага периодически «прорываются» к окружающему миокарду и вызывают его сокращение, наряду с сокращениями в ответ на синусовые импульсы.

Кроме того, различают и другие виды экстрасистолий.

В зависимости от локализации очага импульсной активности: наджелудочковые (синусовые, предсердные, узловые или атриовентрикулярные) и желудочковые.

В зависимости от количества эктопических очагов: монотопные (один эктопический очаг) и политопные (несколько эктопических очагов). При наличии нескольких эктопических очагов развиваются аллоритмия и парасистолия.

Пароксизмальная тахикардия (от греч. *paroxysmos* – приступ) – приступообразное, внезапное увеличение частоты импульсации правильного ритма из эктопического очага сердца. О пароксизме тахикардии говорят, когда количество эктопических импульсов превышает 3-5, а частота сердечных сокращений колеблется от 160 до 220 в минуту (при расположении гетеротопного очага в предсердии) или от 140 до 200 (при расположении его в желудочках).

Пароксизмальная тахикардия, как и экстрасистолии, в зависимости локализации очага импульсной активности может быть наджелудочковой (синусовая, предсердная атриовентрикулярная) и желудочковой.

Синусовая и предсердная пароксизмальная тахикардия сходны по большинству электрокардиографических показателей. В связи с этим их объединяют термином «синоатриальная пароксизмальная тахикардия». Это наиболее частая (80-90 % случаев) форма пароксиз-

мальных тахикардий. Эктопический очаг импульсации расположен, как правило, в верхнем или нижнем отделе предсердия. При этом виде аритмий обычно отсутствует атриовентрикулярная блокада проведения возбуждения, желудочки сокращаются в ритме предсердий.

- *Атриовентрикулярная (узловая) пароксизмальная тахикардия* встречается реже, чем предсердная, но чаще, чем желудочковая. Эктопический очаг при этом расположен в одном из «этажей» узла – верхнем (чаще), среднем или нижнем (реже).

- *Желудочковая пароксизмальная тахикардия* – результат повышения активности эктопического очага, расположенного в одном из желудочков. *Этот вид аритмии опасен переходом в фибрилляцию.* Как правило, импульсы из желудочков не распространяются ретроградно на предсердия. В связи с этим предсердия сокращаются независимо от желудочков в ритме синусового узла (предсердно-желудочковая диссоциация).

Трепетание предсердий и желудочков *проявляется высокой частотой импульсов возбуждения и, как правило, сокращений сердца в правильном ритме.* Предсердия обычно сокращаются с частотой 220-350 в минуту; желудочки – 150-300 в минуту. Трепетание характеризуется отсутствием диастолической паузы и поверхностными, гемодинамически неэффективными сокращениями миокарда.

При трепетании предсердий, как правило, развивается защитная атриовентрикулярная блокада: в желудочки проводится только каждый 2-4-й предсердный импульс, поскольку функциональные особенности атриовентрикулярного узла таковы, что он способен проводить обычно не более 200-250 импульсов в минуту.

Фибрилляция (мерцание) предсердий и желудочков *возникает вследствие нерегулярной, беспорядочной электрической активности предсердий и желудочков, сопровождающейся прекращением эффективной насосной функции сердца.*

Мерцание предсердий развивается при частоте эктопических импульсов более 400-500 в минуту, желудочков – более 300-500. При такой частоте возбуждений клетки миокарда не могут ответить синхронным, координированным сокращением, охватывающим всё сердце. Отдельные волокна или микроучастки сердца сокращаются беспорядочно по мере выхода их из рефрактерного периода.

1.3.2. Основные биохимические нарушения в миокарде, предшествующие пароксизмальной тахикардии, трепетанию и фибрилляции предсердий и/или желудочков сердца

Развитию пароксизмальной тахикардии, трепетанию и фибрилляции миокарда предшествуют закономерные нарушения его метаболизма. Степень и сочетание последних при различных видах аритмий неодинаковы. Наибольшее значение для аритмогенеза имеют такие: 1) увеличение внеклеточной концентрации ионов калия; 2) снижение рН в клетках миокарда и межклеточной жидкости; 3) накопление в кардиомиоцитах цАМФ; 4) повышение содержания в клетках миокарда высших жирных кислот.

Увеличение концентрации ионов K^+ во внеклеточной жидкости является результатом: 1) дефицита в кардиомиоцитах АТФ и креатинфосфата; чаще всего это обнаруживают при КН, миокардитах, сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда; 2) снижения активности K^+ - Na^+ -зависимой АТФазы сарколеммы кардиомиоцитов (например, нарушение конформации АТФазы или блокада её активного центра); 3) аномалии мембран клеток миокарда, изменение их биохимического состава или текучести, что приводит к повышению её проницаемости для K^+ .

Указанные и другие факторы вызывают аритмогенные изменения в миокарде и различные нарушения ритма сердца.

К аритмогенным эффектам увеличения содержания K^+ в интерстициальной жидкости относят: 1) уменьшение амплитуды мембранного потенциала покоя; 2) снижение порога возбудимости кардиомиоцитов; 3) замедление проведения импульса возбуждения; 4) укорочение рефрактерного периода клеток миокарда; 5) увеличение периода аритмогенной уязвимости кардиомиоцитов; 6) возникновение электрического тока повреждения в микроучастках миокарда, различающихся по уровню внеклеточного калия.

Названные выше эффекты регионарного повышения концентрации K^+ в миокарде сопровождаются развитием различных видов аритмий, включая пароксизмы тахикардии и фибрилляцию желудочков. Такую картину наблюдают в эксперименте при быстром внутривенном введении 3 мЭкв раствора КСl собакам. При коронарогенной ишемии миокарда внеклеточное содержание K^+ увеличивается почти в 2 раза уже в течение первых 10 с.

Снижение рН в клетках миокарда возникает по следующим причинам:

- *активация анаэробного гликолиза*, обуславливающая накопление избытка молочной кислоты в кардиомиоцитах, а также интерстициальной жидкости и развитие ацидоза. Лактатацидоз при ишемии миокарда в результате КН развивается уже в течение нескольких секунд после снижения коронарного кровотока.
- *торможение процессов аэробного тканевого дыхания*, закономерно наблюдаемое при КН в связи с дефицитом кислорода и субстратов обмена веществ. Аритмогенные эффекты избытка ионов H^+ в миокарде весьма сходны с таковыми при увеличении концентрации ионов K^+ в интерстициальной ткани (см. выше). Однако выраженность этих эффектов меньшая.

Возникновению избытка цАМФ в кардиомиоцитах способствуют:

- *активация аденилатциклазы*, происходящая при воздействии многих факторов, особенно катехоламинов. Значительное увеличение содержания А и НА в миокарде, например, при острой КН или стрессе, сопровождается активацией с участием G-белков аденилатциклазы и увеличением содержания цАМФ.
- *подавление активности фосфодиэстераз*, разрушающих цАМФ. Обнаруживают при ишемии миокарда, миокардитах, кардиомиопатиях. Аритмогенные эффекты избытка цАМФ реализуются вследствие стимуляции под его влиянием так называемого «медленного, входящего в клетку тока ионов кальция». Потенциал действия при этом развивается за счёт медленного транспорта ионов Ca^{2+} через мембрану клеток миокарда и характеризуется малой скоростью нарастания деполяризации. Последнее в свою очередь обуславливает замедление проведения электрического импульса по сердцу. Высокая концентрация внутриклеточного цАМФ (в частности, при гиперкатехоламинемии) стимулирует медленный кальциевый ток и создаёт тем самым условия для формирования гетеротопных очагов ритмической активности. О важной аритмогенной роли медленного кальциевого ответа, стимулируемого цАМФ, свидетельствует факт уменьшения частоты аритмий при блокаде входа Ca^{2+} в клетку антагонистами кальция: верапамилом, нифедипином и др.

Повышение содержания высших жирных кислот (ВЖК) в клетках миокарда.

Впервые факт совпадения начала сердечных аритмий и увеличения содержания ВЖК при инфаркте миокарда описан в 1968 г. Oliver с соавт. Введение в кровь экзогенных ВЖК провоцирует развитие аритмий у животных.

Основные причины повышения содержания ВЖК в клетках миокарда: 1) увеличение содержания катехоламинов в миокарде, обладающих выраженной липолитической активностью; 2) ишемия миокарда, характеризующаяся возрастанием катехоламинов в нём и активацией липолиза; 3) повышение захвата ВЖК повреждёнными кардиомиоцитами, обусловленное альтерацией мембран клеток миокарда и увеличением их проницаемости, в том числе для ВЖК; 4) активация гидролиза мембранных фосфолипидов (например, под действием катехоламинов и ионов Ca^{2+}).

Основными причинами реализации аритмогенных эффектов повышения содержания ВЖК в клетках миокарда являются:

- разобщение процессов окисления и фосфорилирования, что в свою очередь приводит к потенцированию дефицита АТФ и выходу избытка ионов K^+ в межклеточную жидкость;
- подавление ресинтеза АТФ в процессе гликолиза, вызванное тем, что АТФ гликолитического происхождения, главным образом, используется катионными насосами при формировании потенциала покоя, а также при развитии потенциала действия.

Дефицит гликолитической АТФ обуславливает укорочение потенциала действия и сопровождается нарушением ритма сердца.

1.3.3. Электрофизиологические механизмы развития экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания и фибрилляции предсердий и желудочков сердца

В качестве ведущих электрофизиологических механизмов развития указанных видов аритмий выделяют следующие: 1) повторная циркуляция импульса возбуждения по замкнутому контуру (*син.*: возвратный ход возбуждения, циркуляция возбуждения, re-entry); 2) аномальный автоматизм.

Повторная циркуляция возбуждения по замкнутому контуру

Заключаются в повторном входе импульса (циркуляции) в какую-либо зону проводящей системы и /или сократительного миокарда. Эта концепция сформулирована в конце XIX века. Один из её авторов – McWilliam (1887).

Циркуляция импульса возбуждения развивается главным образом на базе следующих феноменов.

Ретроградное проведение. Замедление или блокада проведения импульса возбуждения в одном направлении (антеградном) сочетается с возможностью проведения его в другом (ретроградном). Такая ситуация складывается обычно в микроучастке на периферии проводящей системы, а также в зонах контактов окончаний волокон Пуркинье с мышечными клетками. В этих местах терминали сети Пуркинье делятся на мелкие ветви, в участках их контактов между собой и с кардиомиоцитами образуются петли. Обычно такая петля представлена двумя ветвями клеток Пуркинье и кардиомиоцитом. Реже она состоит только из ответвлений клеток проводящей системы. Указанные петли и становятся анатомической основой циркуляции по ним импульса возбуждения.

Продольная диссоциация проведения электрического импульса. Этот феномен развивается на участках с параллельным ходом волокон проводящей системы и наличием между ними анастомозов. Условиями его возникновения также становятся блокада проведения импульса в одном волокне и замедленная проводимость в другом. Типичная ситуация развития циркуляции возбуждения на базе феномена продольной диссоциации заключается в следующем: синусовый импульс не может распространяться антеградно к периферии по волокну А в связи с наличием в нём блокады проведения возбуждения, в связи с этим возбуждение движется по волокну Б. Из него по анастомозам импульс может пройти в дистальный участок волокна А и, распространяясь в ретроградном направлении через заблокированный участок, активировать проксимальную его часть. Затем по межклеточным анастомозам возбуждение вновь попадает в волокно Б, находящееся в состоянии покоя. Этот процесс может быть однократным или повторяться многократно, обеспечивая длительную циркуляцию возбуждения. Описанный феномен характерен для механизма re entry в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса, его ножках и их разветвлениях.

«Отражение» импульса возбуждения. Этот феномен возникает в волокнах проводящей системы и/или кардиомиоцитах при наличии в них региона с замедленным проведением или блокадой импульса возбуждения. Однако этот импульс способен генерировать аксиальный электроток, проходящий через повреждённый регион, служащий в качестве пассивного кабеля. При малой протяжённости региона с замедленным проведением электрический ток деполяризует дистальные участки проводящей ткани и инициирует потенциал действия. Последний сам способен вызвать аксиальный ток, легко проходящий через повреждённый регион в ретроградном направлении («отражённо»). Если импульс возбуждения циркулирует вокруг крупных анатомических препятствий (например, вокруг зоны ишемии или инфаркта миокарда, рубцовой ткани, по ткани вокруг отверстий полых вен в правом предсердии), говорят о контуре и феномене *макроциркуляции* (макро re-entry). Если импульс, вызвавший возбуждение, циркулирует по волокнам проводящей системы сердца или миоцитам без анатомического препятствия в микромасштабном выражении, этот контур и феномен обозначают как *микроциркуляцию* (микро re-entry).

Аномальный автоматизм

Аномальный автоматизм способен сохраняться (не угнетаться) при работе водителя ритма с более высокой частотой генерации импульсов возбуждения. Именно поэтому аномальный ритм может «подчинять» себе ритм сердца как сам по себе (при его спонтанном, активном возникновении), так и в условиях кратковременного замедления ритма нормального пейсмекера (замещающая активность).

Развитие экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания и фибрилляции предсердий и желудочков сердца возможно также в таких случаях:

- формирование автоматизма у клеток, в норме им не обладающих (например, у миоцитов предсердий и желудочков);
- появление автоматизма в результате частичной деполяризации кардиомиоцитов (в диапазоне 30-70 мВ в связи с активацией вхождения в клетку ионов Na^+ и Ca^{2+} при торможении входящего тока ионов калия);
- сохранение или нарастание аномального автоматизма вследствие высокочастотного электрического раздражения миокарда

(нормальный автоматизм в этих условиях подавляется).

Среди них различают следующие виды аномального автоматизма аномального автоматизма:

Триггерная активность (англ. trigger – спусковой крючок, приводящий в движение) – *доминирующая ритмическая активность пейсмекера, возникающая в результате постдеполяризации*. При этом пейсмекер может располагаться как в синусовом узле, так и (чаще) вне его. Триггерная активность формируется на основе предшествующего потенциала действия в случае, если мембранный потенциал постдеполяризации достигает порогового диапазона. Триггерная активность развивается как во время периода реполяризации (фазы 2 и 3 потенциала действия), так и в завершающей фазе потенциала действия (в фазе 4). В соответствии с этим выделяют раннюю и задержанную постдеполяризацию.

Феномен постдеполяризации мембраны клетки – развитие процесса второй, подпороговой деполяризации. Деполяризация формируется либо во время фазы реполяризации (феномен ранней постдеполяризации), либо после завершения деполяризации мембраны (феномен задержанной постдеполяризации).

Феномен ранней постдеполяризации начинается во время реполяризации до момента её завершения. Важное условие – мембрана клетки не реполяризуется полностью при нарастании потенциала действия. Учитывая, что мембранный потенциал находится в диапазонах «промежуточных» значений, возникает ранняя осцилляционная (от лат. *oscillo* – качаюсь) деполяризация. Когда эта осцилляция достигает пороговой величины, развивается внеочередной импульс. После этого возможно два варианта: полная (окончательная) реполяризация и повторная деполяризация (осцилляция) при сниженной величине мембранного потенциала. Именно такой механизм развития аритмий выявляют в условиях ишемии миокарда, гипокалиемии, при интоксикациях (в том числе, лекарственными препаратами: β -блокатором соталолом, антиаритмическими средствами хинидином или прокаинамидом), гипоосмолярности интерстициальной жидкости и/или плазмы крови. На кардиограмме регистрируют ритм различной формы по типу би- или тригеминии, пароксизмы тахикардии, трепетания или фибрилляции предсердий или желудочков.

Феномен задержанной постдеполяризации начинается после восстановления максимального диастолического потенциала до определённой величины, нередко – ниже нормальной. Важно, что задер-

жанная постдеполяризация никогда не развивается спонтанно. Она всегда связана с предшествующим ей потенциалом действия. Задержанная постдеполяризация развивается в тех же условиях, что и ранняя постдеполяризация (ишемия, гипокалиемия, гипоосмия межклеточной жидкости, интоксикация и др.).

Описанные выше механизмы (re-entry и аномального автоматизма) могут лежать в основе формирования одиночного импульса и обусловить возникновение экстрасистолы.

При наличии условий для повторного возникновения могут генерировать серию импульсов, обеспечивающую развитие пароксизмальной тахикардии, трепетания или фибрилляции предсердий и желудочков.

2. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Этиотропный принцип заключается в устранении или снижении патогенного эффекта причинных факторов и неблагоприятных условий, способствующих возникновению аритмий (нарушений коронарного кровотока, миокардиодистрофий, интоксикаций, в том числе, лекарственными средствами, и др.).

Патогенетический принцип направлен на блокаду основного и ведущих звеньев патогенеза нарушений ритма сердца. Для этого: 1) корректируют нарушенные механизмы энергетического обеспечения миокарда на этапах ресинтеза АТФ, транспорта энергии АТФ к эффекторным структурам кардиомиоцитов и использование ими энергии АТФ; 2) устраняют или уменьшают степень альтерации мембран и ферментов клеток миокарда; 3) уменьшают степень или ликвидируют дисбаланс ионов; 4) корректируют изменённые механизмы его регуляции.

Симптоматический принцип используют для устранения субъективно неприятных состояний пациента (например, болей в сердце, состояния страха смерти).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятию «аритмия»?
2. Какой смысл вкладывается в понятия «нарушений автоматизма возбудимости и проводимости сердца»?
3. Дайте классификацию аритмий, возникающих из-за нарушений автоматизма сердца.

4. Что означают термины «нотопные аритмии» и «гетеротопные аритмии»?
5. Охарактеризуйте основные виды нотопных аритмий (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия).
6. Какие изменения показателей гемодинамики характерны для нотопных аритмий?
7. Перечислите и охарактеризуйте основные виды гетеротопных аритмий.
8. Какие изменения системной гемодинамики характерны для гетеротопных аритмий?
9. Дайте классификацию аритмий, возникающих из-за нарушения проводимости сердца.
10. Назовите основные виды и причины замедления и ускорения проведения возбуждения по проводящей системе сердца.
11. Дайте классификацию аритмий, возникающих из-за нарушений возбудимости и проводимости сердца.
12. Охарактеризуйте понятия «экстрасистолия», «аллоритмия», «парасистолия».
13. Охарактеризуйте понятия «трепетание» и «мерцание» предсердий и желудочков сердца и отметьте их значение в жизни человека.
14. На фоне каких биохимических нарушений в миокарде развивается пароксизмальная тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий и желудочков сердца?
15. Какие электрофизиологические механизмы лежат в основе развития экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания и фибрилляции предсердий и желудочков сердца?
16. Назовите и охарактеризуйте принципы терапии нарушений ритма сердца.

ЛЕКЦИЯ 23

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Все разновидности изменений системного артериального давления (АД) по его направленности условно разделяют на две группы:

1. *Гипертензивные состояния*, характеризующиеся повышением АД: гипертензивные реакции и артериальные гипертензии.
2. *Гипотензивные состояния*, проявляющиеся снижением АД: гипотензивные реакции и артериальные гипотензии.

Для адекватного обозначения различных состояний и реакций, характеризующихся изменением АД, используют специальные термины и понятия. Важно различать значения терминологических элементов: «-тония» и «-тензия».

Терминологический элемент «-тония» применяют для характеристики тонуса мышц, в том числе сосудистой стенки.

Гипертония (от греч. *hyper* – сверх, чрезмерно; лат. *tonos* – напряжение, тонус, натяжение) означает избыточное напряжение мышц, проявляющееся увеличением их сопротивления растяжению.

Гипотония (от греч. *hypo* – ниже, недостаточно; лат. *tonos* – напряжение, тонус, натяжение) подразумевает снижение напряжения мышц, проявляющееся уменьшением их сопротивления растяжению.

Терминологический элемент «-тензия» используют для обозначения давления жидкостей в полостях и сосудах, в том числе кровеносных. Гипертензия (от греч. *hyper* – сверх, чрезмерно; лат. *tensio* – напряжение) означает повышение, а гипотензия (от греч. *hypo* – ниже, недостаточно; лат. *tensio* – напряжение) – снижение давления в полостях организма, его полых органах и сосудах. Адекватен для обозначения гипертензивных или гипотензивных состояний именно элемент «-тензия», поскольку АД зависит не только от тонуса мышц сосудов (при некоторых видах гипертензии он может не повышаться), но также от величины минутного выброса сердца и массы циркулирующей крови.

Препараты, снижающие давление крови, называют гипотензивными независимо от механизма их действия (на тонус сосудов, сердечный выброс, объем циркулирующей крови).

Вещества, вызывающие повышение давления крови, обозначают как гипертензивные.

Для обозначения соответствующих нозологических форм сохранены их «исторические» названия – гипертоническая и гипотоническая болезнь.

Необходимо отличать понятия «гипертензивная реакция» или «гипотензивная реакция» от понятия «артериальная гипертензия» или «артериальная гипотензия».

Гипер- или гипотензивная реакция – преходящая (временная) реакция сердечно-сосудистой системы. После нее АД нормализуется в связи с прекращением действия агента, вызвавшего ее. Эту реакцию регулируют физиологические механизмы. По биологическому значению она, как правило, бывает адаптивной.

Артериальная гипертензия или гипотензия, в отличие от этого, носит стойкий характер, она обычно не устраняется после прекращения действия причинного фактора, вызвавшего ее. Компонентами механизма развития гипер- и гипотензии могут быть патологические реакции и процессы, сопровождающиеся повреждением органов и тканей, а также снижением адаптивных возможностей организма.

1. АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия (АГ) – стойкое повышение артериального давления (АД) выше нормы: систолического – до 140 мм рт.ст. и выше, диастолического – до 90 мм рт.ст. и выше.

Оптимальным считают АД в диапазоне 120 / 80 мм рт.ст. (систолическое и диастолическое, соответственно); нормальным – не выше 130 / 85 мм рт.ст.

Учитывая результаты клинических и популяционных исследований последних лет, предложено диагностировать АГ у людей старше 18 лет при стойком повышении артериального давления более 140 и 90 мм рт. ст., соответственно, систолического и диастолического (ранее эти цифры были равны 160 и 95 мм рт. ст.).

В настоящее время выделяют *четыре стадии* АГ:

I стадия – при АД 140-159 / 90-99 мм рт. ст. («мягкая» гипертензия);

II стадия – при АД 160-179 / 100-109 мм рт. ст.;

III стадия – при АД 180-209 / 110-119 мм рт. ст.;

IV стадия – при АД выше 210 / 120 мм рт. ст.

Выделение понятия «мягкая» АГ обусловлено значительно повышенным риском преждевременной смерти пациентов с этой разновидностью АГ, существенными структурно-функциональными изменениями в органах и тканях (особенно в сердце, сосудах, почках, мозге) и, наряду с этим, высоким эффектом лечения пациентов с «мягкой» АГ.

Гипертензивный уровень АД у взрослого населения большинства стран мира выявляют у 15-30 % обследованных. АГ составляет около 40 % всех форм патологии сердечно-сосудистой системы.

В общей структуре смертности удельный вес АГ составляет приблизительно 5 %. Считают, что АГ укорачивает жизнь пациента на 10-20 лет. Это связывают с потенциальным развитием атеросклероза. Кроме того, АГ – фактор риска развития инфаркта миокарда, аритмий сердца (в том числе фатальных), сердечной недостаточности, инсульта. Указанные состояния могут привести к «внезапной сердечной смерти».

Виды артериальных гипертензий

В зависимости от количества вовлеченных в патологию артериальных сосудов АГ бывают: 1) общие (системные); 2) местные (региональные).

В зависимости от инициального звена механизма развития:

- 1) нейрогенные: центрогенные; рефлекторные (*син.*: рефлексогенные);
- 2) эндокринные (*син.*: эндокриногенные, гормональные) – развиваются вследствие эндокринопатий (при гиперфункции надпочечников, щитовидной железы, гипофиза и гипоталамуса);
- 3) метаболические (*син.*: метаболитогенные, гипоксические, ишемические): ишемические (почечно-ишемическая, цереброишемическая); венозозастойные; гипоксические (без первичного нарушения гемодинамики в органах и тканях);
- 4) гемические (*син.*: «кровяные») – возникающие вследствие увеличения объема и/или вязкости крови;
- 5) смешанные.

В зависимости от степени изменения сердечного выброса:

- 1) гиперкинетические АГ – с повышенным сердечным выбросом (при нормальном или пониженном тоне резистивных сосудов).
- 2) гипокинетические АГ – с пониженным сердечным выбросом

- (при значительно увеличенном тоне резистивных сосудов.
- 3) эукинетические АГ – с нормальным сердечным выбросом и повышенным сосудистым сопротивлением.

В зависимости от преимущественно повышенного вида АД:

- 1) систолические АГ,
- 2) диастолические АГ,
- 3) систоло-диастолические АГ (смешанные).

В зависимости от характера клинического течения:

- 1) доброкачественные АГ – с медленным развитием, повышением как систолического, так и диастолического АД, как правило, эукинетические;
- 2) злокачественные АГ – быстро прогрессирующие, с преимущественным повышением диастолического АД, как правило, гипокинетические, реже гиперкинетические, особенно на начальном этапе.

1.1. Характеристика основных видов артериальных гипертензий

1.1.1. Нейрогенные АГ

Нейрогенные АГ характеризуются системным, либо повышением гипертензивных нейрогенных влияний, либо ослаблением гипотензивных нейрогенных эффектов, либо (что чаще) сочетанием того и другого.

Нейрогенные АГ условно разделяют на *центрогенные и рефлекторные* (рефлексогенные). Они составляют не менее 95 % всех АГ у человека.

Центрогенные АГ

Корковые и подкорковые нервные центры, участвующие в регуляции АД, – сложное функциональное объединение, состоящее из двух многокомпонентных нейронных систем: прессорно-гипертензивной и депрессорно-гипотензивной.

Главная структура, регулирующая системное АД в организме, – сосудодвигательный (кардиовазомоторный) центр. Его эфферентные влияния изменяют как тонус сосудов, так и функции сердца. Существенно, что количество так называемых «прессорных» нейронов в сосудодвигательном центре примерно в 4 раза больше, чем «депрессорных». Это связано с тем, что в процессе эволюции относительное

преобладание получили регуляторные механизмы, мобилизующие физиологические системы организма, в том числе сердечно-сосудистую. В целом сложились условия относительного доминирования прессорно-гипертензивных механизмов.

Причины центрогенных АГ

К ним относят разнообразные длительно (как правило, повторно) действующие физические, химические, биологические, информационные и психогенные патогенные факторы, вызывающие функциональные нарушения высшей нервной деятельности и/или органические поражения структур мозга, регулирующих системную гемодинамику.

Патогенез центрогенных АГ

К основным звеньям патогенеза центрогенных АГ относятся либо функциональные нарушения высшей нервной деятельности, либо органические повреждения структур мозга, приводящие к стойкой активизации прессорно-гипертензивной, или торможению депрессорно-гипотензивных центрогенной структур.

АГ, обусловленные нарушением высшей нервной деятельности (невроз, психоз)

Действие причинных факторов (повторных затяжных стресс-реакций с негативной эмоциональной окраской) вызывает цепь взаимозависимых прогрессирующих патогенетических изменений.

- Перенапряжение и (нередко) срыв основных корковых нервных процессов (возбуждения и активного коркового торможения), нарушение их сбалансированности.

- Развитие невротического состояния (невроз – инициальное патогенетическое звено АГ центрогенного характера, развивающееся в результате хронических стрессорных воздействий).

- Формирование возбуждения (доминанты возбуждения) в корково-подкорковых адренергических структурах мозга является закономерным следствием невроза. Этот комплекс включает симпатические ядра заднего гипоталамуса, а также адренергические структуры ретикулярной формации и сосудодвигательного центра.

- Усиление влияний симпатической нервной системы на органы и ткани, что проявляется высвобождением избытка катехоламинов.

- Повышение тонуса стенок артериальных и венозных сосудов

под влиянием катехоламинов, возбуждающих α_1 -адренорецепторы и приводящих к увеличению диастолического давления.

- Стимуляция катехоламинами работы сердца, обуславливающая увеличение ударного и минутного выбросов крови, что приводит к увеличению систолического давления.

- Активация (в связи с возбуждением подкорковых центров) также и других «гипертензивных» систем. Основная среди них – система «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», возбуждение которой сопровождается увеличением синтеза и концентрации в крови гормонов с гипертензивным действием: АДГ, АКТГ, кортикостероидов (включая минерало- и глюкокортикоиды), катехоламинов, тиреоидных гормонов.

- Потенцирование указанными веществами (по механизмам, описанным ниже) степени и длительности сужения артериол и венул, увеличения ОЦК, повышения сердечного выброса. В совокупности это ведет к стойкому значительному повышению АД, т.е., к развитию АГ.

Описанные выше звенья патогенеза центрогенной АГ характерны и для инициальных этапов гипертонической болезни (син.: эссенциальной гипертензии). Название гипертензии «эссенциальная» (от лат.essentia –сущность) означает, что стойко повышенное АД при ней составляет сущность (главное содержание) этой разновидности АГ. Каких-либо изменений в других органах, способных привести к АГ при этом не выявляется.

подавляющее большинство пациентов с артериальной гипертензией – (около 95 %) страдает именно гипертонической болезнью (ГБ). Это «самая человеческая из всех болезней человека» (Андреев Ф.А., 1947). У животных она не встречается, а моделирование у них подобия ГБ, в том числе и путем нервно-психических воздействий, не всегда успешно.

Основной причиной гипертонической болезни является повторный, как правило, затяжной психоэмоциональный стресс, имеющий выраженный отрицательный эмоциональный характер. К факторам риска развития гипертонической болезни относятся:

а) *наследственная предрасположенность* к ГБ полигенной природы, о чем свидетельствуют:

- более высокая заболеваемость членов отдельных семей по сравнению с популяцией в целом;
- системная мембранопатия, сопровождающаяся накоплением в

- миоцитах избытка ионов Ca^{2+} и ионов Na^+ ;
- повышение чувствительности миоцитов сосудов к вазопрессорным ФАВ;
 - угнетение экспрессии генов клеток эндотелия, контролирующих синтез сосудорасширяющих агентов (оксида азота, простагландинов группы E);
 - избыток NaCl в продуктах питания и в воде, профессиональные вредности (например, постоянный шум, необходимость длительного напряжения, внимания); неблагоприятные коммунальные и семейные условия проживания; различные интоксикации (особенно алкоголем, никотином, наркотиками); травмы мозга (ушибы, сотрясения, электротравмы и др.);

б) *индивидуальные характеристики организма*, в частности: возрастная патология диэнцефально-гипоталамической области мозга, ответственной за регуляцию уровня АД. ГБ развивается в ответ на различные экзо- и эндогенные воздействия, особенно, у мужчин старше 30-40 лет; у лиц с повышенной массой тела; гиперхолестеринемией; высоким уровнем продукции и содержания ренина в крови; у людей с повышенной реакцией сердечно-сосудистой системы на раздражители, особенно, эмоционально негативные; при снижении барометрического давления и т.д.

К основным звеньям патогенеза ГБ относятся следующие.

Инициальное звено патогенеза ГБ – развитие невротического состояния (невроза). Оно характеризуется нарушением внутрицентральных процессов в нервной системе и «включением» центрального нейрогенного звена ГБ. Последнее сопровождается формированием устойчивого возбуждения корково-подкоркового комплекса, включающего симпатические ядра заднего гипоталамуса, адренергические структуры ретикулярной формации, а также сосудодвигательный центр. Это сочетается с усилением прессорных (гипертензивных) влияний на сердечно-сосудистую систему, реализующихся по двум взаимосвязанным каналам: нервному и гуморальному.

Нервный путь заключается в активации симпатических нервных влияний на:

1) стенки артериол (это обуславливает их длительное сужение и повышение общего периферического сосудистого сопротивления). Уровень АД в этих условиях существенно увеличивается. При хронически повышенной симпатической стимуляции гладких мышц артериол наблюдается их гипертрофия, в стенке сосудов развивается

фиброзная ткань, они сужаются и деформируются (*этот процесс получил название «ремоделирование стенки сосуда»*). Это потенцирует степень гипертензии, а также обуславливает сужение просвета артерий;

2) стенки венул и вен (это вызывает сужение емкостных сосудов, увеличение притока венозной крови к сердцу, повышение, в связи с этим, ударного выброса);

3) сердце (катехоламины реализуют свои положительные хроно- и инотропные эффекты, что потенцирует увеличение сердечного выброса и степень повышения АД).

Гуморальный путь характеризуется активацией образования и высвобождения в кровь комплекса гормонов с гипертензивным действием: АДГ (вазопрессина), адреналина (выделяемого хромаффиновой тканью, особенно мозгового слоя надпочечников), АКТГ, минерало- и глюкокортикоидов, тироксина и трийодтиронина, эндотелина.

Указанные вещества, реализуя свое действие (механизм см. выше) параллельно с активацией симпатической нервной системы, обеспечивают: 1) повышение общего периферического сосудистого сопротивления; 2) веноконстрикцию и увеличение, в связи с этим, возврата венозной крови к сердцу; 3) повышение ОЦК; 4) увеличение сердечного выброса.

Эти эффекты «закрепляют» повышенный уровень АД или увеличивают его дополнительно.

Данный этап развития ГБ обозначают как **I стадию** (*стадия становления или транзиторная*).

На этой стадии отмечается повторное, преходящее, более или менее длительное, повышение АД выше нормы. Признаки поражения внутренних органов отсутствуют. Выявляется нарастающая гипертрофия мышечных волокон и фиброз стенок артериол и миокарда, дальнейшая деформация просвета сосудов и полостей сердца (ремоделирование стенок артериол и сердца), развитие атеросклероза. Эти изменения обуславливают нарушения в органах и тканях кровообращения (ишемию, венозную гиперемия) и развитие гипоксии (вначале циркуляторного, а затем смешанного типа).

В последующем, на **II стадии** (*стадия стабильной гипертензии*), реализуются механизмы стабилизации АД на повышенном уровне. К этим механизмам относятся:

- *рефлексогенный* (син.: барорецепторный; он заключается в нарастающем снижении или даже прекращении афферентной депрес-

сорной импульсации от барорецепторов дуги аорты, синокаротидной и других зон в адрес сосудодвигательного центра);

- *эндокринный* (характеризуется стимуляцией продукции и инкреции в кровь гормонов с гипертензивным действием);

- *метаболический* (*син.*: гипоксический, ишемический; он включает почечные гипертензивные механизмы: вазоренальные, ренопаренхиматозный, а также различные органоишемические. Это сопровождается синтезом избытка метаболитов с гипертензивным действием и подавлением образования метаболитов с гипотензивным эффектом;

- *гемический* (заключается в развитии под влиянием хронической гипоксии полицитемии (в основном, за счет значительного эритроцитоза) и повышенной вязкости крови (в связи с полицитемией и диспротеинемией).

На II стадии ГБ регистрируются стабильно повышенное (гипертензивное) АД, а также признаки поражения тканей и внутренних органов (гипертрофия сердца, выраженный атеро- и артериосклероз, нефросклероз и другие).

В последующем повреждения структурных элементов прогрессируют, развиваются грубые расстройства функций тканей и органов с развитием полиорганной недостаточности. Наиболее часто наблюдаются выраженный атеро- и артериосклероз, приводящий к инфарктам различных органов (наиболее часто – миокарда), инсультам и кардиомиопатиям. Одной из причин этого является *нарушение сбалансированного роста структур миокарда (что получило название: «комплекса изнашивания гипертрофированного сердца»)*. У пациентов выявляются склеротическое поражение почек (обозначается как «первично сморщенная почка», что указывает на первично «гипертензивный» генез патологии почек при ГБ), а также дистрофические и склеротические изменения в других органах (мозге, эндокринных железах, сетчатке, сердце, глазах).

Описанный этап развития ГБ обозначается как III стадия ГБ или стадия органических изменений.

Можно утверждать, что *на начальном этапе ГБ бывает нейрогенной (центрогенной) АГ. На последующих этапах ГБ включаются и другие «гипертензивные» механизмы (рефлексогенный, почечный, эндокринный, метаболический, гемический), обеспечивающие стабилизацию АД на повышенном уровне.* Последовательность их включения и удельный вес в развитии ГБ у каждого пациента имеет свои инди-

видуальные особенности.

АГ, обусловленные органическими изменениями структур мозга, участвующих в регуляции АД (т.е. раздражением гипертензивных и/или разрушением гипотензивных структур ЦНС). Наиболее частыми причинами таких АГ являются: 1) травмы головного мозга (например, сотрясение или ушиб); 2) энцефалиты; 3) опухоли мозга или его оболочек, приводящие к его сдавлению; 4) кровоизлияния в желудочки мозга; 5) очаговые ишемические поражения структур мозга.

В патогенезе АГ, обусловленных органическими повреждениями структур мозга, играют роль повреждения участков мозга, ответственных за регуляцию АД (например, симпатические ядра гипоталамуса, ретикулярная формация, сосудодвигательный центр). Особое значение имеет активация крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса (приводящая к гиперпродукции АДГ), симпатической нервной системы и системы «гипоталамус–гипофиз–надпочечники».

Это приводит к усиленному выделению в кровь гормонов с гипертензивным действием (вазопрессина, катехоламинов, кортикостероидов, тиреоидных гормонов), что сопровождается такими последствиями: 1) увеличение тонуса стенок резистивных сосудов и, как следствие, общего периферического сосудистого сопротивления; 2) повышение объема циркулирующей крови; 3) возрастание величины сердечного выброса.

В результате этого развивается стойкое повышение АД, т.е., артериальная гипертензия.

Цереброишемическая гипертензия

Является одной из частых форм центральных АГ, вызванных повреждениями головного мозга.

Наиболее частая причина ее возникновения – уменьшение кровоснабжения головного мозга, особенно продолговатого, в котором расположен основной отдел сосудодвигательного центра. Обычно это происходит при атеросклерозе, особенно ветвей внутренних сонных артерий; тромбозе сосудов, кровоснабжающих мозг; опухолях, сдавливающих мозг и его сосуды.

В механизме развития цереброишемической АГ прежде всего лежат патогенетические факторы, защищающие головной мозг от «аварийных» нарушений его кровоснабжения:

- обеспечивающие системное повышение АД (активация этих

механизмов ведет к увеличению перфузионного давления, как в головном мозге, так и в других органах и тканях; доказано, что цереброишемические прессорные реакции тесно коррелируют с величиной церебрального кровотока);

- понижающие сопротивление сосудов мозга кровотоку (в результате вазодилатации и включения коллатерального кровообращения).

В физиологическом плане второй способ предпочтительнее, поскольку он не ведет к изменению кровообращения в других органах. Именно он преимущественно обеспечивает адекватную церебральную гемодинамику в норме, а значит и адекватное содержание кислорода в крови и тканях мозга.

При длительном и выраженном нарушении (снижении) мозгового кровообращения включается механизм, ведущий к стойкому повышению системного АД, т.е., к артериальной гипертензии. Известно, что перевязка сонных артерий в эксперименте или выраженное сужение артерий, питающих головной мозг (при атеросклерозе, эндартериите), сопровождается повышением АД.

Значительное снижение перфузионного давления в сосудах мозга закономерно активирует симпатoadреналовую систему. Это приводит к существенному и стойкому увеличению концентрации катехоламинов в крови, что сопровождается значительным увеличением сердечного выброса (за счет положительного хронотропного и инотропного эффектов) и одновременным сужением артериол, ведущим к повышению общего сосудистого сопротивления. Оба этих эффекта катехоламинов приводят к значительному повышению АД. При хронической ишемии мозга это завершается развитием АГ. Степень АГ потенцируется в связи с увеличением в крови парциального напряжения CO_2 .

Гиперкапния обеспечивает такие эффекты: 1) непосредственную активацию нейронов вазомоторного и дыхательного центра продолговатого мозга; 2) возрастание возбудимости нейронов других структур мозга.

Все это потенцирует активацию нейронов симпатической нервной системы, что сопровождается усугублением гиперкатехоламинемии и АГ.

Рефлекторные АГ

По механизму развития рефлекторные АГ делят на два вида: 1)

безусловно-рефлекторные, формирующиеся на базе безусловного рефлекса; 2) условно-рефлекторные, развивающиеся на основе условного рефлекса.

Безусловно-рефлекторные АГ

Их разделяют на две основные группы: 1) развивающиеся в результате хронического раздражения экстеро- и интерорецепторов, нервных стволов или центров; 2) формирующиеся вследствие прекращения афферентной импульсации, оказывающей тормозящее («сдерживающее», «депрессорное») влияние на тоническую прессорную активность сосудодвигательного центра.

АГ, развивающиеся в результате хронического раздражения экстеро- и интерорецепторов, нервных стволов или центров, чаще возникают по таким причинам: 1) длительно протекающие болевые (каузалгические) синдромы (например, при повреждении или воспалении тройничного, лицевого, седалищного и других нервов); 2) энцефалиты; 3) опухоли мозга (например, в области зрительных бугров, промежуточного или продолговатого мозга).

АГ, формирующиеся вследствие прекращения афферентной импульсации, оказывающей тормозящее влияние на тоническую прессорную активность сосудодвигательного центра

В норме даже незначительные колебания АД вызывают либо увеличение (при его повышении), либо уменьшение (при снижении АД) «депрессорной» импульсации. Рецепторы «сдерживания», реагирующие на их растяжение, расположены в различных регионах сосудистой системы, но в наибольшей мере – в области дуги аорты (от этой зоны отходит «депрессорный» нерв Людвиг-Циона) и разветвления сонной артерии – каротидного синуса (отсюда отходит «депрессорный» нерв Геринга). Длительное снижение или прекращение импульсации от указанных и других зон «высвобождает» сосудодвигательный центр от сдерживающих влияний и может обусловить развитие АГ.

Основные причины снижения импульсации от барорецепторов:

- повреждение барорецепторов дуги аорты и/или каротидного синуса (например, в результате интоксикации, травмы, инфекции);
- адаптация («привыкание») барорецепторов к длительно повышенному АД, которое они начинают воспринимать как нормальное;
- снижение растяжимости стенок аорты или сонной артерии при

- функциональной сохранности барорецепторов (например, вследствие атеросклеротических изменений или кальцификации стенок сосудов);
- нарушение проведения афферентной депрессорной импульсации к сосудодвигательному центру в результате повреждения нервных стволов (например, опухолью, при травме или воспалении).

Условно-рефлекторные нейрогенные АГ

Причина развития таких АГ – повторное сочетание индифферентных («условных») сигналов (например, информации о предстоящем публичном выступлении, важном соревновании или событии) с действием факторов, вызывающих повышение АД (например, лекарственных средств: кофеина, адреномиметиков, психостимуляторов, алкоголя или наркотиков). В результате происходит увеличение сердечного выброса и повышение тонуса артериол, а в итоге – общего периферического сосудистого сопротивления.

После нескольких эпизодов таких сочетаний увеличение АД регистрируют уже только на индифферентный сигнал. Через некоторое время может развиться стойкое повышение АД. Так, профессор Н.И. Гращенко описал случай АГ у человека, принимавшего перед чтением лекций и докладов кофеин («для психологического допинга»). Вскоре у него уже при одной мысли о предстоящей лекции происходило повышение АД до 180 / 115 мм рт.ст. Через несколько лет у этого человека развилась стойкая АГ.

В эксперименте условно-рефлекторная АГ также может развиваться в результате повторных сочетаний «условных» воздействий (света, показа определенных предметов, звука) с болевым раздражителем, чрезмерной физической нагрузкой, введением веществ с гипертензивным действием (например, адреналина или вазопрессина).

1.1.2. Эндокринные АГ

Эндокринные АГ развиваются, как правило, на базе двух основных механизмов: 1) увеличение образования, инкреции и / или активности гормонов с гипертензивным действием; 2) повышение чувствительности сосудов и сердца к гипертензивным гормонам.

Первый путь чаще всего ведет к формированию соответствующей эндокринной АГ (например, тиреоидной, стероидной, катехоламиновой, вазопрессиновой), *второй* – к «закреплению», стабилизации

повышенного АД при гипертензиях другого происхождения, включая гипертоническую болезнь. При хроническом течении АГ оба механизма реализуются, как правило, содружественно и приводят к повышению общего периферического сосудистого сопротивления, ОЦК и сердечного выброса крови.

АГ при патологии надпочечников

Ее выявляют примерно у 0,5 % всех пациентов с АГ.

Надпочечники – главный эндокринный орган, обеспечивающий регуляцию системного АД. Основные гормоны надпочечников (кортикостероидные и катехоламиновые) имеют более или менее выраженное отношение к регуляции АД, а в патологии участвуют как в формировании, так и в закреплении повышенного АД.

Минералокортикоидные АГ

Обусловлены чрезмерным образованием, главным образом, альдостерона – основного минералокортикоида человека. Отчетливыми минералокортикоидными эффектами обладают также кортикостерон и дезоксикортикостерон, хотя их гипертензивная «дееспособность» значительно ниже (например, у кортикостерона она примерно в 25 раз меньше, чем у альдостерона).

Причинами чрезмерного образования альдостерона бывают гиперплазия и опухоль клубочковой зоны коры надпочечников. Альдостеронизм такого генеза впервые был описан в 1955 г. А. Сопп и получил название первичного (или синдрома Конна). В отличие от этого, вторичный альдостеронизм развивается как следствие патологических процессов, протекающих в других органах и системах (например, при сердечной, почечной, печеночной недостаточности). При этих и некоторых других формах патологии вторично стимулируется образование альдостерона клубочковой зоной коры обоих надпочечников. Гиперальдостеронизм любого генеза сопровождается, как правило, повышением АД.

В основе патогенеза минералокортикоидных АГ, обусловленных гиперальдостеронизмом, лежит реализация двух эффектов: почечного (ренального) и внепочечного (экстраренального).

Ренальный эффект альдостерона реализуется такими путями: 1) избыточное образование альдостерона; 2) реабсорбция избытка ионов натрия (в обмен на ионы калия) из провизорной мочи в дистальных

извитых канальцев почек; 3) увеличение концентрации натрия в плазме крови; 4) гиперосмия крови; 5) активация осморецепторов сосудов; 6) стимуляция нейросекреции АДГ в ядрах переднего гипоталамуса и выхода его в кровь; 7) реабсорбция жидкости в канальцах почек, пропорциональная ее гиперосмии; 8) нормализация (временная) осмотического гомеостаза; 9) увеличение объема циркулирующей и внеклеточной жидкости; 10) увеличение сердечного выброса; 11) повышение АД (в результате увеличения ОПСС, ОЦК, сердечного выброса).

Экстраренальный эффект альдостерона включает следующие этапы: 1) избыточное образование альдостерона; 2) повышение проницаемости мембран клеток (включая мышечные клетки сосудов и сердца) для ионов натрия; 3) накопление избытка натрия в клетках тканей и органов, сочетающееся с уменьшением в них содержания калия и повышением его концентрации во внеклеточной жидкости; 4) набухание клеток, в том числе клеток стенок сосудов; 5) сужение просвета сосудов; 6) повышение тонуса стенок артериол; 7) увеличение чувствительности миоцитов сосудов и сердца к действию агентов с гипертензивным действием; 8) повышение АД (вследствие увеличения ОПСС, ОЦК, сердечного выброса).

Глюкокортикоидные АГ

Обусловлены избыточным образованием глюкокортикоидов (главным образом, гидрокортизона, а также кортизона и кортикостерона). Это сочетается, как правило, с увеличением в крови и содержания альдостерона.

Этиология. Основные причины гиперсекреции глюкокортикостероидов – гиперплазия и гормонально-активные опухоли коры надпочечников (кортикостеромы). Первичная форма гиперкортицизма, обусловленная преимущественной активизацией клеток пучковой зоны коры надпочечников, синтезирующая, в основном, глюкокортикоиды, получила название синдрома Иценко-Кушинга. АГ встречаются у 80 % пациентов с этим синдромом. Показано, что в коре надпочечников у большинства пациентов с синдромом Иценко-Кушинга 62-85 % кортикостероидов составляет гидрокортизон, 5-12 % – кортизон, 4-12 % – кортикостерон и гидрооксиандростендиол.

Нередко развитие эндокринной стероидной АГ бывает следствием длительного введения пациентам больших доз глюкокортикоидов (например, при пересадке гомотрансплантата, лечении диффузных

поражений соединительной ткани иммуноагрессивного генеза: системной красной волчанки, склеродермии и др.).

Патогенез. При синдроме Иценко-Кушинга глюкокортикоиды могут оказывать как непосредственное гипертензивное действие, так и опосредованное (без изменения содержания натрия в крови и клетках органов и тканей). Показано, что в условиях высокой концентрации глюкокортикоидов в плазме крови происходят такие изменения: 1) повышение чувствительности сосудов к вазоконстрикторному действию катехоламинов; 2) увеличение синтеза ангиотензиногена в печени; 3) активация синтеза прессорного амина – серотонина.

Кроме того, глюкокортикоиды обладают определенным минералокортикоидным (подобным альдостерону) действием, а кортикостеромы обычно выделяют в избытке не только глюкокортикоиды, но и минералокортикоиды.

Таким образом, развитие АГ при синдроме Иценко-Кушинга – результат гипертензивного действия как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. В совокупности кортикостероиды обуславливают гипертензивный эффект за счет увеличения ОЦК, тонуса резистивных сосудов и сердечного выброса.

Катехоламиновые надпочечниковые АГ

Развиваются в связи со значительным хроническим увеличением в крови содержания катехоламинов: адреналина (А) и норадреналина (НА), синтезируемых, главным образом, в мозговом веществе надпочечников, которое представляет собой эквивалент нервного ганглия симпатической нервной системы. Однако между ними есть отличия: если в симпатических нейронах биосинтез катехоламинов идет преимущественно до стадии норадреналина, то в мозговом веществе надпочечников лишь незначительная часть клеток синтезирует норадреналин, тогда как большая часть клеток этого вещества – адреналин. В других клетках, содержащих фермент метилтрансферазу, осуществляется превращение норадреналина в адреналин.

Этиология. Основными причинами значительного и стойкого увеличения содержания катехоламинов в крови являются: 1) опухоль мозгового вещества надпочечника – феохромоцитомы (примерно у половины больных с феохромоцитомой АД повышено постоянно, а у половины отмечают периодические гипертензивные кризы с очень сильным повышением АД); 2) гиперплазия мозгового вещества надпочечников; 3) опухоли внадпочечниковой хромоаффинной ткани

(хромоаффиномы), также синтезирующие катехоламины.

Патогенез «катехоламиновых» надпочечниковых АГ обусловлен увеличением как тонуса сосудов (через активацию α -аденорецепторов), так и работы сердца (через активацию β -адренорецепторов).

Сама по себе АГ вследствие чрезмерного образования катехоламинов феохромоцитомой, как правило, преходяща. Это связано с тем, что А и НА быстро разрушаются ферментами – моноаминооксидазой и ортометилтрансферазой. АГ носит транзиторный характер (в течение нескольких минут, максимум – часов). Однако катехоламины, вызывая повторное сужение приносящих артериол клубочков почек и снижая перфузионное давление в них, активируют систему «ренин-ангиотензин-альдостерон-АДГ». Это, в свою очередь, потенцирует гипертензию и может придать ей стабильный характер.

АГ при гипертиреоидных состояниях

Основные причины: избыточное образование гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) при опухолях железы, ее гипертрофии, диффузном токсическом зобе и/или повышение чувствительности сердца и различных артериальных сосудов органов к тиреоидным гормонам.

В патогенезе АГ при гипертиреоидных состояниях большое значение имеет кардиотонический эффект тироксина и трийодтиронина, что проявляется значительным увеличением минутного выброса сердца. Это происходит вследствие выраженной тахикардии (в связи с положительным хронотропным эффектом) и увеличения ударного выброса (за счет положительного инотропного эффекта). Именно в связи с этим АГ при гипертиреоидных состояниях носят гиперкинетический характер.

Наряду с высоким систолическим АД при этих разновидностях АГ часто регистрируют нормальное или даже пониженное диастолическое давление. Это обусловлено двумя факторами: компенсаторным (в ответ на увеличение сердечного выброса) расширением резистивных сосудов и прямым повреждающим действием избытка тиреоидных гормонов на гладкомышечную ткань артериальных сосудистых стенок (равно как и на другие ткани). Последнее сопровождается ослаблением их тонуса и снижением сопротивления резистивных сосудов, приводящего к уменьшению диастолического давления.

АГ при расстройствах эндокринных функций гипоталамо-гипофизарной системы

АГ при гиперпродукции антидиуретического гормона (АДГ)

Наибольшее клиническое значение имеет АГ, развивающаяся при значительном и длительном увеличении в крови содержания АДГ.

Причина этого – увеличение продукции и инкреции АДГ нейронами супраоптических и паравентрикулярных ядер переднего гипоталамуса, выброс его «запаса» из задней доли гипофиза в кровь. Наиболее часто это обусловлено их гормонально-активной опухолью или гиперплазией клеток этих ядер.

В патогенезе АГ, обусловленной избытком количества и активности АДГ, важная роль принадлежит активности процесса реабсорбции жидкости из первичной мочи в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках почек. Это приводит к увеличению ОЦК, т.е. гиперволемии, а значит и уровня АД.

Одновременно повышается величина сердечного выброса, что вызвано увеличением притока крови к сердцу в связи с гиперволемией. Избыток крови, растягивая миокард, увеличивает (согласно закону Франка-Старлинга) силу его сокращений и, как следствие, – величину сердечного выброса и АД. АДГ (вазопрессин) стимулирует соответствующие рецепторы гладкомышечных клеток стенок артериол, что приводит к сужению их просвета, повышению сосудистого сопротивления и АД.

АГ при избыточном образовании в гипоталамусе кортиколиберина (КЛ) и в аденогипофизе – адренокортикотропного гормона (АКТГ)

Развивается нередко и бывает компонентом сложного симптомокомплекса, получившего название «болезнь Иценко-Кушинга».

Причина данной болезни – первичная гиперпродукция КЛ мелкоклеточными ядрами переднего гипоталамуса, а также первичное или вторичное чрезмерное образование АКТГ базофильными клетками передней доли гипофиза и инкреция его в кровь (в отличие от синдрома Иценко-Кушинга, развивающегося в результате избыточного синтеза кортикостероидов при гиперплазии или опухолевом поражении коры надпочечников). Как правило, это происходит при гиперплазии и опухолях базофильных клеток аденогипофиза, а также при увеличении синтеза КЛ нейронами (особенно мелкоклеточными яд-

рами) переднего гипоталамуса.

Патогенез болезни Иценко-Кушинга обусловлен повышением количества АКТГ в крови, взаимодействием его со специфическими рецепторами клеток коры надпочечников, чрезмерным образованием глюкокортикоидов и минералокортикоидов (соответственно, в пучковой и клубочковой зонах коры надпочечников). Реализация гипертензивных эффектов избытка кортикостероидов (механизмы см. выше: раздел «АГ при эндокринопатиях надпочечников») приводит к увеличению ОЦК, тонуса резистивных сосудов и выброса сердцем крови.

АГ при других эндокринопатиях

Их «удельный вес» среди всех причин АГ весьма мал. Они представлены, как правило, двумя видами опухолей (гиперплазий).

Гормонально-активные опухоли из аргентофильных, энтерохромаффинных клеток кишечника (клеток Кульчицкого) синтезируют избыточное количество серотонина, вызывающего (помимо других эффектов) сокращение мышц стенок сосудов. Повышение тонуса артериол обуславливает существенное увеличение периферического сосудистого сопротивления и повышение АД.

Опухоли или гиперплазия β -клеток островков Лангерганса приводят к чрезмерному синтезу глюкагона. Последний, взаимодействуя с рецепторами мышц стенок сосудов и сердца, активирует (при участии G-белков) аденилатциклазу и приводит к повышению внутриклеточного количества цАМФ. Избыток цАМФ стимулирует транспорт ионов Ca^{2+} в миоциты и потенцирует их сократимость. Это обуславливает увеличение тонуса стенок артериол, повышение сердечного выброса и, как следствие, – увеличение АД.

1.1.3. Метаболические АГ

К метаболическим АГ (син.: «ишемические», «гипоксические») относят АГ, в основе патогенеза которых лежат нарушения метаболизма, возникающие в результате ишемических и гипоксических расстройств различных внутренних (особенно мозга и почек) органов.

Последние приводят к следующим последствиям:

- Избыточный синтез и/или активация метаболитов с гипер-

тензивным (прессорным) действием; среди которых наибольшее значение имеют следующие:

- 1) ангиотензины (ангиотензин II и III);
- 2) биогенные амины (серотонин, тирамин);
- 3) простагландины группы $F_{2\alpha}$;
- 4) тромбоксан A_2 ;
- 5) эндотелины (1,2,3); 6
- 6) циклические нуклеотиды (в основном цАМФ).

• Торможение процессов образования и/или инактивация метаболитов с гипотензивным (депрессорным) эффектом; к последним относят следующие:

- 1) кинины (особенно брадикинин и каллидин);
- 2) простагландины групп E, I;
- 3) аденозин;
- 4) ацетилхолин;
- 5) натрийуретические факторы (особенно предсердный);
- 6) γ -аминомасляная кислота;
- 7) оксид азота (NO).

• Повышение чувствительности рецепторов стенок сосудов и миокарда к прессорным агентам и снижение чувствительности к депрессорным факторам.

Наиболее частые клинические разновидности АГ этой группы – цереброишемическая гипертензия (рассмотренная выше) и почечные гипертензии (рассмотренные ниже).

Почечные АГ

Почкам принадлежит существенная роль в регуляции системного АД. Они принимают участие в работе прессорно-гипертензивной и депрессорно-гипотензивной систем организма. Именно поэтому многие хронические почечные заболевания часто сопровождаются развитием АГ. Они составляют 3-5 % всех разновидностей АГ. При почечной недостаточности АГ выявляют приблизительно у 85-90 % пациентов. Кроме того, при большинстве АГ другого происхождения (включая гипертоническую болезнь) почечные системы регуляции АД участвуют в качестве потенцирующих формирование гипертензии механизмов. Выделяют две разновидности почечных АГ: вазоренальную и ренопривную.

Вазоренальная (реноваскулярная, почечно-ишемическая) АГ

Ее диагностируют примерно у 1 % больных с АГ.

Причинами вазоренальной АГ являются следующие: 1) сдавление магистральных почечных артерий извне (опухолью, рубцом); 2) сужение или полное закрытие их изнутри атеросклеротической бляшкой, тромбом, эмболом, опухолью (в двух третях случаев вазоренальная гипертензия бывает результатом атеросклероза почечных артерий); 3) гиповолемия (постгеморрагическая, при ожоговой болезни); 4) компрессия ветвей почечной артерии в самой почке при воспалительных процессах в ее паренхиме (например, при гломеруло-нефрите).

Ведущее значение в механизме развития вазоренальной АГ имеет *снижение АД и объема притекающей к почкам крови*. Это приводит к возбуждению специализированных рецепторов – волюморцепторов (*англ. volume* – объем, величина) клеток юктагломерулярного аппарата (ЮГА), усилению биосинтеза ренина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Этот механизм обычно включается при снижении давления в приносящих артериолах клубочков почек менее 100 мм рт.ст. К подобному эффекту приводит: 1) уменьшение содержания ионов Na^+ в крови; 2) увеличение концентрации K^+ в крови; 3) повышение концентрации вазопрессина; 4) гиперкатехоламинемия; 5) снижение содержания ангиотензина II, III и/или альдостерона.

Ангиотензин-II, как и ангиотензин III, обладает гипертензивным эффектом. Наиболее значимые пути их гипертензивного действия такие:

- прямое вазоконстрикторное действие (сокращение гладких мышц артериол);
- повышение сократительной функции сердца и (как следствие) сердечного выброса (обусловлено повышением количества Ca^{2+} в кардиомиоцитах);
- активация высвобождения катехоламинов из везикул постганглионарных симпатических волокон и вазоконстрикторных пептидов (эндотелинов) из клеток эндотелия;
- увеличение чувствительности стенок артериол к вазоконстрикторным агентам (катехоламинам, серотонину, тромбоксану A_2 , простагландинам F_{2a} и др.);
- стимуляция образования и выхода в кровь альдостерона из клеток гломерулярной зоны коры надпочечников.

Альдостерон, как известно, реализует свои вазопрессорные эффекты по двум путям: почечному и внепочечному.

Почечный (ренальный) путь влияния альдостерона заключается в стимуляции реабсорбции в кровь из первичной мочи ионов натрия в дистальных извитых канальцах почек и экскреции в мочу ионов калия (этот процесс осуществляется благодаря активации фермента сукцинатдегидрогеназы). В результате существенно возрастает осмолярность плазмы крови, что активирует осморорецепторы сосудистого русла. Это потенцирует синтез и нейросекрецию АДГ.

Под влиянием АДГ стимулируется транспорт воды в дистальных извитых канальцах почек из первичной мочи в кровь. Считают, что этот эффект возникает вследствие активации гиалуронидазы, участвующей в гидролизе основного вещества базальной мембраны канальцев. АДГ активирует движение воды при его взаимодействии с аквапоринами – интегральными мембранными белками. Они образуют так называемые водные каналы в плазмолемме эпителия канальцев и собирательных трубочек нефрона.

Кроме того, АДГ взаимодействует с рецепторами гладких мышц артериол. Это вызывает сокращение их стенок, а в результате – повышение АД. Развивающаяся гиперволемиа обуславливает увеличение диастолического АД и возрастание притока венозной крови к сердцу. Повышается минутный выброс крови и систолическое давление. Формируется стойкая АГ.

Внепочечный (экстраренальный) путь проявляется стимуляцией транспорта избытка ионов натрия в клетки тканей, в том числе – сосудов, вследствие чего происходят такие изменения: 1) набухание стенок артериол; 2) повышение тонуса их мышечного слоя; 3) увеличение чувствительности стенок сосудов к вазоконстрикторным агентам (катехоламинам, АТ-II, вазопрессину, простагландину $F_{2\alpha}$ и др.).

Следствиями вышеперечисленных изменений является: 1) сужение просвета артериальных сосудов, приводящего к повышению ОПСС и диастолического АД; 2) повышение ОЦК; 3) увеличение ударного и сердечного выброса крови.

Итогом является повышение АД и развитие АГ.

Ренопривная АГ

Ренопривная АГ (от лат. *ren* – почка, *privo* – лишать чего-либо, син.: ренопаренхиматозная) возникает в результате уменьшения массы паренхимы почек, сопровождающейся снижением продукции

ФАВ (простагландины E,I и кинины, главным образом, брадикинин и каллигин), обладающих гипотензивным (сосудорасширяющим) действием.

Ренопривную АГ выявляют в среднем в 3 % случаев всех АГ.

Снижение массы почек, чаще всего, происходит при гломеруло-нефритах, диабетической нефропатии, интерстициальном нефрите, поликистозе, пиелонефритах, опухолях почек, хирургическом удалении части, одной или обеих почек.

В патогенезе ренопривной АГ важное место занимает уменьшение синтеза и выделения в кровь простагландинов и кининов, оказывающих гипотензивное действие. К развитию ренопривной АГ приводят такие изменения: 1) снижение кровообращения в ЮГА, что приводит к активации РААС и повышению АД; 2) повышение реабсорбции ионов Na^+ и жидкости, в результате чего развивается гипернатриемия, гиперволемия, повышается ОПСС; 3) недостаток простагландинов и кининов (с гипотензивным эффектом).

Известно, что простагландиновый и кининовый компоненты почечной «гипотензивной системы» служат физиологическими антагонистами системы «ренин–ангиотензин–альдостерон-АДГ». В целом различные функциональные и органические повреждения почечной ткани могут активировать «ренопрессорную» систему (ренин–ангиотензин–альдостерон–АДГ) и одновременно (или последовательно) приводить к истощению и/или уменьшению материального субстрата «ренодепрессорных» механизмов. В совокупности это обуславливает развитие стойкой, трудно поддающейся лечению, «почечной» АГ.

Гипоксические АГ

Гипоксические (органно-ишемические, метаболические) АГ развиваются при ишемии, венозной гиперемии или гипоксии многих органов: сердца, печени, селезенки, легких, матки и др.

Их общий *патогенез* заключается в нарушении кровоснабжения органов и тканей, что приводит к гипоксии и расстройству обмена веществ с развитием дисбаланса между образующимися в органах и тканях ФАВ с гипер- и гипотензивным действием. При этом доминируют эффекты метаболитов с гипертензивным влиянием: 1) увеличение тонуса стенок артериол, сужение их просвета и (как следствие) повышение общего сосудистого сопротивления; 2) повышение ОЦК; 3) усиление сократительной функции сердца и выброса им крови.

В результате этих эффектов развивается АГ. В последующем повышенное АД стабилизируется с участием других механизмов развития гипертензии (нейрогенного, эндокринного, гемического). Это, в свою очередь, приводит к нарушению тканевого метаболизма в других органах и сопровождается ослаблением их депрессорной функции. АГ становится стойкой и прогрессирующей.

1.1.4. Гемические АГ

Изменение состояния крови (в виде увеличения ее массы и/или вязкости) в 25-30 % случаев обуславливает развитие АГ.

Кровопускание, нормализация реологических свойств крови, лечение основного заболевания приводит к нормализации АД.

Причинами гемических АГ бывают различные патогенные факторы, вызывающие возрастание либо ОЦК, либо вязкости крови.

Увеличение массы циркулирующей крови чаще происходит при полицитемиях, возникающих по следующим основным причинам: 1) опухолевого эритроцитоза; 2) вторичного эритроцитоза (например, у пациентов с хронической сердечной или дыхательной недостаточностью).

Повышение вязкости крови наблюдается при повышении концентрации в плазме крови белков нормальной структуры, особенно глобулинов, либо появлении в ней аномальных белков, например, амилоида, а также при увеличении числа форменных элементов крови (особенно эритроцитов).

В патогенезе гемических АГ большое значение имеет повышение количества эритроцитов и/или содержания фибриногена и других белков в плазме крови, в результате чего вязкость крови увеличивается. Так, если принять за 1 вязкость физиологического (изотонического) раствора NaCl, то относительная вязкость плазмы составит 1,7; вязкость цельной крови – 4,0-5,5.

Увеличение гематокрита значительно повышает вязкость крови и снижает скорость кровотока по сосудам и приводит к гипоксии тканей. Так, для сохранения скорости, с которой движется по сосудам кровь при нормальном гематокрите, для крови с гематокритом 0,6 л/л необходимо увеличение градиента давления между артериальным и венозным концами капилляра в два раза. Все это приводит к снижению снабжения тканей кислородом и развитию гипоксии. Последняя приводит к образованию метаболитов с гипертензивным действием

(простагландинов типа $F_{2\alpha}$, биогенных аминов, ангиотензина II и III, циклических нуклеотидов, особенно цАМФ, тромбоксана A_2 , эндотелинов и др.). Увеличение ОЦК сопровождается повышением количества притекающей к сердцу крови. Это вызывает значительное увеличение сердечного выброса крови, что сопровождается повышением АД.

Развитие АГ потенцируют избыток хлорида натрия в продуктах питания и воде, определенный характер профессии, наличие наследственной предрасположенности. Доказана выраженная конкордантность заболеваемости ГБ у однояйцовых близнецов (около 80-90 %). Наиболее значимый наследственный дефект – системная мембранопатия, приводящая к нарушению трансмембранного переноса ионов. Особенно важно накопление в миоцитах стенок сосудов и миокарде избытка ионов Na^+ и Ca^{2+} .

Избыток ионов натрия вызывает усиление транспорта жидкости в клетки и их набухание, что ведет к утолщению их стенок, сужению их просвета, повышению ригидности сосудов, снижению способности их к расширению, повышению чувствительности миоцитов стенок сосудов различных органов, в том числе и сердца, к вазоконстрикторным факторам.

Избыток ионов кальция, в свою очередь, приводит к повышению тонуса стенок сосудов (особенно артериол) и их сенсibilизации к вазопрессорным веществам, а также – к увеличению сократимости миокарда и сердечного выброса.

1.1.5. Смешанные АГ

Могут развиваться в результате одновременного «включения» нескольких описанных выше механизмов, обуславливающих развитие гипертензии. Например, АГ при повреждении мозга или развитии аллергических реакций формируются с участием нейрогенного, эндокринного и почечного патогенетических факторов.

1.1.6. Местные АГ

Региональные (*син.*: местные, сосудистые) АГ развиваются в отдельных более или менее масштабных сосудистых регионах.

Причиной местных АГ бывает, как правило, сужение просвета крупных артериальных стволов (например, грудного или брюшного

отдела аорты, бедренных артерий). Обусловлено это чаще всего такими причинами: 1) врожденное или приобретенное сужение (коарктация) сосудов, например аорты; 2) облитерация сосудов (в результате атеросклероза, гиперплазии и гипертрофии стенок артерий); 3) воспаление стенок артериол и артерий (панартериит) с образованием тромбов на эндотелии последних.

При этом АД выше места сужения увеличивается, а ниже его – либо в норме, либо несколько снижено.

Основные звенья патогенеза местных АГ: 1) *механическое* препятствие току крови, приводящее к увеличению АД выше места сужения сосуда; 2) *кинетическое* (син.: сердечно-сосудистое) звено, реализуемое либо через повышение АД в связи с увеличением сердечного выброса в ответ на препятствие току крови, вследствие чего происходит нормализация АД ниже места сужения сосуда, препятствующего току крови, либо через изменение местной регуляции тонуса артериальных сосудов.

Повышение АД создает угрозу избыточного кровотока через данный отрезок кровеносного русла при прежнем просвете сосуда. Для поддержания оптимального притока крови и обеспечения адекватного гемодинамического давления в капиллярах происходит автоматическое (в ответ на повышение АД) сужение артериального сосуда за счет увеличения его мышечного тонуса. Так, при повышении перфузионного давления в сонных артериях до 200-250 мм рт.ст. происходит резкое сужение артериол бассейна этой артерии, вплоть до полного прекращения проходимости резистивного сосудистого русла (защитное значение этого механизма для капилляров очевидно). Таковую автоматическую регуляцию местного кровообращения объясняют склонностью сосудов к локальному повышению тонуса и спазмам при гипертензиях. Однако при этом создается угроза развития реакции по механизму «порочного круга» – чем выше АД, тем выраженнее вазоконстрикция, влекущая за собой дальнейшее повышение АД.

При коарктации аорты (а также других дефектах сосудов, препятствующих нормальному току крови) сосуды выше места сужения находятся в режиме постоянной констрикции, поддерживаемой высоким АД, а ниже сужения – в режиме постоянной дилатации сосудов.

В различных органах и тканях соотношение миогенного и нейрогенного факторов различно. Для сосудов конечностей, например, оно составляет примерно 1 : 1. Для других зон этот коэффициент иной.

Так, в жизненно важных органах (сердце и мозг) тонус сосудов регулируется почти монополюсно миогенным компонентом, поскольку их кровоснабжение нельзя «приносить в жертву», как бы ни складывались условия общего кровообращения. Сосудами других областей (например, многих органов брюшной полости) управляет преимущественно вегетативная (симпатическая, парасимпатическая, метасимпатическая) нервная система, особенно в чрезвычайных ситуациях.

Важно, что даже местное нарушение кровообращения при региональных АГ, как правило, на последующих этапах ведет к включению других механизмов стабилизации высокого АД.

2. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

2.1. Этиотропный принцип

Первый (основной) этиотропный принцип направлен на устранение или снижение действия причинного фактора АГ.

При нейрогенных АГ терапию назначают в зависимости от вида причины, вызвавшей АГ.

- *При психоэмоциональном стрессе:* 1) устранение и ослабление стрессовых ситуаций при их возникновении; 2) медикаментозное торможение (снижение степени выраженности) или блокада стресс-реакции (например, с помощью седативных препаратов и внушения).

- *При органическом поражении структур мозга, регулирующих АД,* показаны ликвидация или уменьшение степени последствий действия повреждающего фактора (например, лечение энцефалита, удаление новообразования или гематомы мозга, устранение ишемии участка мозга).

- *При формировании гипертензивных условных рефлексов:* 1) прекращение применения веществ с гипертензивным действием перед событиями, играющими личностно важную роль в жизни пациента; 2) предотвращение развития стресс-реакции в связи с подготовкой к значимому событию в жизни (например, с помощью психологического тренинга или приема седативных препаратов).

- *При повреждении рецепторов, нервных стволов или нервных центров:* 1) устранение причины боли (например, невритов, невритом, опухолей); 2) лечение энцефалитов и/или менингитов; 3) ликвидация повышенного внутричерепного давления (например, удаление новообразования, избытка ликвора, гематомы мозга).

- *При снижении эффективности афферентной импульсации от «депрессорных» рефлексогенных зон:* 1) устранение факторов, повреждающих рецепторы и/или афферентные нервные проводники, идущие к сосудодвигательному центру (например, устранение из организма нейротропных токсинов и/или микробов, прекращение травмирования нервных стволов, излечение невритов); 2) снижение степени атеросклероза и артериосклероза (например, применением антиатерогенной диеты и медикаментов или лечением васкулитов).

При эндокринных АГ осуществляют: 1) лечение эндокринных расстройств, вызвавших АГ; 2) устранение гипертензивных эффектов гормонов, образующихся в избытке (например, применением их «антагонистов» или блокаторов рецепторов к этим гормонам).

При метаболических АГ (гипоксических и ишемических) проводят: 1) устранение либо снижение степени общей и/или местной гипоксии; 2) ликвидацию или снижение степени нарушений кровообращения в органах (в основном в почках); 3) предотвращение уменьшения массы паренхимы почек (например, эффективным и своевременным лечением гломерулонефритов, пиелонефритов, гидронефроза, нефрозов).

При гемических АГ необходима ликвидация или снижение степени эритроцитозов и / или гиперпротеинемии. Этого достигают, как правило, излечением патологии или устранением причины, вызывающей эритроцитоз либо гиперпротеинемию.

При местных АГ необходимо: 1) устранение сужений крупных артериальных сосудов (обычно, хирургическим способом с использованием в последующем сосудистых протезов); 2) излечение васкулитов, эндартериитов.

Второй этиотропный принцип лечения АГ направлен на ликвидацию или снижение действия условий, способствующих реализации причинного фактора, в частности на: 1) снижение избыточной массы тела; 2) ограничение потребления NaCl; 3) дозированное повышение физической активности; 4) прекращение курения; 5) отказ от приема алкоголя (или снижение его дозы); 6) организацию здорового образа жизни (быта, трудовой деятельности, сна, отдыха, режима питания и т.п.).

2.2. Патогенетический принцип

Направлен на устранение и/или блокаду гипертензивных механизмов и активацию депрессорных механизмов.

Этих целей достигают, главным образом, с помощью лекарственных средств, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление и уменьшающих величину сердечного выброса. Этими эффектами, хотя и в разной степени выраженности, обладают следующие лекарственные средства:

- нейротропные препараты центрального действия (например, адrenoблокаторы, симпатолитики, стимуляторы имидазольных рецепторов), преимущественно обеспечивающие снижение выброса крови сердцем;
- регуляторы медленных кальциевых каналов (*син.*: «антагонисты» кальция), блокирующие транспорт Ca^{2+} в клетки и вазоконстрикторный эффект гормона эндотелина;
- блокаторы α_1 -и β_1 -адренорецепторов, обеспечивающие такие эффекты:
 - снижение сердечного выброса,
 - торможение синтеза ренина в почках;
 - уменьшение степени вазоконстрикции и периферического сосудистого сопротивления;
 - торможение высвобождения норадреналина из постганглионарных симпатических волокон;
 - уменьшение объема циркулирующей крови;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, обеспечивающие несколько эффектов:
 - подавление образования ангиотензина-II и снижение его содержания в крови;
 - сохранение высокого содержания в крови гипотензивных кининов, главным образом брадикинина;
- блокаторы рецепторов ангиотензина-II, устраняющие гипертензивный эффект;
- диуретики (в основном салуретики), приводящие к снижению ОЦК и величины сердечного выброса;
- антагонисты альдостерона, препятствующие реализации почечных и внепочечных эффектов альдостерона.

2.3. Саногенетический принцип

В целях ослабления и устранения артериальных гипертензий (АГ) и ускорения восстановления нарушений различных регуляторных, исполнительных и метаболических систем, обусловленных АГ, используют разнообразные физические, психические и медикаментозные методы и средства лечения.

В зависимости от функционального состояния больных, стадий заболевания, вида и степени перегрузки отделов сердца, гипертрофии миокарда, гиперволемии, гипертензии большого и/или малого круга кровообращения назначают отдельно или совместно соответствующие виды электротерапии (электросон, гальванизация и др.), бальнеотерапии, массажа, лечебной гимнастики, дозированной физической нагрузки (ходьба), психотерапии, гипотензивных, адаптогенных и других лекарственных средств.

Эти лечебные воздействия направлены на коррекцию и восстановление нарушений центральных и/или периферических отделов нервной (особенно вегетативной), эндокринной, иммунной, гуморальной систем, приводящих, с одной стороны, к понижению активности сердца, тонуса артериальных сосудов, объема крови, улучшения качества крови, увеличению количества ФАВ с гипотензивным действием и уменьшению содержания ФАВ с гипертензивным действием, а с другой, к снижению разных факторов риска АГ (гиперхолестеринемия, дислиппротеинемия, острый или хронический психоэмоциональный стресс, невроз, психоз и др.).

2.4. Симптоматический принцип

Симптоматический принцип направлен на устранение или облегчение симптомов болезни, усугубляющих общее состояние пациента.

С этой целью применяют, например, антипсихотические, седативные и анальгетические средства и т.д.

3. АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПОТЕНЗИИ

Гипотензивные состояния встречаются у человека реже, чем гипертензивные, но достаточно часто.

Различают два вида артериальной гипотензии: острая (коллапс) и хроническая.

- *Коллапс* (от лат. *collapsus* – упавший, ослабевший) – разновидность острой недостаточности кровообращения. Учитывая, что коллапс нередко сопровождается существенными расстройствами жизнедеятельности организма, его относят к числу экстремальных состояний (см. раздел: «Коллапс»).

- *Хронические артериальные гипотензии* характеризуются стойким снижением АД ниже нормы: систолического – до 90 мм рт.ст. и ниже, диастолического – до 60 мм рт.ст. и ниже.

Продолжительность жизни лиц с артериальными гипотензиями нередко превышает таковую у людей без нарушения АД.

У многих практически здоровых людей систолическое АД может колебаться в диапазоне от 90 до 120 мм рт.ст.

3.1. Характеристика основных видов хронических артериальных гипотензий

В настоящее время нет единой классификации артериальных гипотензий. В связи с этим для упрощения и схематизации представлений о видах артериальных гипотензий используют патогенетический подход к их дифференцировке. По инициальному звену механизма развития артериальных гипотензий различают такие их виды: 1) нейрогенные – центрогенные и рефлекторные; 2) эндокринные – вследствие патологии гипофиза, надпочечников, щитовидной железы; 3) метаболические.

3.1.1. Нейрогенные центрогенные артериальные гипотензии

Нейрогенные гипотензии центрогенного генеза – результат функционального расстройства высшей нервной деятельности или органического повреждения мозговых структур, участвующих в регуляции АД.

Артериальные гипотензии, обусловленные нарушением высшей нервной деятельности

Основная причина – длительный, повторный стресс, обусловленный необходимостью сдерживания его двигательных и эмоциональных проявлений. Это приводит к развитию невротического состояния (невроза).

Основной инициальный механизм развития этой гипотензии сводится к перенапряжению и срыву высшей нервной деятельности и развитию невроза. Последний характеризуется формированием корково-подкоркового комплекса возбуждения. Оно распространяется на парасимпатические ядра переднего гипоталамуса и другие структуры парасимпатической нервной системы (например, на дорзальное двигательное ядро блуждающего нерва). Активация парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему обуславливает снижение сократительной функции миокарда, сердечного выброса крови, тонуса резистивных сосудов. В итоге развивается артериальная гипотензия.

Определенным аргументом в поддержку приведенных выше представлений – большой «удельный вес» людей со слабым типом высшей нервной деятельности (с высокой частотой развития у них невротических состояний) среди больных артериальной гипотензией. Считают, что именно такой механизм лежит в основе развития гипотонической болезни. Наряду с этим, «включаются» и другие описанные ниже патогенетические звенья, что способствует стабилизации АД на пониженном уровне или даже усугубляет степень его снижения.

Артериальные гипотензии, обусловленные органическими изменениями в центральных (диэнцефально-гипоталамических) и периферических структурах, участвующих в регуляции АД

Наиболее частые причины – травмы головного мозга (при его сотрясениях или ушибах), нарушения мозгового кровообращения (ишемия, венозная гиперемия), дегенеративные изменения в веществе головного мозга. Чаще выявляют у пожилых мужчин. У них обнаруживают дегенерацию нейронов экстрапирамидной системы, нервных клеток базальных ядер мозга, нейронов заднего ядра блуждающего нерва. Кроме того, отмечают снижение выделения в кровь катехоламинов при физической нагрузке и изменении положения тела с горизонтального на вертикальное. В этом случае нередко развиваются ортостатические коллапсы и обмороки. В целом описанные изменения обозначают как синдром Шая-Дрейджера.

Основные звенья патогенеза такой артериальной гипотензии: 1) снижение активности симпатoadреналовой системы и ее эффектов на сердечно-сосудистую систему; 2) относительное или абсолютное преобладание эффектов парасимпатической нервной системы на

сердце и сосуды; 3) снижение тонуса стенок артериол и общего периферического сосудистого сопротивления, а также сердечного выброса крови.

В совокупности это обуславливает развитие стойкой артериальной гипотензии.

Рефлекторные артериальные гипотензии

Основная причина их развития – нарушение проведения эфферентных гипертензивных импульсов от сосудодвигательного центра продолговатого мозга к стенкам сосудов и сердцу. Наиболее часто рефлекторные артериальные гипотензии (*син.*: рефлексогенные, проводниковые) развиваются при диссеминированном нейросклерозе, нейросифилисе, боковом амиотрофическом склерозе (характеризующимся дегенерацией нейронов спинного мозга, что проявляется гипотензией и атрофией мышц – отсюда название «амиотрофия»), сирингомиелии (сопровождающейся образованием полостей в шейном и грудном отделах спинного мозга, а также в продолговатом мозге), периферических невропатиях различного генеза (например, диабетического, инфекционного, нейротоксического).

Механизм развития рефлекторных артериальных гипотензий заключается в значительном уменьшении или прекращении тонических влияний симпатической нервной системы на стенки сосудов и сердца. Это приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления (соответственно – диастолического давления), а также к уменьшению сократительной функции сердца, величины сердечного выброса, систолического давления крови, а в итоге – к развитию артериальной гипотензии.

3.1.2. Эндокринные артериальные гипотензии

Основные причины – снижение синтеза и/или выхода в кровь гормонов с гипертензивным действием (вазопрессина, альдостерона, катехоламинов, тиреоидных гормонов), а также гипосенситизация рецепторов стенок сосудов и сердца к гормонам с гипертензивным эффектом. При хроническом течении действуют оба фактора.

Артериальные гипотензии при поражении гипофиза

Основная причина – гиподисфункция аденогипофиза и/или нейрогипофиза, обусловленная его разрушением или гипоплазией. Это при-

водит к снижению синтеза гормонов с гипертензивным действием (АКТГ, ТТГ, СТГ, АДГ), а также к развитию вторичного дефицита альдостерона, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов.

В патогенезе развитие артериальной гипотензии при питуитарной недостаточности большое значение имеет отсутствие или резкое снижение гипертензивных эффектов перечисленных выше гормонов. В конечном итоге это приводит к снижению тонуса артериол и периферического сосудистого сопротивления, ОЦК, сердечного выброса. В совокупности это обуславливает стойкое снижение и систолического, и диастолического АД, а значит – развитие артериальной гипотензии.

Артериальные гипотензии надпочечникового происхождения

Наиболее частые *причины*: гипотрофия коры надпочечников, опухоль коры надпочечников с разрушением их вещества, кровоизлияние в надпочечник (один или оба), туберкулезное поражение надпочечников, деструкция надпочечников в результате иммунной аутоагрессии, травмы, приводящие к повреждению или разрушению надпочечников. Указанные и некоторые другие факторы обуславливают повреждение надпочечников и снижение концентрации в крови гормонов с гипертензивным действием: минералокортикоидов и глюкокортикоидов.

Меньшее значение имеет разрушение мозгового вещества надпочечников.

Синтез катехоламинов, помимо надпочечников, происходит и в так называемых «дополнительных надпочечниках» (хромаффинной системе органов, расположенной в различных органах, особенно по ходу сосудов). В связи с этим они не играют существенной роли в развитии этой патологии.

Патогенез гипотензий надпочечникового происхождения заключается в дефиците минералокортикоидов и глюкокортикоидов и/или недостаточности их эффектов, что обуславливает снижение тонуса стенок артериол и общего периферического сосудистого сопротивления, объема циркулирующей крови и сердечного выброса.

Артериальная гипотензия при гипотиреоидных состояниях

Главная *причина* – дефицит тироксина и трийодтиронина и/или их эффектов (механизмы возникновения гипотиреоидных состояний и их проявлений см. в разделе «Нарушения функций щитовидной же-

лезы»).

В патогенезе гипотиреоидной артериальной гипотензии важное место занимает брадикардия, возникающая в результате снижения или отсутствия положительного хронотропного эффекта тиреоидных гормонов, а также уменьшения активности симпатoadреналовой системы. Указанные изменения приводят к снижению величины сердечного выброса. Кроме того, обнаруживают нарушение диастолического расслабления сердца (в связи с его сдавлением избытком жидкости в перикарде), развитие миокардиодистрофии, снижение тонуса стенок сосудов и, как результат, – общего периферического сосудистого сопротивления.

3.1.3. Артериальные гипотензии, вызванные нарушением метаболизма веществ с гипотензивным и гипертензивным действием

Метаболические артериальные гипотензии встречаются весьма редко.

Возможные *причины* – дистрофические изменения в тканях либо гипогидратация организма.

Дистрофические изменения в органах и тканях (например, при хронических интоксикациях, инфекциях, голодании) возникают по таким причинам: 1) снижение образования и/или эффектов метаболитов с гипертензивным действием (например, эндотелина, простагландина F_{2α}, тромбоксана A₂, ангиотензина II и др.); 2) падение тонуса миоцитов стенок артериол; 3) снижение сократительной функции миокарда.

Два последних изменения – результат нарушения синтеза структурных элементов миоцитов и снижения миогенного тонуса стенок сосудов и миокарда (что связано с дефицитом белков, липидов и углеводов в организме) из-за надпочечниковой недостаточности. Это сопровождается дефицитом в организме кортикостероидов и катехоламинов, необходимых для поддержания оптимального тонуса и сократительной функции миоцитов стенок сосудов и сердца.

Гипогидратация организма бывает вызвана уменьшением объема жидкости в организме в связи со снижением интенсивности метаболизма. Последний, как известно, сопровождается образованием воды. Гипогидратация организма может быть потенцирована недостаточным поступлением жидкости в организм и/или избыточной ее потерей (например, при полиурии, гипертермии, приеме диуретиков).

Основные звенья патогенеза «метаболических артериальных гипотензий»:

- снижение тонуса миоцитов стенок сосудов и (вследствие этого) общего периферического сосудистого сопротивления;
- падение сократительной функции сердца, ведущее к уменьшению сердечного выброса крови;
- уменьшение содержания воды в организме, в том числе ОЦК.

В совокупности указанные факторы обуславливают развитие стойкой артериальной гипотензии.

3.2. Принципы лечения артериальных гипотензий

3.2.1. Этиотропный принцип

Цель этиотропного метода – устранение или снижение патогенного эффекта причинного фактора гипотензии и условий, способствующих его реализации (разных факторов риска).

При нейрогенных артериальных гипотензиях необходимо устранение или ослабление таких влияний: 1) стрессовые ситуации (при их возникновении); 2) последствия органических поражений структур мозга, регулирующих АД (например, лечение энцефалитов, менингитов, ишемии участков мозга); 3) факторы, повреждающие рецепторы и/или афферентные нервные проводники, идущие к сосудодвигательному центру: нейтрализация нейротропных токсинов и/или ликвидация патогенных микроорганизмов; прекращение травмирования нервных стволов; излечение невритов.

При эндокринных артериальных гипотензиях важно проводить: 1) лечение эндокринных расстройств, вызывающих гипотензию; 2) нейтрализацию гипотензивных эффектов образующихся в избытке ФАВ (например, применением их «антагонистов» или блокаторов рецепторов к этим веществам).

При гипоксических (метаболических) артериальных гипотензиях целесообразно устранение либо снижение степени общей и/или местной гипоксии, а также нарушений кровообращения в органах.

При гемических артериальных гипотензиях необходимо ликвидировать или снизить степень гиповолемических состояний, гипопротейнемии и прочих подобных нарушений. Этого достигают излечением основного заболевания, сопровождающегося гипотензией, или устранением причины, вызывающей основную (первичную) па-

тологию.

3.2.2. Патогенетический принцип

Цели патогенетического принципа заключаются в следующем: 1) устранение или торможение гипотензивных механизмов; 2) усиление сердечной деятельности; 3) активация прессорных механизмов.

Последнее достигают с помощью лекарственных средств, повышающих: 1) общее периферическое сопротивление; 2) величину сердечного выброса; 3) объем циркулирующей крови.

Многие лекарства оказывают оба указанных эффекта, хотя и в разной степени.

- Нейротропные средства центрального действия (например, адреномиметики, симпатотоники, стимуляторы адренергических структур), обуславливающие повышение выброса крови сердцем.

- Регуляторы кальциевых каналов, активизирующие транспорт Ca^{2+} в клетки и эффекты вазоконстрикторного гормона эндотелина.

- Стимуляторы α_1 -адренорецепторов (фенилэфрин, норэпинефрин, эпинефрин), вызывающие такие изменения: повышение сердечного выброса; активация синтеза ренина в почках; повышение степени вазоконстрикции и периферического сосудистого сопротивления; усиление высвобождения норадреналина из постганглионарных симпатических волокон; повышение ОЦК.

- Активаторы ангиотензин-превращающего фактора, обеспечивающие несколько эффектов: повышение образования, содержания в крови и действия ангиотензина II; стимуляция рецепторов ангиотензина II, устраняющая гипотензивный эффект брадикининов (А, Е, I).

- Повышение содержания в крови и активности гипертензивных простагландинов (главным образом, простагландина $F_{2\alpha}$).

- Питье воды, минеральной воды, натуральных соков, приводящих к повышению ОЦК и величины сердечного выброса.

- Препараты альдостерона, реализующие задержку натрия и воды в организме, что приводит к увеличению ОЦК и АД.

3.2.3. Саногенетический принцип

Саногенетический принцип лечения различных патологических артериальных гипотензий (острых и хронических; нейрогенных: цен-

трогенных и рефлекторных; эндокринных: гипоталамо-гипофизарных, надпочечниковых и тиреоидных; метаболических) направлен на ускорение частичного или полного выздоровления страдающих ими больных.

В основе саногенетического лечения артериальных гипотензий используют разные, преимущественно физические методы (бальнеотерапия, электротерапия, лечебная гимнастика, массаж и др.). Последние, особенно совместно применяемые с психическими и лекарственными воздействиями направлены на: 1) ослабление нарушений ВНД (невроза) и хронического стресса; 2) активизацию деятельности сердца; 3) повышение тонуса кровеносных (особенно, артериальных) и лимфатических сосудов; 4) увеличение объема крови; 5) улучшение реологических и кислородтранспортных свойств крови; 6) уменьшение количества и активности ФАВ (в том числе и метаболитов) с гипотензивным действием; 7) увеличение содержания и активности ФАВ (в том числе, и метаболитов) с гипертензивным действием.

Наиболее эффективным саногенетическим лечением является совместное применение физических, психических и лекарственных воздействий, реализующихся через различные регуляторные (главным образом, корковые, лимбическую, симпатическую, парасимпатическую и метасимпатическую вегетативную и др.) и исполнительные (главным образом, сердечно-сосудистую, дыхательную, кроветворную, метаболическую и др.) системы и направленных на ускорение выздоровления больных, страдающих различными видами артериальных гипотензий.

3.2.4. Симптоматический принцип

Симптоматический принцип направлен на устранение или облегчение симптомов болезни, усугубляющих состояние пациента. С этой целью применяют адаптогены, психостимуляторы и другие препараты.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Классифицируйте и кратко охарактеризуйте гипертензивные и гипотензивные состояния.
2. Дайте определение понятиям «артериальные гипо- и гипертензия», «эссенциальная гипертензия»..
3. Назовите и охарактеризуйте основные виды артериальных ги-

пертензий.

4. Охарактеризуйте основные виды нейрогенных артериальных гипертензий.

5. Охарактеризуйте основные виды эндокринных артериальных гипертензий.

6. Охарактеризуйте основные виды метаболических артериальных гипертензий.

7. Каковы причины, механизмы развития, клинические проявления гемических артериальных гипертензий?

8. Каковы этиология, патогенез и клинические проявления эссенциальной гипертензии?

9. Какие артериальные гипертензии называются местными и каковы их этиология и патогенез?

10. Каковы принципы лечения артериальных гипертензий?

11. Классифицируйте артериальные гипотензии.

12. Назовите и охарактеризуйте основные виды нейрогенных артериальных гипотензий.

13. Назовите и охарактеризуйте основные виды эндокринных артериальных гипотензий.

14. Назовите причины и механизмы развития метаболических артериальных гипотензий.

15. Каковы принципы лечения артериальных гипотензий?

ЛЕКЦИЯ 24

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА

ВВЕДЕНИЕ

Сведения об анатомических образованиях организма, содержащих бесцветную жидкость, имеются ещё в трудах Гиппократ и Аристотеля. Впервые описал лимфатические млечные сосуды у собаки миланский ученый Гаспаре Азелли (1581-1626). Он подготовил основательный труд «Рассуждение о млечных сосудах, четвертом, вновь открытом виде необходимых сосудов». Первое цельное описание лимфатической системы у человека представил в 1652 г. Томас Бартолини (1616-1680) и фактически одновременно в 1653 году швед Олаф Рудбек (1630-1702). С тех пор наука о лимфатической системе (ЛС) – лимфология стала входить в круг интересов не только анатомов, но и физиологов, патологов, клиницистов (главным образом хирургов) и др. специалистов медицины и биологии.

Научно-технический прогресс, достижения биологии и медицины подготовили почву для того, чтобы от познания строения и функций лимфатической системы и тканевого (интерстициального и клеточного) гуморального транспорта (ТГТ), перейти к решению задачи управления деятельностью ЛС и ТГТ при разных видах патологии.

Уже в середине XIX века немецкий ученый Рудольф Вирхов (1821-1902) сформулировал теорию клеточной патологии, которая несла прогрессивную для того времени идею терапии на уровне клеток. Камнем преткновения оказались окружающие клетки субстанции.

В начале XX века выдающийся ученый академик А.А. Богомолец (1881-1946) писал: *«Перед медициной стоит огромной важности задача – научиться управлять состоянием той внутренней среды, в которой живут клеточные элементы, найти методы ее систематического оздоровления, очищения, обновления»*. Путь решения данной важной проблемы теоретической и практической медицины, несомненно, лежит через грамотное управление ТГТ и функциями ЛС.

Первые шаги в этой области при различных видах патологии осуществили хирурги в начале XX столетия. Так, использовано лимфососудистое введение лечебных препаратов и дренирование грудно-

го лимфатического протока. Однако из-за травматичности эти методы не нашли широкого применения в практической медицине.

В 60-70-х годах XX столетия в экспериментах с моделированием различных форм патологии Ю.М. Левиным была доказана важная, а в ряде случаев, ключевая роль ЛС и ТГТ в развитии разных по этиологии, патогенезу заболеваний, клиническому течению и исходу заболеваний и синдромов.

Таким образом были созданы атравматичные методы лечения этих форм патологии. Эти методы позволили повысить эффективность как лечения многих болезней, так и оздоровления организма человека. Создание общеклинической лимфологии приходится на 1982-1986 гг., т.е., на годы издания Ю.М. Левиным монографий «Практическая лимфология» и «Основы лечебной лимфологии» в которых представлены теоретические и практические основы клинической лимфологии и дано обоснование идеологии, средств и методов управления функциями ЛС при неспецифических для неё заболеваниях. В 1989 г. Ю.М. Левиным опубликован «Эндоэкологический меморандум», ознаменовавший рождение эндоэкологической медицины.

Разработанные Ю.М. Левиным, его соратниками, учениками и последователями лимфотропные и эндоэкологические лечебные методы позволили улучшить результаты профилактики, лечения и оздоровления лиц при самой разнообразной патологии, то есть, оказались полезными во многих областях практической медицины.

Возник новый пласт врачебного мировоззрения – *клиническая гуморология* – теория и методы практического управления всеми звеньями гуморального транспорта. Проанализировав результаты лечебного использования созданных методов, Министерство здравоохранения СССР в 1986 г. издало Приказ, предписывающий их широкое применение в практической медицине.

В этой связи была сформулирована базовая концепция клинической гуморологии и общеклинической лимфологии, включающая следующие основные положения:

1. Звенья гуморального транспорта неразрывно взаимосвязаны и взаимозависимы:

кровь → интерстиций → клетка → интерстиций → лимфа → кровь
--

2. Интерстиций, ТГТ, лимфатический дренаж (*син.* лимфообразование) и другие функции ЛС вовлекаются в патологический процесс, вне зависимости от его этиологии.

3. При разной патологии сдвиги в интерстиции, ТГТ, лимфатическом дренаже, а также нарушения других функций ЛС влияют на течение и исход различных заболеваний.

4. При патогенетической терапии разных форм патологии необходимо учитывать патогенетическую роль всех звеньев гуморального транспорта.

5. В условиях экологического неблагополучия нарушения и неадекватность функций интерстиция, ТГТ, лимфатического дренажа и других функций ЛС могут приобретать самостоятельное патогенетическое значение и инициировать нарушения здоровья людей.

6. Созданы средства и методы управления изменениями функций интерстиция, ТГТ, лимфатического дренажа, использование которых повышает эффективность не только лечения многих заболеваний, но и оздоровления организма человека.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА

Для деятельности практических врачей и провизоров сегодня принципиально важно знать, что методы управления функциями ЛС и ТГТ являются действенным средством борьбы за сохранение постоянства внутренней среды. Биологическую значимость такого постоянства еще в XIX веке обозначил выдающийся французский ученый (физиолог и патолог) Клод Бернар (1813-1878), сформулировавший концепцию о биологической сути метаболизма: *«все жизненные процессы имеют только одну цель – поддержание постоянства условий жизни во внутренней среде»*.

Установлено, что ЛС и ТГТ ответственны за обеспечение следующих гомеостатических функций организма: 1) транспортная (транспорт питательных веществ от тканей и органов системы пищеварения ко всем тканям и органам организма и транспорт от последних продуктов клеточного и внеклеточного метаболизма); 2) поддержание оптимального количества и состава межклеточной жидкости; 3) дренажная; 4) таможенная; 5) барьерная; 6) детоксика-

ционная; 7) иммунная; 8) лимфокоагуляционная; 9) резорбционная; 10) концентрационная; 11) лимфопоэтическая.

1.1. Транспорт жидкости в биосредах организма

Кровеносная система, лимфатическая система и внесосудистые (клеточные и внеклеточные) ткани являются неразрывными звеньями гуморального транспорта.

Общеизвестно, что вода составляет примерно 2 / 3 массы человеческого организма. Ее количество и распределение по секторам (компартаментам) предопределяется возрастом, полом и особенностями жизни (деятельности, питания и др.) человека. Примерное соотношение содержания воды по секторам организма отображено на рис. 3.

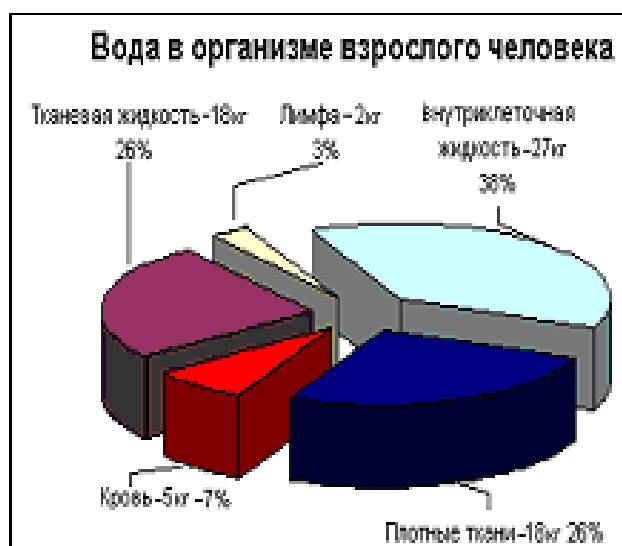


Рис. 3. Распределение воды по секторам организма взрослого человека

Говоря о количестве лимфы, надо иметь в виду не ее объем в лимфатической системе, а ее количество, протекающее через последнюю за сутки. Оно зависит от функционального состояния организма и может составлять от 0,2 до 6 л в сутки. Показано, что наибольшее количество воды сосредоточено в интерстициальном секторе, где ее примерно в 4 раза больше, чем в плазме и в 10 раз больше, чем в лимфе.

Как известно, клеточный и внеклеточные сектора (компартаменты) отделены друг от друга цитоплазматическими мембранами, хорошо проницаемыми для воды и избирательно проницаемыми для

ионов, минеральных соединений, ФАВ и различных органических соединений.

Доказано, что вне- и внутриклеточная вода находится в трех основных состояниях:

- *свободное (мобильное) состояние* – это вода, которая изменяется в наибольшей степени и составляет наибольшее количество;
- *связанное состояние* – это вода, связанная с гидрофильными коллоидами, а также с другими веществами, находящимися в связи с мицеллиями и в межмицеллярных пространствах (в том числе в адгезированном состоянии, при котором вода находится на поверхности коллоидов);
- *конституционное состояние* – это вода, входящая в структуры молекул белков, липидов, углеводов и их комплексных соединений всех тканей и органов организма.

Следует отметить, что вода постоянно передвигается и в клетках, и в интерстиции, и в трансцеллюлярных пространствах, а также между ними и сосудистым (как кровеносным, так и лимфатическим) руслом.

1.2. Образование тканевой жидкости

Движение жидкости из крови в ткани и движение ее из тканей в лимфатическую и в кровеносную системы обеспечивается путем преодоления гемато-гистиоцитарного барьера с участием следующих основных механизмов: ультрафильтрация, диффузия и везикулярный перенос («микропиноцитоз»).

Ультрафильтрация – транспорт веществ через полупроницаемые мембраны, происходящий благодаря разности сумм осмотического и гидростатического давлений.

Диффузия – проникновение молекул одного вещества между молекулами другого вещества из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией.

Микропиноцитоз – транспорт молекул, ионов или коллоидных частиц крови или тканевой жидкости сквозь клетку с участием везикул и каналов, образованных в самой клетке. Микропиноцитоз может происходить и в форме поступления молекул воды в клетку с последующим выведением воды из клетки.

1.3. Понятие о внесосудистом звене гуморального транспорта

Внесосудистое пространство, которое должны преодолеть молекулы питательных, регуляторных и других, в том числе физиологически активных, веществ на пути из крови к клетке и из клетки к крови и лимфе, составляет для них огромное расстояние. Объем внеклеточной части внесосудистого сектора в разных органах не однозначен. Например, в зависимости от функционального состояния, в ворсинке тонкой кишки крысы доля интерстициального объема составляет 12-24 %; в мышце сердца – 17-27 %; в альвеолярной перегородке легкого – 29-44 %.

Проникая из крови в ткани и обратно, жидкость проходит огромный (в микромасштабах клетки) путь. Она образует четыре потока (рис. 4): *первый поток* направляется к клетке; *второй* – из клетки в кровеносный капилляр; *третий* – из клетки в лимфатический капилляр, *четвертый* – из кровеносного капилляра в лимфатический.

Выделяемая клетками жидкость содержит различные продукты их жизнедеятельности.



Рис. 4. Основные потоки движения жидкости в тканях

Причем, в кровеносный капилляр тканевая жидкость уносит преимущественно низкомолекулярные, а в лимфатический капилляр – высокомолекулярные вещества (в том числе проникшие в ткани живые и погибшие микроорганизмы, остатки разрушенных клеток, поврежденные белки, т.е. все, что может нарушить стабильность среды обитания клеток организма и их взаимосвязь и жизнедеятельность).

В основе механизма транспорта воды в системе «кровь → ткань» и «ткань → лимфатическая система» лежит классическая формула Старлинга, рассматриваемая в учебных курсах физиологии, биофизики, биохимии.

Представление о механизмах интерстициального гуморального транспорта (ИГТ) дают концепции диффузии и субмикроскопического пространственного разделения тканевых зон на компартменты, между которыми действуют гидростатические и осмотические градиенты давлений.

Мукополисахариды (особенно гиалуроновая кислота) соединительной ткани способны присоединять молекулы воды и столь же свободно их передавать в соответствии с градиентом коллоидно-осмотического давления между соответствующими компартментами тканей. Нарушение этого процесса является одной из причин торможения внесосудистого водного транспорта, которое, как доказано, может поддаваться медикаментозной терапии. Например, введение гиалуронидазы или террилитина так изменяет состояние интерстициального геля, что транспорт тканевой жидкости возрастает. Соответственно усиливается образование тканевой жидкости и лимфообразование.

1.4. Таможенная функция внеклеточных (интерстициальных) структур

Непосредственная среда обитания клеток призвана обеспечивать постоянство условий их существования. Здесь фильтруется тканевая жидкость, отделяются ненужные клеткам «плевела» от необходимых им питательных «зерен». Оптимальные условия поддерживает «таможенная» функция внеклеточных тканей. Она дозирует прохождение к клеткам нужных им продуктов и этим дополняет функцию гистогематического барьера. Ненужные клеткам вещества с током тканевой жидкости уходят в сосудистую систему.

Неразрывная связь метаболизма клетки с транспортом метаболитов в окружающих ее внеклеточных секторах заставляет рассматривать клетку и окружающие ее тканевые образования как единый морфофункциональный блок, называемый *тканевой ячейкой* или *микроорганом* (рис. 5).

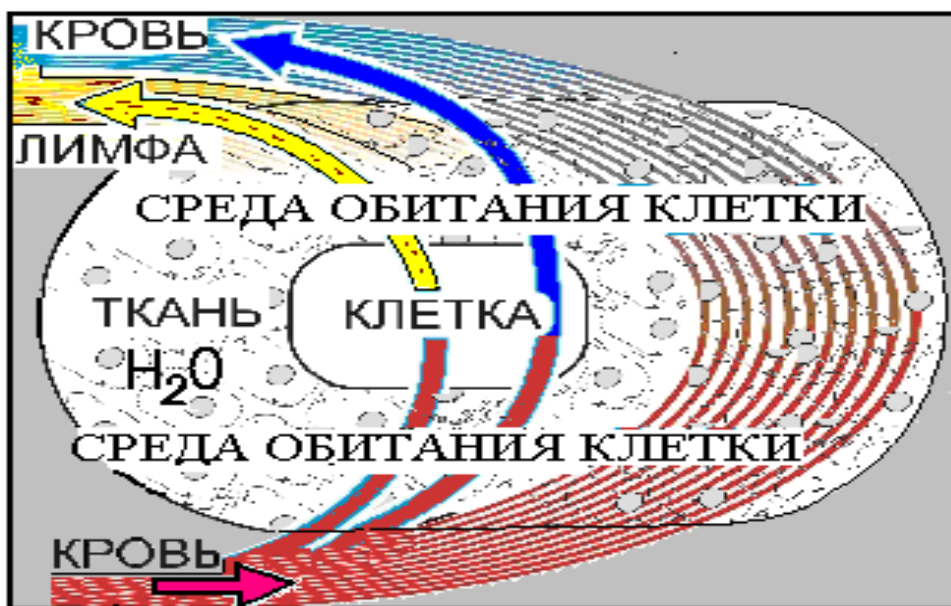


Рис. 5. Микроорган

Понятие «микроорган», предложенное новосибирским академиком В.П. Казначеевым, предопределило изменение фундаментальной (Вирховской) концепции «любая патология есть патология клеток» на концепцию «любая патология есть патология микрооргана». Соответственно, концепция «терапия клеток» была модифицирована в концепцию «терапия микрооргана».

2. ЛИМФООБРАЗОВАНИЕ И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Лимфообразование (син. «лимфатический дренаж») – один из ключевых этапов гуморального транспорта. Нарушение образования лимфы может быть как самостоятельным, так и вызванным расстройствами транспорта жидкостей в кровеносных капиллярах, в интерстиции и/или в лимфососудистом русле организма. Чаще всего причиной нарушения лимфообразования становятся патологические процессы, развивающиеся вне сосудов (воспаление, опухоль, травма и др.). Различают общее (системное) и местное (региональное, локальное) нарушение лимфообразования.

Общее уменьшение образования лимфы возникает при обезвоживании, кровопотере, шоке, кахексии. В менее острой форме оно возникает по причине возникающего по мере взросления и старения организма уменьшения количества функционирующих кровеносных и лимфатических сосудов.

Общее увеличение образования лимфы возникает как реакция на физическую и пищевую нагрузку, возможно – при введении крови, кровезаменяющих растворов или препаратов, стимулирующих лимфатический дренаж.

Местное нарушение образования лимфы может возникнуть как проявление собственной патологии лимфатической системы, но чаще бывает непременным компонентом любого локального патологического процесса (воспаление, опухолевый рост, тромбоз, венозная недостаточность, инфаркт и др.). Оно влияет на развитие заболевания и может даже предопределить его исход.

Неадекватность образования лимфы – несоответствие лимфообразования (даже если оно возросло) потребностям организма, органа или ткани в сложившейся физиологической или патологической ситуации.

Замедление лимфооттока. Сгущение лимфы и лимфостаз замедляют выход воды из лимфатических сосудов, что, естественно, отражается и на образовании лимфы, и на ее оттоке от клеточно-тканевых структур.

3. ТРАНСПОРТ ЛИМФЫ И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Строение лимфатического сосуда и движение в нем светлой лимфы представлено на рис. 6 (диаметр сосуда обозначен вертикальной стрелкой), в центре сосуда представлены движущиеся с потоком лимфы клетки белой крови.



Рис. 6. Лимфатический сосуд с движущимися с потоком лимфы клетками белой крови

Функционирование клапанного аппарата схематично дано ниже на рис. 7 и 8.

Транспорт лимфы обуславливают внутренние и внешние факторы.

Внутренние факторы: 1) сила напорного давления вновь образованной лимфы; 2) пропускная способность лимфатического русла; 3) тоническая и пульсирующая активность лимфангионов (части лимфатического сосуда, расположенного между клапанами; 4) механические свойства стенки лимфатических сосудов (толщина, эластичность, регионарные особенности строения); 5) вязкость лимфы; 6) функциональная активность лимфатических клапанов.

Внешние факторы: 1) пульсация кровеносных сосудов; 2) перистальтика кишечника; 3) движения диафрагмы; 4) сокращения скелетных мышц; 5) перепады давления крови, в том числе венозного, создающего отрицательное давление в грудном протоке.

Особо выделяют транспортную функцию лимфатических сосудов, зависящую от их сократительной способности.

Основными причинами расстройства транспорта лимфы являются: 1) нарушение лимфообразования; 2) уменьшение моторной активности лимфатических сосудов; 3) ограничение пропускной способности лимфатического русла; 4) увеличение вязкости и нарушение реологических свойств лимфы; 5) ослабление действия стимулирующих транспорт лимфы внешних факторов (сокращений скелетных мышц и др.) и т.д.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТРАНСПОРТА ЛИМФЫ

В зависимости от критериев оценки выделяют следующие виды недостаточности транспорта лимфы:

По происхождению:

- первичная недостаточность транспорта лимфы (возникает вследствие интоксикации, паразитарной инвазии, радиоактивного облучения, врожденной недостаточности лимфатического русла в виде гипо- и аплазии, ангиоэктазии);
- вторичная недостаточность (развивается вследствие патологических процессов в тканях воспалительного, опухолевого и склеротического генеза, недостаточности кровообращения, эндогенной интоксикации, хирургических вмешательств: экстир-

пации лимфатических узлов, резекции участков лимфатического русла).

По клиническому течению:

- *острая недостаточность* транспорта лимфы;
- *хроническая недостаточность* транспорта лимфы.

По объему:

- *системная недостаточность* транспорта лимфы;
- *регионарная недостаточность* транспорта лимфы.

По механизму развития:

- *резорбционная недостаточность* транспорта лимфы (обусловлена нарушениями образования лимфы);
- *динамическая недостаточность* (связана с несоответствием объема образующейся лимфы и пропускной способности лимфатического русла);
- *механическая недостаточность* (вызывается препятствием току лимфы).

По степени обратимости:

- *обратимая или функциональная недостаточность* транспорта лимфы (спазм сосудов, клапанная недостаточность, лимфотромбоз);
- *необратимая или органическая недостаточность* (обструкция, облитерация лимфатических сосудов и узлов, удаление их при хирургических операциях).

По механизму сужения лимфатического сосуда:

- *компрессионная недостаточность* транспорта лимфы (сдавление стенок лимфатических сосудов отеком, рубцом, опухолью и др.);
- *обтурационная недостаточность* транспорта лимфы (увеличение вязкости лимфы, облитерация, закупорка просвета тромбом, эмболом, клетками опухоли и др.);
- *чрезстеночная недостаточность* транспорта лимфы (нарушения структуры сосудистой стенки вследствие местного или общего патологического процесса).

По степени компенсации:

- *компенсированная недостаточность* транспорта лимфы (проявляется в усилении пропульсивной деятельности клапанов, раскрытии коллатералей, увеличении емкости лимфатического русла);

- *декомпенсированная недостаточность* транспорта лимфы (сопровождается возникновением ретроградного тока лимфы и даже лимфостаза, хронические формы которого приводят к соединительнотканному перерождению лимфатических сосудов и развитию слоновости).

5. СВЕРТЫВАЕМОСТЬ ЛИМФЫ И ЕЕ НАРУШЕНИЯ

Свертываемость лимфы зависит от соотношения активности свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической САФ систем лимфы. До недавнего времени роль системы САФ лимфы в поддержании гомеостаза фактически не учитывалась. На экспериментальных моделях типовых патологических процессов, показана важная роль этой системы в цепи причинно-следственных отношений возникновения, течения и исхода многих заболеваний. Это заставило внести САФ системы в число мишеней патогенетической терапии многих заболеваний.

Свертываемость лимфы реализуется при участии тех же факторов свертывания, антисвертывания и фибринолиза, что и кровь. Однако, своеобразие состава лимфы, ее реологических свойств и количественного соотношения факторов свертывания, антисвертывания и фибринолиза обуславливают определенные *отличия формирования лимфостаза от гемостаза*, которые заключаются в следующем:

1. *Количество факторов свертывания в лимфе невелико* (по сравнению с кровью концентрация фибриногена в лимфе ниже в два раза, фибриназы – в три раза, антиплазмина – в 5 раз). В лимфе мало акцелерин-глобулина и проконвертина, снижена суммарная активность калликреина и его предшественника – прекалликреина, а также недостаточно высокая тромбокиназная активность лимфоцитов.
2. *Лимфа не содержит эритроцитов, в ней мало тромбоцитов* (от 50 до 350 г/л). Поддержание текучести лимфы, ее свертывание и образование сгустка протекают фактически без участия этих клеток.
3. *Лимфа свертывается значительно медленнее, чем кровь*. В норме время ее свертывания составляет 20-40 мин. В лимфе удлинен период активации тромбопластина и образования тромбина, а также значительно замедлена скорость перехода фибриногена в фибрин.

4. *Количество факторов свертывания лимфы зависит от региональной специфики и физиологической активности дренируемой ткани.* Оно различно в доузловой и послеузловой лимфе. В последней снижается количество фибриногена, противосвертывающих факторов, протромбинового комплекса; увеличивается содержание продуктов деградации фибрина.
5. *Фибринолитическая активность лимфы значительно выше фибринолитической активности крови, что предопределено отсутствием ингибиторов фибринолиза.*
6. *Ретракция сгустка лимфы из-за малого содержания в ней фибриногена выражена слабо и может затягиваться на сутки и более.*

Причинами прижизненного свертывания лимфы, как и крови могут быть травма, шок, воспаление, гипоксия, аллергия, дискинезия, эндо- и экзотоксикоз, некроз тканей, атеросклероз и другие заболевания и патологические процессы.

Пусковыми механизмами повышения свертывания лимфы являются:

- превалирование количества и активности факторов свертывания над факторами антисвертывания и фибринолиза;
- замедление или прекращение лимфообразования и транспорта лимфы;
- повреждение стенок лимфатических сосудов и внесосудистых тканей;
- проникновение в лимфу тромбоцитов, эритроцитов, продуктов некробиоза, бактериальных токсинов, тканевого тромбопластина, гистамина и других факторов, усиливающих процесс свертывания лимфы;
- недостаточное поступление антикоагулянтов в лимфу;
- снижение фибринолитической активности лимфы.

Действие этих механизмов «запускает» процесс лимфотромбоза.

В лимфатических сосудах вокруг местного патологического процесса (например, воспаления, инфаркта, кровоизлияния, размозжения тканей и др.) обычно развивается лимфотромбоз.

Лимфотромбоз рассматривают как эволюционно сформировавшуюся местную защитную реакцию противодействия лимфогенной диссеминации продуктов некробиоза, патогенных микроорганизмов, опухолевых клеток. Суть этой реакции состоит в защите «здоровых» органов, систем и всего организма. «Обратная сторона медали»

лимфотромбоз – расширение зоны локального патологического процесса, инициируемого задержкой и накоплением токсичных патогенных факторов. При некоторых заболеваниях, например злокачественном новообразовании, необходимы меры с целью уменьшения лимфатического дренажа, таящего угрозу лимфогенного распространения злокачественных клеток. В ряде патологических ситуаций такая задержка оказывается более опасной, чем ее отсутствие. Например, при инфаркте миокарда лимфотромбоз, ведущий к блокаде лимфатического дренажа и задержке продуктов некролиза, вызывает гибель жизнеспособных миоцитов и увеличение массы некроза.

Лимфокоагуляция может быть не только локальной, но и диссеминированной. Последнюю, по аналогии с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), обозначают как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания лимфы (ДВСЛ-синдром). Эти синдромы, как правило, развиваются параллельно, осложняют течение циркуляторных расстройств. Следовательно, терапию ДВС-синдрома необходимо проводить совместно с терапией ДВСЛ-синдрома.

6. ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ОТЕК (ЛИМФЕДЕМА)

Лимфедема – отек, обусловленный недостаточностью транспортной функции лимфатической системы. При нормальной лимфодренажной системе клапан открыт (рис. 7), при нарушенной лимфодренажной системе клапан закрыт (рис. 8).

Выраженная степень такого нарушения – лимфатический отек, который может быть первичным и вторичным, острым и хроническим.

Первичная лимфедема возникает в результате врожденной дисплазии лимфатических сосудов.

Вторичная лимфедема развивается вследствие обструкции лимфатических путей, вызванной следующими причинами: 1) хирургическое удаление лимфатических сосудов и узлов; 2) эмболия лимфатических сосудов (опухолевыми клетками, конгломератами лимфоцитов, сгустками свернувшейся лимфы); 3) парез лимфатических сосудов после механического или радиационного повреждения.

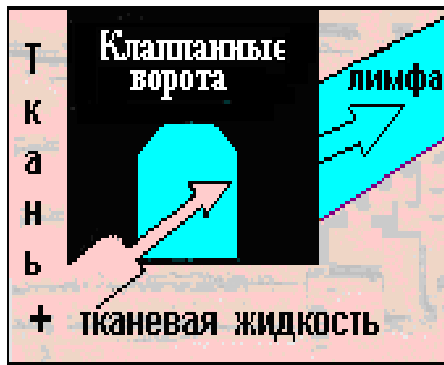


Рис. 7. Нормальная лимфодренажная система



Рис. 8. Нарушенная лимфодренажная система

Лимфедема нижних конечностей, нередко сочетающаяся с венозной недостаточностью, осложняется трофическими нарушениями и рожистым воспалением. Весьма серьезным осложнением лимфедемы является слоновость.

Слоновость – заболевание, вызванное стабильным застоем тканевой жидкости и лимфы. Последнее приводит к разрастанию богатой коллагеном соединительной ткани и жировой клетчатки при минимальном представительстве нервных волокон, лимфатических и кровеносных сосудов. Слоновость может быть первичной (врожденной) и вторичной (приобретенной).

Первичная слоновость обычно возникает вследствие врожденной дисплазии лимфатических сосудов.

Вторичная слоновость развивается в результате осложнения хронического, чаще обструктивного, лимфостаза.

7. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Оттекающая от органа или ткани лимфа, как правило, проходит хотя бы через один лимфатический узел, но чаще – через два и более, подвергаясь в них так называемой «физиологической обработке». При перфузии сыворотки, содержащей в 1 мл 600 млн колоний стрептококков, лимфатический узел задерживает 99 % вводимого их количества. Когда же количество поступающих в лимфатический узел токсичных метаболитов, метастазирующих клеток опухоли, продуктов некробиоза и других чужеродных веществ превышает физиологические пределы его барьерной способности, происходит их массовый прорыв в послеузловую лимфу и с ней через грудной проток – в

кровь, со всеми вытекающими из-за этого негативными последствиями для организма.

При разнообразной патологии лимфатических узлов, вызванной как внешними, так и внутренними (по отношению к лимфатическому узлу) патогенными факторами, могут нарушаться следующие его основные функции: 1) барьерно-таможенная; 2) участие в лимфопоэзе; 3) обеспечение местного и системного иммунитета; 4) фагоцитирование поступивших с лимфой инородных тел; 5) синтез антител и др.

8. СОСТОЯНИЕ И РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ПАТОЛОГИИ

Нарушения функций лимфатической системы (ЛС) происходят под влиянием самых различных патогенных факторов. Сдвиги в ЛС и ТГТ при различных травмирующих внешних воздействиях носят типический характер

8.1. Влияние перегревания организма на лимфатическую систему

Воздействие повышенной внешней температуры, сопровождающееся увеличением температуры тела до 38,5-39,0°C, приводит к незначительным расстройствам микроциркуляции, ТГТ и лимфососудистого транспорта. Более выраженное перегревание ведет к метаболическим, и деструктивным расстройствам. Показано, что изменения ТГТ, ЛД и транспорта в лимфатических сосудах при общей гипертермии носят фазовый характер, развивающийся в три стадии: компенсации, декомпенсации и комы (рис. 9).

Первая стадия гипертермии организма характеризуется активацией лимфообразования и транспорта лимфы.

Вторая стадия проявляется нарастающим их угнетением.

Третья стадия характеризуется развитием лимфостаза.

По мере развития недостаточности лимфатического дренажа в организме нарастают явления интоксикации.

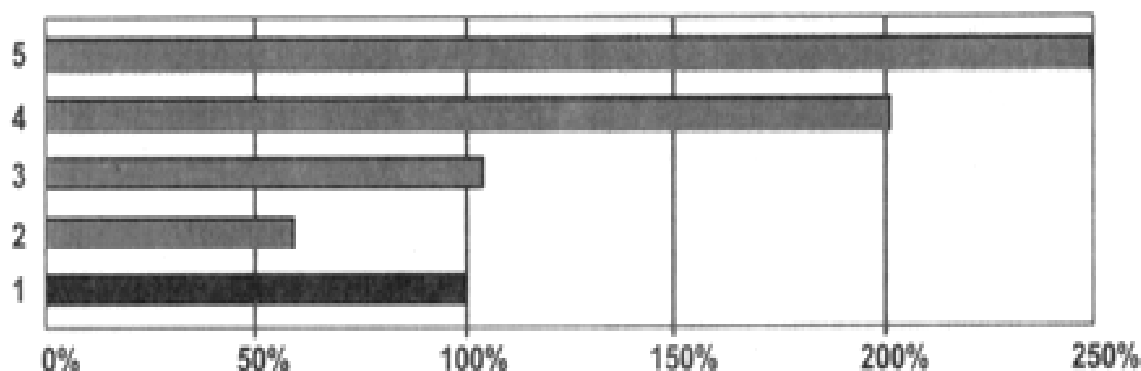


Рис. 9. Влияние внешнего перегревания на время удаления в лимфатическую систему метки, введенной в ткани брыжейки тонкой кишки наркотизированной мыши: 1 – контроль, нормальная температура (время удаления метки принято за 100 %); 2-5 – сроки перегревания: 2-5 мин; 3-10 мин, 4-15 мин, 5-20 мин)

8.2. Влияние переохлаждения организма на лимфатическую систему

Развитие гипотермии, так же, как и гипертермии (перегревания), принято делить на три стадии.

Первая стадия (компенсации) характеризуется активизацией движения интерстициальной жидкости, лимфообразования и лимфатического дренажа.

Вторая стадия (декомпенсации) – нарастающим их угнетением.

Третья стадия – развитием лимфостаза.

Длительность и выраженность первой стадии могут колебаться в широких пределах, что зависит от интенсивности холодового воздействия и реактивности организма. При глубоком наркозе, шоке, коллапсе, тяжёлом отравлении эта стадия может отсутствовать. Длительность и выраженность второй стадии определяются скоростью и степенью срыва механизмов компенсации, а третьей стадии – интенсивностью охлаждения головного мозга.

Вышеотмеченный стадийный процесс характерен и для других видов патологий (переутомление, нервно-психический стресс и др.

8.3. Роль лимфатической системы в патогенезе воспаления

В развитии воспаления, наряду с кровеносной системой, важную, нередко решающую роль играет лимфатическая система.

Альтернация. Дистрофические процессы, охватывая морфологические элементы очага воспаления, коренным образом меняют условия интерстициального гуморального транспорта, образования первичной лимфы и её эвакуации. Основной причиной нарушения транспорта жидкости становится накопление электролитов, а также продуктов нарушенного белкового, жирового и углеводного обмена. Наблюдается деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, разрушение коллагеновых волокон, фибриноидное набухание, накопление рибонуклеиновой кислоты, мукоидоз. Разрушительную роль играют лизосомальные ферменты. Источником их высвобождения оказываются не только распавшиеся клетки охваченного воспалением клеточных структур органа, но и наводняющие воспалённую ткань разрушающиеся микрофаги (гранулоциты, особенно нейтрофилы, эпителиоциты и др.) и макрофаги (моноциты, гистиофаги и др.).

В реакции лимфатических сосудов при воспалении важную роль играют клеточные и плазменные низко- и высокомолекулярные медиаторы воспаления, особенно гистамин, серотонин, простагландины, интерлейкины, лейкотриены, факторы системы комплемента, аденозинтрифосфорная и адениловая кислоты и др.

Распавшиеся клетки, лежащие на поверхности выводных протоков (желёз, слизистых бронхов, трахеи, желудка, кишечника, мочевыводящих путей) и около них могут отторгаться, как в их просвет, так и в лимфатические каналы. Ведущий путь очищения очага воспаления, локализованного вдали от выводных протоков, – лимфатическое русло. На первом этапе воспаления в отекающей от воспалительного очага лимфе увеличивается концентрация белков, липидов, липопротеидов, энзимов, повышается количество гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и даже эритроцитов. Поступившие в лимфу в большом количестве продукты перекисного окисления липидов и распада клеточно-тканевых структур, а также экзо- и эндотоксинов, медиаторов воспаления и других ФАВ приводят к чрезвычайной токсичности лимфы.

У контрольных животных (1) скорость лимфатического дренажа (время выведения маркёра из ткани брыжейки) составляет меньше 40 мин. Центральная лимфа при её внутривенном введении в неразведённом виде (1 : 1) белым мышам с блокированной антитоксической системой не вызывала токсической реакции, все животные оставались живыми (рис. 10).

В отличие от этого при воспалении (2) лимфатический дренаж резко замедляется (рис. 10). Лимфа становится токсичной: её внутривенное введение в неразбавленном виде (1 : 1) мышам с заблокированной защитной системой приводит к гибели всех мышей. И только при разведении в 5 раз в/в введение лимфы лишь у части (40 %) подопытных животных приводило к летальному исходу.



Рис. 10. Скорость лимфатического дренажа при асептическом воспалении в брыжейке тонкой кишки наркотизированных белых мышей

Очень скоро лимфатические пути в зоне воспаления оказываются частично разрушенными, частично парализованными или заблокированными. Блокада окружающих патологический очаг лимфатических сосудов может быть охарактеризована как конфликт между интересами органа, в котором локализован патологический процесс, и интересами всего организма. Предупреждая диссеминацию патогенных микроорганизмов и продуктов распада, такая блокада защищает здоровые ткани. С другой стороны, она обуславливает их концентрирование в зоне повреждения, формируя и усиливая вторичную альтерацию.

Экссудация, вызванная альтерацией, в дальнейшем сама становится важным фактором инициации патологических сдвигов в очаге воспаления. Активация гликолиза и аэробного окисления, распад клеток и белков приводят к повышению содержания притягивающих и удерживающих воду мелких молекул. Повышение онкотического и осмотического давления в очаге воспаления ведёт к набуханию и отёку клеточно-тканевых структур. Особое место в развитии тканевого отёка занимает муколитический фермент – гиалуронидаза, при воспалении её количество и активность в тканях резко возрастает. Она осуществляет гидролиз гиалуроновой кислоты – одного из полисахаридов основного вещества промежуточной ткани, что становится существенной причиной его гидратации. Воспалительный отёк может со-

храняться достаточно долго, чему способствует разрушение лимфатических капилляров и сосудов в очаге воспаления и их блокада в окружающих тканях.

Существенный элемент экссудации – эмиграция лейкоцитов (лейкодиapedез), осуществляемый с участием находящихся в лейкоцитах протеолитических и гликолитических ферментов. Накопившиеся в огромном количестве в очаге воспаления эти клетки часто там распадаются, усугубляя местную интоксикацию. Задерживаясь в лимфатических сосудах, принимающих лимфу от очага воспаления, распадающиеся лейкоциты расплавляют их стенки, провоцируя диссеминированный мелкоочаговый лимфотромбоз.

Пролиферация (размножение элементов подвергнутой воспалению ткани) характеризуется интенсивным синтезом в клетках РНК, ДНК, ферментов, основного вещества. Определённое место в пролиферативном процессе занимает новообразование лимфатических капилляров и сосудов. Сначала пролиферируют соединительнотканые структуры, позже – кровеносные и лимфатические капилляры, ещё позже – специализированные клетки органа. Особенно выражено соединительнотканное перерождение в стазированных лимфатических сосудах в условиях хронического воспаления. Пролиферация соединительнотканых элементов опережает пролиферацию сосудов и специализированных клеток органа, требующих более благоприятных условий.

Важнейшей задачей патогенетической терапии воспаления является активизация и более раннее восстановление интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа.

8.4. Роль лимфатической системы в патогенезе атеросклероза

Как известно, две трети толщины стенки артерий не имеют *vasa vasorum*, что определяет особую уязвимость массопереноса в этом отделе гуморального транспорта. На интерстициальном гуморальном транспорте и лимфатическом дренаже артериальной стенки лежит значительная нагрузка по продвижению и выведению липопротеидов, холестерина и различных метаболитов. Развитию атеросклероза предшествуют нарушения в системе регионарного интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа, инициирующие накопление холестерина, атерогенных липопротеидов, солей кальция и формирование бляшек. О том, что затруднение лимфоттока

стимулирует развитие атеросклеротических изменений стенки аорты, артериальных сосудов и миокарда свидетельствуют следующие экспериментальные данные (рис. 11).

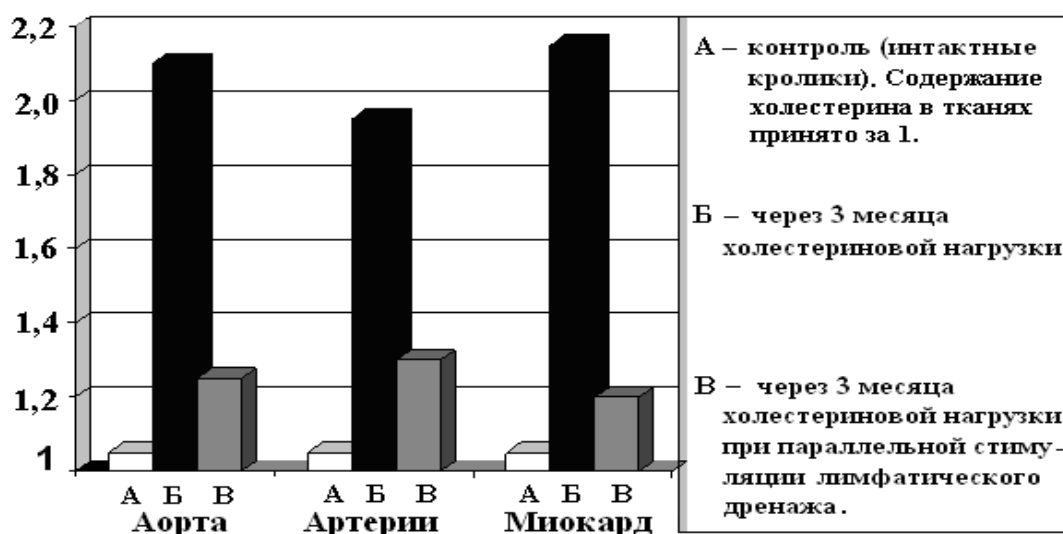


Рис. 11. Содержание холестерина в тканях контрольных (А) и подопытных (Б, В) кроликов (нормальное количество принято за единицу)

Кроликам в пищу добавляли холестерин и ограничивали отток лимфы от этих органов (путём локальной электрокоагуляции лимфатических сосудов). Уже через 2-3 месяца, при сравнении с интактными животными, в аорте, артериях и миокарде регистрировали существенное накопление холестерина. В условиях стимуляции лимфатического дренажа соответствующими препаратами холестерин накапливался значительно меньше. Одновременно обнаруживалось снижение содержания в крови свободного, эстерифицированного и общего холестерина, НЭЖК (и их комплексов с альбуминами), фосфолипидов, общих липидов и хиломикроннов. Приведённые данные свидетельствуют о том, что активизация интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа в целях лечения атеросклероза патогенетически обоснована.

8.5. Роль лимфатической системы в патогенезе опухолевого процесса

Лимфатическая система играет ключевую роль в ограничении распространения различных опухолевых клеток по организму и образовании в нём метастазов.

Процесс метастазирования включает три этапа:

1. Преимущественное проникновение клеток первичной опухоли в ЛС, что для организма является более благоприятным, чем их поступление в кровь.
2. Фиксация в лимфатическом узле и уничтожение задержанных опухолевых клеток. Если этого не происходит, то в ЛС образуются метастазы.
3. При недостаточности барьерной функции лимфатических узлов мигрирующие клетки опухоли через грудной проток попадают в кровь, разносятся по организму и могут образовывать метастазы.

В начальной стадии опухолевого процесса в регионарных лимфатических узлах возникают сдвиги, свидетельствующие о напряжении защитных функций. Происходит гиперплазия лимфоидной ткани, ретикулярных клеточных элементов, увеличивается содержание РНК и т.д.

При прогрессировании опухолевого процесса защитная функция лимфоидной ткани, лимфатических узлов постепенно снижается. На это влияют многие факторы: злокачественность первичной опухоли, количество поступающих в лимфатический узел опухолевых клеток, реактивное состояние лимфатического узла и всего организма, выраженность возрастной инволюции лимфатической системы, состояние иммунитета и др.

Защитную роль лимфатической системы при опухолевом процессе иллюстрируют следующие эксперименты.

При внутривенном введении кроликам клеток асцитной карциномы все животные погибали на 20-26-й день. При эндолимфатическом введении погибала в те же сроки лишь половина животных. У выживших животных злокачественные клетки фиксировались в лимфатических узлах. Если через 35 дней после эндолимфатического введения опухолевых клеток удалить регионарные (к месту введения) лимфатические узлы, примерно у трети животных отдалённые метастазы не обнаруживались.

В опытах на собаках в периферический лимфатический сосуд вводили опухолевые клетки, меченные радиоактивной меткой. Когда их было немного, они практически все задерживались в лимфатических узлах. При увеличении количества вводимых клеток часть поступала с лимфой грудного протока в кровь.

Таким образом, способность лимфатических узлов задерживать опухолевые клетки зависит от количества наводняющих эти узлы злокачественных клеток. Между моментом проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему и моментом их прочной фиксации в лимфатических узлах проходит определённое время. Это представляет потенциальную опасность их прорыва в кровь и образования отдалённых метастазов. Известно, что операция по удалению опухоли часто сопровождается усилением лимфогенной миграции опухоли. В этих условиях показаны воздействия, уменьшающие лимфатический дренаж тканей.

В экспериментах на собаках выяснено, что введение токсичного противоопухолевого препарата в лимфатическую систему (по сравнению с другими путями введения) значительно снижает его токсический эффект без уменьшения лечебного действия. Это стало основанием использовать эндолимфатический путь введения цитостатиков при лечении онкологических больных, которым из-за непереносимости приходилось отменять химиотерапию, осуществляемую обычными путями. Более того, эндолимфатическая химиотерапия позволяет при необходимости в 2 раза и более увеличить дозу противоопухолевого препарата и этим усилить его действие на клетки опухоли.

Нами приведено только несколько примеров патогенетической роли ЛС. Клинически установлено, что фактически не осталось заболеваний, при которых методы коррекции функций ЛС не показали своей эффективности.

9. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ УПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИЯМИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВЫМ ГУМОРАЛЬНЫМ ТРАНСПОРТОМ

Для управления функциями ЛС и ТГТ спользуются как системные, так и регионарные воздействия.

Системные воздействия. На наркотизированных кроликах показано, что внутривенное введение 10 мл/кг физиологического раствора натрия хлорида, 40 % раствора декстрозы, а также гистамина, эрготамина, папаверина, платифиллина, дротаверина и других лекарственных препаратов существенно увеличивает лимфатический дренаж. Подобным действием обладают некоторые лекарственные растения, гомеопатические препараты, физиопроцедуры. В то же время показа-

но, что эpineфрин, триметилгидразиния пропионат, тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат и другие лекарства, а также некоторые лекарственные растения и специально созданные сборы тормозят лимфатический дренаж.

Регионарные воздействия оказывают тот же эффект, что и общие воздействия, но мишенью становится ограниченная часть тела (орган, часть органа, ткань).

В практике уже нашли применение следующие (описанные ниже) виды лечебных воздействий, способных целенаправленно изменить (прежде всего улучшить) функции ЛС или (благодаря участию ЛС) повысить лечебный или оздоровительный эффект используемых воздействий.

9.1. Эндолимфатическая терапия

Термин эндолимфатическая терапия (ЭТ) объединяет все способы насыщения лимфатической системы необходимыми лекарственными веществами (прямое введение в лимфатические сосуды и узлы, паранодулярное, лимфотропное введение, метод Юрьина Л.М.). Сюда входят эндолимфатическая химиотерапия и полихимиотерапия, антибиотикотерапия, фитотерапия, гормонотерапия, эндолимфатическое обезболивание и др.

Эндолимфатическая терапия позволяет эффективно достичь таких целей:

- создать в ЛС высокую концентрацию препаратов (противоопухолевых, антибиотиков, иммуномодуляторов, ингибиторов протеолиза, анальгетиков и др.), которые при обычном введении недостаточно проникают в ЛС;
- повысить концентрацию и продолжительность действия лекарственного вещества в тканях патологического очага;
- уменьшить токсическое действие лекарственного вещества;
- увеличить прохождение препарата в ткани головного мозга;
- усилить обезболивающее действие препарата.

Для реализации указанных целей *разработаны следующие методические приёмы.*

Лимфососудистое введение осуществляют путём хирургического выделения лимфатического сосуда, его пункции или катетеризации. Однако повсеместному внедрению этого метода препятствуют травматичность, необходимость владения микрохирургической техникой,

потребность в специальном оборудовании. У части больных эти манипуляции не осуществимы из-за особенностей анатомического строения лимфатической системы.

Интранодулярное введение проводят путём пункции лимфатического узла. Чаще всего используют поверхностный лимфатический узел паховой области.

Паранодулярная терапия осуществляется введением лекарственного средства в окружающую лимфатический узел область. Данный метод базируется на всасывающей способности лимфатического узла и окружающих его лимфатических сосудов.

Лимфотропная терапия («метод Левина-Юрьина») основана на способности некоторых лекарственных препаратов (проводников) и воздействий увеличивать поступление в ЛС лекарственного средства при его инъекции в ткань с учетом зон Л.М. Юрьина (рис. 12, табл. 4).

Л.М. Юрьин установил, что в организме существует связь различных органов и тканей, опосредованная через тканевые лимфатические пути гуморального транспорта. Зоны регионарного введения различных лекарственных препаратов указаны на рис. 10 и табл. 1. Эти зоны не совпадают с имеющими нейрогенную природу зонами Захарьина-Геда и, возможно, приоткрывают механизмы системы Фолля.

Предложено множество достаточно эффективных лечебных воздействий на лимфатическую систему, в том числе следующие влияния:

- 1) стимулирующие или замедляющие (блокирующие) лимфатической дренаж и/или транспорт лимфы;
- 2) санирующие (очищающие) лимфу.

Существенный отрицательный компонент местной лекарственной терапии, с которым вынужденно мирится современная медицина, – распространение введённого энтерально или парентерально препарата по всему организму. Будучи чужеродным для организма, то или иное лекарственное вещество наносит «токсический удар» по клеткам, тканям, органам и системам. Кроме того, поступив в кровь, оно метаболизируется (преимущественно печенью), выводится из организма (преимущественно почками), что уменьшает его концентрацию в крови и тканях. Ослабляет действие лекарства также его связь с белками крови. Из-за этого, чтобы создать в крови необходимую для воздействия на патологический (воспалительный, опухолевый, деге-

неративный и др.) очаг «терапевтическую концентрацию» лекарства, приходится вводить его в заведомо высоких дозах.

Местное введение в очаг поражения в какой-то мере устраняет недостатки системного (общего) введения. Однако если очаг поражения находится во внутренних органах, нередко необходимо даже использование хирургического вмешательства

Лимфотропное введение позволяет повысить поступление лекарственного препарата в эпицентр патологического очага и достичь лечебного эффекта, используя меньшие дозы вводимых в организм лекарств (эффект «эпицентральной терапии»).

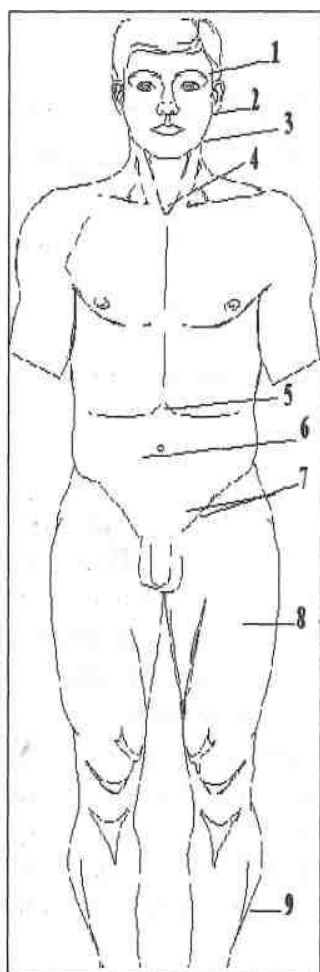


Рис. 12. Зоны Юрьина: стрелками указаны области введения препарата, имеющие гуморальную связь с соответствующим отдаленным органом или его частью

Регионы накопления лекарства:

- 1 – орбитальная область;
- 2 – носовые пазухи;
- 3 – подчелюстные лимфатические узлы;
- 4 – верхние доли легких;
- 5 – нижние доли легких;
- 6 – желудок, двенадцатиперстная кишка, печень;
- 7 – у женщин – яичник и матка; у мужчин – простата и яичко;
- 8, 9 – те же органы, что даны под цифрой 7, но с менее выраженным эффектом

В этом плане ключевую роль сыграло открытие Л.М. Юрьиним путей гуморальной связи определённых зон поверхностей тела с определёнными внутренними органами. Зоны регионарного введения разных лекарств указаны на рис. 12 и в табл. 4. Данный метод позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию вводимого внутривенно и подкожно в зону Юрьина лекарства, при этом

значительно уменьшить его поступление в незаинтересованные (не вовлеченные в патологию) органы и ткани.

Указанная связь включает следующие транспортные звенья: кожно-подкожная зона Юрьина => тканевой гуморальный транспорт => лимфатические сосуды => соответствующий внутренний орган или его часть (орган-эпицентр накопления вводимого лекарства). Такая, опосредованная через тканевые и лимфатические пути связь осуществляется без прямого участия кровеносной системы. Зоны Юрьина не совпадают с имеющими нейрогенную природу зонами Захарьина-Геда и, возможно, приоткрывает механизм реализации «каналов» системы Фоля.

Например, при введении в зону Юрьина, антибиотика накопление последнего в патологическом очаге в 3-10 раз превышает его концентрацию, достигаемую при внутривенном или внутриартериальном введении. Открытие Л.М. Юрьина потребовало пересмотра классической концепции лимфологии, согласно которой клапанный аппарат лимфатических сосудов делает невозможным ретроградное продвижение лимфы. Как оказалось, такая закономерность характерна лишь для крупных и не характерна для мелких лимфатических сосудов.

Таблица 4

Мишени терапевтических воздействий при лимфотропной терапии по Л.М. Юрьину (эпицентральная терапия)

№	Область введения	Мишени накопления лекарственного препарата
1.	Височная мышца	1. Глазное яблоко. 2. Головной мозг. 3. Придаточные пазухи носа. 4. Мягкие ткани лица.
2.	Под сосцевидный отросток	Те же, что при введении в височную мышцу + наружное и среднее ухо.
3.	Подчелюстная	1. Лимфоидное кольцо носоглотки. 2. Гортань. 3. Трахея и крупные бронхи.
4.	Верхний квадрант грудной мышцы	Молочная железа.
5.	Яремная ямка	1. Легкие. 2. Средостение.

6.	Под мечевидный отросток	<ol style="list-style-type: none"> 1. Легкие. 2. Средостение. 3. Поджелудочная железа. 4. Желудок. 5. 12-перстная кишка. 6. Печень.
7.	Проекция круглой связки печени	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поджелудочная железа. 2. Желудок. 3. 12-перстная кишка. 4. Печень. 5. Желчевыводящие пути.
8.	Проекция круглой связки матки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Органы малого таза (матка, яичники и т.д.). 2. Мочевыводящие пути.
9.	Семенной канатик	<ol style="list-style-type: none"> 1. Простата. 2. Яички. 3. Мочевыводящие пути.
10.	Паховый лимфатический узел	<ol style="list-style-type: none"> 1. Брюшная полость. 2. Забрюшинное пространство. 3. Органы малого таза. 4. Грудная полость.
11.	Кисть, 1-й межпальцевой промежутки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мягкие ткани кисти и нижней трети предплечья 2. Суставы кисти. 3. Лучезапястный сустав.
12.	Предплечье	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мягкие ткани предплечья. 2. Локтевой сустав.
13.	Голень	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мягкие ткани голени. 2. Коленный сустав. 3. Органы брюшной полости. 4. Органы забрюшинного пространства 5. Органы малого таза.
14.	Бедро	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мягкие ткани бедра. 2. Тазобедренный сустав. 3. Органы брюшной полости и забрюшинного пространства. 4. Органы малого таза. 5. Мочевыводящие пути.

15.	Межкостистое пространство позвоночника	1. Корешки спинного мозга. 2. Спинной мозг.
-----	--	--

9.2. Эндозкологическая реабилитация на клеточно-организменном уровне по Левину (ЭРЛ)

Современный мир, особенно технологически развитые страны, начиная со второй половины XX века, вступил в ситуацию глобального экологического кризиса (ГЭК), а в настоящее время – в ситуацию тотальной экологической катастрофы (ТЭК). Основа как ГЭК, так и ТЭК – переход возобновляемых природных ресурсов в невозобновляемые, что проявляется нарушением жизненно важных биохимических круговоротов (воздуха, особенно, кислорода, углекислого газа и азота; почвы, воды, питательных продуктов и т.д.).

Люди подвержены отравлению и экзогенными продуктами технологической (прежде всего химической) «природопокорительной» деятельности, и эндогенными токсическими продуктами (образующимися в ходе нарушенных метаболических процессов). Токсическое действие может оказать любое вещество эндогенного или экзогенного происхождения, оказавшееся в неположенное время, в неположенном месте организма и в неположенном количестве. Интоксикация существенно снижает уровень качества здоровья. Такому снижению способствуют не только неблагоприятные условия жизни, труда и отдыха, урбанизация, нарушения питания, недостаток кислорода в окружающей среде, социальные катаклизмы, природные и техногенные катастрофы, психоэмоциональное перенапряжение, различные расстройства регуляторных и исполнительных систем и многие другие неблагоприятные факторы, но и изменившийся уровень, стиль и ритм жизни людей.

Известно, что в окружающей внешней среде содержание токсических веществ антропогенного происхождения постоянно повышается и превышает предельно допустимые концентрации. Поступающие с воздухом, водой и пищей в организм, так и образующиеся в нём те или иные токсические вещества самостоятельно могут не представлять угрозы для здоровья человека, но они способны кумулироваться в организме суммировать и потенцировать токсическое действие.

Поступившие из внешней среды и образовавшиеся (в процессе различных болезней, патологических состояний, процессов и реакций) и накопившиеся (во внеклеточных и внутриклеточных пространствах) экзо- и эндотоксины приводят к расстройствам метаболических процессов, развитию сначала скрытых (компенсированных), а затем и явных (некомпенсированных) клинических проявлений интоксикации организма. Это в свою очередь ещё больше усиливает расстройства метаболизма, а также структуры и функций как регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной, генетической), так исполнительных (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, детоксикационной, выделительной) систем. Как уже было отмечено выше, основная локализация скопления в макроорганизме токсичных продуктов – это различные микроорганизмы.

Взаимосвязь происходящих в организме нарушений можно представить в виде следующей цепочки причинно-следственных связей: *поступающие из внешней среды различные патогенные факторы, вещества, нарушающие метаболические процессы в клеточно-тканевых структурах организма, а также токсины, образующиеся в них вследствие этой и других причин (болезни, стресс, вредные привычки, неправильное питание и т.д.) → ослабление и повреждение систем гомеостаза → нарастание нарушений метаболизма → накопление токсичных метаболитов в микрооргане → угнетение деятельности клеток и межклеточных структур → скрытые, а затем и явные проявления интоксикации → ослабление регуляторных и исполнительных систем и органов и многочисленных их функций.*

Возникло понятие «болезнь цивилизации» (синонимы: «экологическая болезнь», «эндоэкологическая болезнь»). У этой болезни нет специфической симптоматики. Она проявляется в усугублении имеющихся в организме нарушений, развитии синдрома хронической усталости, ослаблении процессов защиты, адаптации, компенсации, репаративной регенерации и многих других нарушениях, приводящих к снижению уровня здоровья и преждевременному старению.

Доказано, что основной локализацией токсичных метаболитов является окружающие клетки интерстициальные образования. Методы стимуляции интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа показали не имеющую аналогов высокую терапевтическую эффективность санации среды обитания клеток. В сочетании с другими методами, они позволяют осуществлять эффективную детоксикацию и оздоровление организма – эндоэкологическую

реабилитацию на клеточно-организменном уровне по Ю.М. Левину (ЭРЛ).

Различают четыре этапа ЭРЛ:

Первый (основной) этап ЭРЛ включает атравматичную санацию микроорганизмов путём использования мероприятий и средств, стимулирующих интерстициальный гуморальный транспорт и лимфатический дренаж. Для этого созданы и используются специальные физиотерапевтические методы, лекарственные растительные сборы и препараты, обладающие необходимым лечебно-профилактическим действием.

Второй этап ЭРЛ включает атравматичную детоксикацию лимфы и крови, куда поступают токсины, изгнанные из внесосудистых тканей. Для этого используют воздействия, оптимизирующие функции экскреторных органов и энтеросорбцию.

Третий (завершающий) этап ЭРЛ включает использование воздействий, способствующих нормализации гомеостаза и адаптационных возможностей организма.

Четвертый этап ЭРЛ включает поддержание стабильного состояния целостного организма.

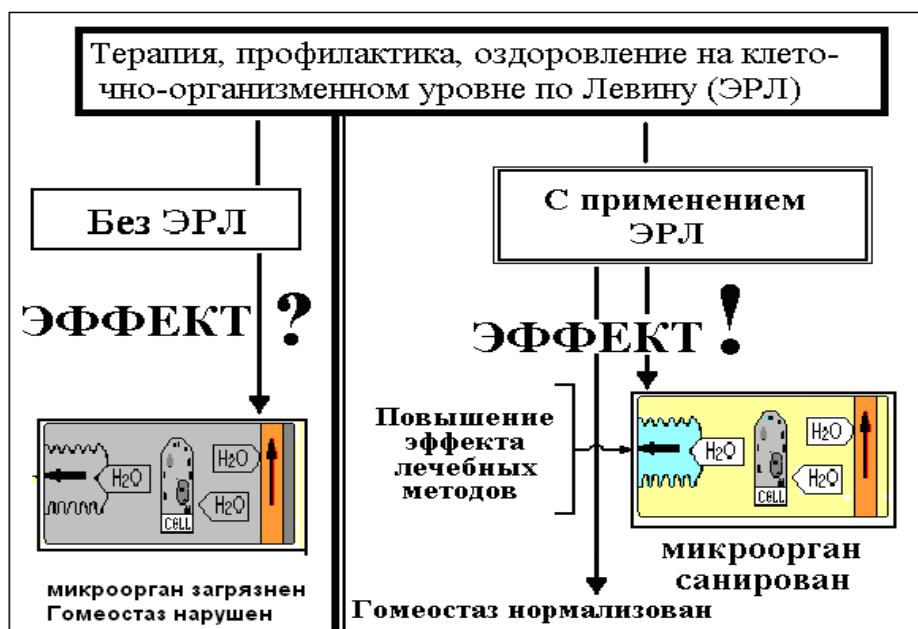


Рис. 13. Эффект лечебных, профилактических и оздоровительных воздействий в условиях загрязнения организма до ЭРЛ (левая часть рисунка) и после ЭРЛ (правая часть рисунка)

На рис. 13 показано, что лечебно-профилактические и оздоровительные воздействия до проведения ЭРЛ достигаются труднее и в меньшей степени, чем после ее использования.

После ЭРЛ выявляется два типа лечебно-профилактического и оздоровительного эффектов: 1) организм без дополнительных воздействий справляется с болезнью; 2) облегчается и ускоряется лечение больного стандартными методами.

Соблюдение синхронности и последовательности применяемых лечебных воздействий – важное условие эффективности ЭРЛ. Естественно, что для человека, постоянно находящегося в неблагоприятной среде обитания, процедуру ЭРЛ необходимо периодически повторять.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое и целенаправленное управление многообразными жизненно важными функциями лимфатической системы в современных неблагоприятных экологических и социальных условиях – эффективная методологическая база эндоэкологической реабилитации организма больного человека.

Разрабатываемые современными лимфологами принципы и методы общеклинической лимфологии и эндоэкологической реабилитации на клеточно-организменном уровне (ЭРЛ) представляют сравнительно новый раздел общей патологии, патофизиологии и многодисциплинарной лечебной и профилактической медицины.

Понимание механизмов и роли нарушений функций лимфатической системы, особенно транспортной, барьерной, таможенной и других гомеостатических функций микроорганов при разнообразнейшей, особенно тяжелой, патологии, необходимо для использования патогенетически обоснованных эффективных методов нормализации этих функций у больного организма.

Проведение патогенетически обоснованной лимфоторопной терапии позволяет санировать среду обитания клеток, грамотно управлять не только тканевым гуморальным транспортом и лимфатическим дренажем тканей, но и многообразными жизненно важными функциями лимфатической системы и интерстиция, что существенно дополняет арсенал современных лечебных и оздоровительных методов, при разных, особенно тяжелых, видах патологии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Кратко опишите историю изучения лимфатической системы за рубежом и в нашей стране.
2. Назовите и охарактеризуйте основные гомеостатические функции лимфатической системы и тканевого гуморального транспорта веществ и соединений.
3. Перечислите основные положения базовой концепции клинической лимфологии и общеклинической лимфологии.
4. Какой смысл вы вкладываете в понятие внесосудистое звено гуморального транспорта и опишите основные механизмы транспорта воды в системах « кровь → ткань» и « ткань → лимфатическая система»?
5. Опишите и охарактеризуйте системное и местное нарушение лимфообразования в организме.
6. Назовите основные причины нарушения транспорта лимфы и дайте классификацию недостаточности транспорта лимфы.
7. Дайте определение понятия свертываемость лимфы и назовите пусковые механизмы повышения связывания лимфы.
8. Опишите и охарактеризуйте понятия «лимфотромбоз», «лимфокоагуляция», «лимфатический отек» («лимфедема»).
9. Назовите нарушения основных функций лимфатических узлов.
10. Какое влияние оказывает на лимфатическую систему перегревание и переохлаждение организма?
11. Какова роль лимфатической системы в патогенезе воспаления?
12. Какова роль лимфатической системы в патогенезе атеросклероза?
13. Какова роль лимфатической системы в патогенезе опухолевого роста?
14. Назовите и охарактеризуйте основные методы управления функциями лимфатической системы и тканевым гуморальным транспортом.
15. Опишите понятие « лимфотропная терапия» с помощью лекарственных препаратов (эпицентральная терапия по Л.М.Юрьину) и отметьте значение этой терапии в лечении различных форм патологии.
16. Что следует понимать под эндэкологической реабилитацией на клеточно-организменном уровне по Левину?

ЛЕКЦИЯ 25

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

1. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Внешнее дыхание обеспечивает обмен газов между внешней средой и легкими. Оптимальный газовый состав организма жизненно необходим для клеточного метаболизма. Эффективный газообмен возможен при интеграции и координации функций различных органов и систем, а также тесном сопряжении физиологических процессов, вовлечённых в газообмен. Нарушение регуляции дыхания, а также патологические изменения любого из компонентов системы внешнего дыхания (паренхимы лёгких, плевры, дыхательных мышц, грудной клетки, альвеолярно-капиллярной мембраны, нервной или гуморальной регуляции дыхания, лёгочного кровообращения) могут привести к расстройствам дыхания, нарушающим гомеостаз организма и приводящим развитию болезни.

Заболевания органов системы внешнего дыхания занимают существенное место в общей структуре заболеваемости населения. Достаточно сказать, что на долю наиболее трудоспособного возраста приходится значительный процент хронических заболеваний бронхолёгочного аппарата.

Только *хронический простой (необструктивный) бронхит* развивается у населения примерно в 30 % случаев всех заболеваний органов дыхания нетуберкулёзной природы, им страдают более 7 % всего обследованного населения.

Хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) в США страдают около 6 % мужчин и 3 % женщин разного возраста, а старше 55 лет – около 10 % людей. Общее количество больных ХОБЛ во Франции составляет 2,5 млн человек, в США – около 14 млн, в России – около 16 млн человек. Велик процент инвалидизации, снижения естественной продолжительности жизни и смертности больных ХОБЛ в различных странах мира. Так, смертность в Европе от ХОБЛ колеблется от 2 до 6 %.

Заболеваемость пневмониями составляет за один год около 10-15 на 1 000 детей первого года жизни, 15-20 на 1 000 детей 1-3 лет, около 5-6 на 1 000 детей старше 5 лет (как и у взрослых). Считают, что

примерно у 1 % больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в процессе болезни развивается пневмония.

В последние годы в связи с усилением загрязнённости воздушно-го бассейна Земного шара наметилась тенденция к прогрессирующему росту частоты заболеваний лёгких и воздухоносных структур.

2. ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ СИСТЕМЫ ВНЕШНОГО ДЫХАНИЯ (ЗСВД)

В качестве возбудителей заболеваний органов дыхания могут выступать бактерии (пневмококки, стрептококки, стафилококки), вирусы (аденовирусы, вирусы гриппа, кори, ветряной оспы), риккетсии, простейшие, грибы. Упорное течение заболеваний органов дыхания вызывают внутриклеточные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* и др.).

Причиной заболеваний органов системы внешнего дыхания могут стать травмы, попавшие в воздухоносные пути инородные тела, аллергены, опухолевые клетки. Особое значение в развитии заболеваний органов дыхания имеет курение.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ СИСТЕМЫ ВНЕШНОГО ДЫХАНИЯ

В настоящее время нет единой классификации заболеваний органов системы внешнего дыхания (ЗСВД). Существующие подходы основаны на международных принципах деления бронхолёгочных заболеваний с учётом следующих их особенностей: 1) клиническое течение; 2) этиология; 3) патогенез; 4) морфологические и функциональные изменения; 5) преимущественная локализация процесса и др.

По клиническому течению ЗСВД, в том числе и воспалительного характера, могут быть острыми или хроническими. К острым формам патологии относят острый бронхит, пневмонию и прочие, к хроническим – хронический абсцесс, эмфизему и др.

По преимущественному поражению отделов системы внешнего дыхания (СВД) различают расстройства воздухопроводящих путей (бронхит, бронхиальная астма, бронхостенозы) либо респираторных структур лёгких (альвеолиты, пневмония, пневмосклероз).

По этиологии ЗСВД могут быть вызваны патогенными факторами эндогенного и экзогенного происхождения, способными первично (вызывая трахеиты, бронхиты, пневмонии) или вторично (вызывая, например, респираторный дистресс-синдром взрослых) поражать бронхолёгочный аппарат.

По происхождению ЗСВД выделяют: наследственно обусловленные (муковисцидоз), врождённые (атрезия бронхов) и приобретённые (пневмония).

По патогенезу нарушения функций дыхания могут быть *лёгочными* (связанными с поражением самих лёгких) и *внелёгочными* (зависящими от других систем, обеспечивающих дыхательную функцию, например, нервно-мышечного аппарата, подвижности грудной клетки, кровообращения, состояния крови и др.).

По нарушению газового состава крови и тканей ЗСВД преимущественно делят на: 1) протекающие с гипоксемией и гиперкапнией; 2) сопровождающиеся гипоксемией и нормо- или гипокапнией; 3) развивающиеся с гиперкапнией, но без гипоксии.

По преимущественному нарушению того или иного процесса, происходящего в лёгких, выделяют следующие патофизиологические формы нарушения функций внешнего дыхания: 1) нарушение вентиляции (гипо- или гипервентиляция); 2) нарушение лёгочного кровотока (ишемия или переполнение кровью сосудов лёгких); 3) нарушение альвеолокапиллярной диффузии газов; 4) нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения; 5) смешанные формы.

4. НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ

Вентиляция лёгких в норме обеспечивает восполнение израсходованного кислорода и удаление из альвеол легких избытка поступающего в них углекислого газа. Вентиляция осуществляется благодаря активному вдоху с участием дыхательной мускулатуры и пассивному выдоху за счёт эластической тяги лёгких и грудной клетки. В клинической практике для оценки функций вентиляции обследование больных проводят в состоянии относительного покоя, желательно утром натощак, в положении больного сидя, при исключении эмоционального воздействия и, по возможности, влияния лекарственных препаратов.

Метод спирографии позволяет определить величину статических лёгочных объёмов, состояние бронхиальной проходимости (рис. 14).

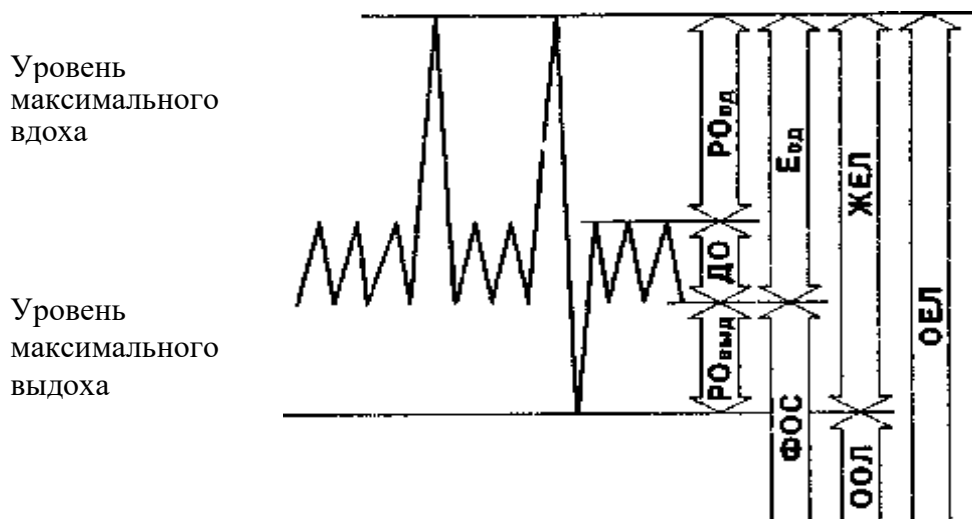


Рис. 14. Лёгочные объёмы и ёмкости

Одним из основных показателей вентиляции служит МОД. Его рассчитывают по формуле: $МОД = ДО \cdot ЧД$, где МОД – $ДО \cdot ЧД$ минутный объём дыхания; ДО – дыхательный объём (при спокойном вдохе и выдохе); ЧД – частота дыханий в минуту.

Определение МОД широко используют для оценки вентиляции как в норме, так и при патологии. Однако, одинаковые величины МОД могут быть получены при различных сочетаниях ДО и ЧД. Понятно, что при одних и тех же значениях МОД для организма эффективным (менее энергетически затратным) будет редкое и глубокое дыхание по сравнению с частым и поверхностным.

Общеизвестно, что резервный объём выдыхаемого воздуха ($РО_{выд}$) равен величине жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) минус ДО и резервный объём вдоха ($РО_{вд}$). ЖЕЛ состоит из $РО_{вд}$, ДО и $РО_{выд}$. Суммарно остаточный объём лёгких (ООЛ) и ЖЕЛ образуют общую ёмкость лёгких (ОЕЛ).

4.1. Нарушение альвеолярной вентиляции

Нарушения альвеолярной вентиляции (гипо-, гипервентиляция, неравномерная вентиляция) возникают в результате внелёгочных (например, нарушения нервной регуляции, повреждения дыхательной мускулатуры, грудной клетки) и лёгочных (в частности, изменения проходимости дыхательных путей и повреждения паренхимы лёгких) расстройств.

Альвеолярная гиповентиляция характеризуется уменьшением МОД относительно респираторных потребностей и проявляется уве-

личением содержания CO_2 в альвеолярном воздухе и, соответственно, в артериальной крови (гиперкапния). При этом содержание кислорода снижается не только в альвеолярном воздухе, но и в артериальной крови (гипоксемия). Обязательный признак альвеолярной гиповентиляции – респираторный ацидоз. Устранение гипоксемии возможно при дыхании чистым кислородом, однако это не сопровождается адекватной элиминацией CO_2 ; ацидоз, как правило, сохраняется. Гиповентиляция при лёгочной патологии – проявление истощения резервных возможностей аппарата внешнего дыхания (вследствие снижения сократительной способности дыхательной мускулатуры и вторичного угнетения дыхательного центра).

Альвеолярная гипервентиляция развивается первично (при нарушении автоматического контроля дыхания – гипервентиляционный синдром) и *вторично* (вследствие стимуляции дыхательного центра метаболитами, накапливающимися в организме при декомпенсированном сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипертермии, отравлениях салицилатами или алкоголем, уремии и др.). При гипервентиляции увеличение МОД не соответствует образованию CO_2 . Происходит вымывание CO_2 из крови, развиваются гипокапния и респираторный алкалоз. Поскольку диффузия кислорода в лёгких ограничена, pO_2 возрастает лишь в определённых пределах. Однако в тканях адекватного насыщения кислородом не происходит из-за смещения влево кривой диссоциации оксигемоглобина при алкалозе. По мере прогрессирования основного процесса нарастает алкалоз, что приводит к увеличению абсолютного потребления кислорода скелетными мышцами и миокардом. Если учесть, что при алкалозе сродство гемоглобина к кислороду повышено, то понятно, что при этом существенно ограничена доставка кислорода к тканям. Поэтому при алкалозе достаточно быстро развивается тканевая гипоксия, нарастает кислородная «задолженность» мышц.

Неравномерная вентиляция. Доказано, что регионарное распределение альвеолярной вентиляции даже при спокойном дыхании не вполне равномерно. Базальные сегменты легких получают относительно большую часть дыхательного объёма, верхние их отделы – меньшую часть.

Изменения вентиляции могут происходить в отдельных участках лёгкого (неравномерная вентиляция) или охватывать лёгкие целиком. Регионарные изменения эластичности, недостаточное расправление лёгочной ткани (пневмосклероз, пневмокониоз), регионарная обтура-

ция бронхов и тому подобное становятся причинами неравномерной вентиляции.

В клинической практике преобладают гиповентиляционные нарушения обструктивного и рестриктивного типа.

4.2. Обструктивные нарушения вентиляции лёгких

Обструктивные лёгочные расстройства очень распространены. *В настоящее время известно около 100 заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом – основным признаком бронхиальной астмы, обструктивной эмфиземы лёгких, хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, экспираторного стеноза, стенотического ларинготрахеита, муковисцидоза и других заболеваний.*

Причинами обструктивных нарушений вентиляции лёгких могут быть:

- 1) обтурация дыхательных путей либо рвотными массами и инородными телами, либо сдавлением трахеи, главного, крупных, средних и мелких бронхов увеличенными лимфатическими узлами, загрудинным зобом, опухолью средостения, утолщением или спазмом стенок воздухоносных структур;
- 2) инфекции – туберкулёз лёгких, сифилис, грибковые поражения, хронический бронхит, пневмония;
- 3) аллергические поражения дыхательных путей – анафилактический шок, бронхиальная астма;
- 4) отравления лекарственными средствами – передозировка при лечении холинотропными препаратами, вагостимуляторами, β_1 -адреноблокаторами и другими патогенными факторами.

Основу обструктивных нарушений вентиляции лёгких составляют уменьшение просвета (проходимости) верхних (носовых ходов, носоглотки, входа в гортань, голосовой щели, трахеи, крупных и средних бронхов) или нижних (мелкие бронхи, воздухоносные бронхиолы при воспалении, отёке, обтурации, спазме) дыхательных путей, приводящее к увеличению сопротивления току воздуха в них.

Обструктивные нарушения воздухоносных путей могут быть эндо- и экзобронхиального генеза.

Биофизическая основа обструктивных расстройств – увеличение неэластического дыхательного сопротивления. Это сопротивление складывается из следующих компонентов: 1) аэродинамическое (вяз-

костное) сопротивление, возникающее из-за перемещения молекул газа и трения о стенки дыхательных путей; 2) *фрикционное (деформационное) сопротивление*, появляющееся в связи с действием сил трения во время дыхания (при патологических изменениях дыхательных путей и лёгочной паренхимы фрикционное сопротивление возрастает в несколько раз); 3) *инерционное сопротивление*, зависящее от массы тела и особенностей строения грудной клетки (существует как в покое, при дыхательной паузе, так и при дыхании).

Общее неэластическое сопротивление зависит от ДО. У здоровых лиц оно составляет 1,3-3,5 см вод.ст./л/мин. При спокойном вдохе сила дыхательных мышц необходима для преодоления сопротивления эластической тяги лёгких. При форсированном дыхании резко возрастают силы, направленные против неэластического сопротивления и расходуемые на преодоление сопротивления току воздуха в трахее и бронхах. Величина неэластического сопротивления зависит от состояния воздухоносных путей и скорости потока воздуха. *При обструктивных нарушениях вентиляции легких сопротивление току воздуха при вдохе и выдохе возрастает.* Возможно пролабирование мембранной части трахеи, крупных и средних бронхов и частичная или полная обтурация их просвета на воздухе. Утрата лёгкими эластических свойств приводит к спадению мелких бронхов и (особенно) бронхиол, а вследствие этого – к увеличению бронхиального сопротивления на выдохе.

При тахипноэ (частом поверхностном дыхании) скорость воздушного потока при выдохе увеличивается, происходит его завихрение, увеличивается турбулентный компонент сопротивления, для преодоления которого необходимо дополнительное усилие дыхательных мышц. Адекватной альвеолярной вентиляции при этом не происходит, а объёмно-временные параметры изменяются.

При повышении сопротивления дыхательных путей увеличивается работа дыхательных мышц, повышаются энергетические затраты и кислородная «задолженность» дыхательной мускулатуры. Следовательно, компенсаторно-приспособительные возможности аппарата внешнего дыхания ограничиваются. Это ограничение связано и с феноменом, так называемой, динамической компрессии воздухоносных путей (экспираторного коллапса) и, таким образом, обусловлено не столько неспособностью дыхательных мышц увеличивать усилие, сколько механическими свойствами системы «лёгкие–воздухоносные пути».

Механизм экспираторного коллапса воздухоносных путей состоит в следующем. Бронхиолы, имеющие просвет 1-5 мм, лишены хрящевых колец и потому могут полностью спадаться, что ведёт к окклюзии их просвета. Такое спадение (коллапс) происходит в том случае, если давление снаружи бронхиол (внутригрудное) оказывается больше, нежели изнутри. Это может происходить при активном, форсированном выдохе. С одной стороны, сокращение экспираторных мышц ведёт к резкому повышению внутригрудного давления, а с другой – рост скорости экспираторного потока воздуха в бронхиолах (здесь усилие, создаваемое экспираторными мышцами, суммируется с эластической тягой лёгких) по закону Бернулли сопровождается падением бокового давления, оказываемого потоком на внутреннюю поверхность бронхиальной стенки.

Место, где обе силы (наружное и внутреннее давление на стенку бронхиолы) уравниваются, называют точкой равного давления. В этом месте просвет бронхиолы ещё сохраняется открытым из-за жёстких и упругих свойств её стенки, обеспечивающих сопротивление деформации последней. Однако несколько «ниже по течению» экспираторного потока, где преобладание внутригрудного давления над внутрибронхиолярным оказывается достаточным, происходит спадение бронхиолы (рис. 15).

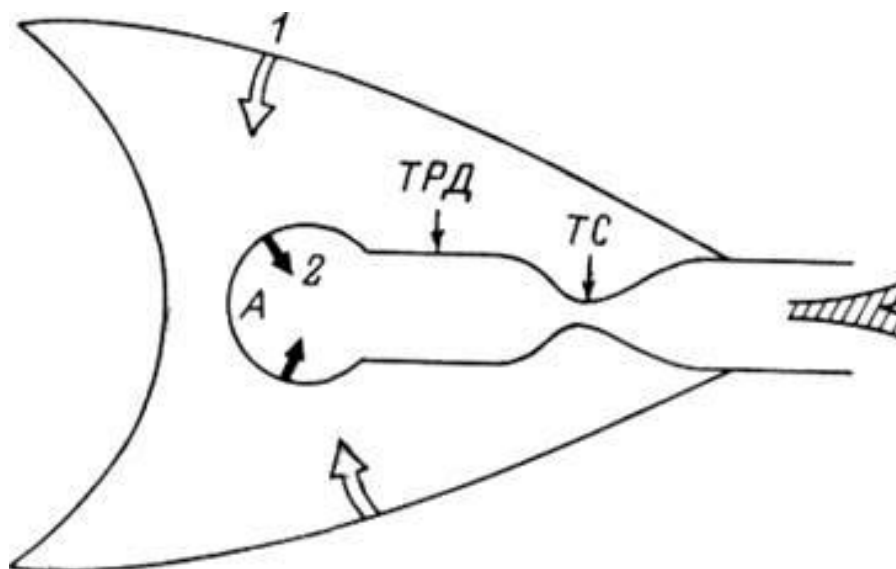


Рис. 15. Схема динамической компрессии нижних воздухоносных путей при форсированном выдохе (*Обозначение:* А – альвеола; ТРД – точка равного давления; ТС – точка спадения бронхио-

лы; 1 – давление, создаваемое экспираторными мышцами; 2 – эластическая тяга лёгких)

Большое значение в патогенезе обструктивных нарушений имеет гиперреактивность бронхов – выраженная бронхоконстрикция, возникающая в ответ на раздражение. Вещества, обладающие раздражающим действием, проникают в интерстициальную ткань, активируют нервные рецепторы (в первую очередь *n. vagus*) и вызывают бронхоспазм, устраняемый фармакологической блокадой активности М-холинорецепторов. *Основа бронхоконстрикции – специфическая (аллергическая) и неспецифическая (неаллергическая) гиперреактивность бронхиального дерева.* В стенках воздухоносных путей и тканях лёгких образуются бронхоактивные и вазоактивные вещества.

Эпителий бронхиального дерева секретирует фактор, обладающий свойствами бронхорелаксации. При бронхоспазме этот фактор в большей степени влияет на тонус гладкой мускулатуры крупных бронхов. Секреция его снижена при повреждении эпителиальных клеток, например, при бронхиальной астме, что способствует стойкой обструкции бронхов.

В эндотелии лёгочных сосудов и эпителии бронхов синтезируется пептид эндотелин-1, проявляющий выраженное не только бронхоконстриктивное, но и вазоконстриктивное действие. Синтез эндотелина-1 увеличивается при гипоксии, сердечной недостаточности, бактериемии, хирургических вмешательствах.

Эйкозаноиды, образующиеся при распаде арахидоновой кислоты, оказывают как релаксирующее (простагландины E, I), так и констрикторное (лейкотриены, PGF₂, тромбоксан A₂) действие на гладкую мускулатуру. Однако суммарный их эффект проявляется в бронхоконстрикции. Кроме того, одни эйкозаноиды (тромбоксан A₂) стимулируют агрегацию тромбоцитов, другие (PGI₂) не только угнетают агрегацию тромбоцитов, но и повышают проницаемость сосудистой стенки, вызывают её дилатацию, усиливают секрецию слизистой оболочки, активируют хемотаксис, регулируют высвобождение медиаторов тучными клетками и т.д.

Под влиянием метаболитов арахидоновой кислоты возникает дисбаланс адренорецепторов с преобладанием активности α₁-адренорецепции над β₁-адренорецепцией. В гладкомышечных клетках бронхов снижается содержание цАМФ, замедляется удаление ионов Ca²⁺ из клеточной цитоплазмы. Ионы Ca²⁺ активируют фосфоли-

пазу A_2 , определяющую метаболизм арахидоновой кислоты. Формируется порочный круг, поддерживающий бронхоконстрикцию.

4.2.1. Последствия обструкции воздухоносных путей

Они разнообразны и проявляются такими изменениями:

- Увеличение сопротивления воздушному потоку, особенно на выдохе, вызывает задержку воздуха в лёгких и рост функциональной остаточной ёмкости, перерастяжение и вздутие лёгких. Перерастяжение грудной клетки сопровождается увеличением работы дыхания.
- Снижение эффективности дыхательных мышц. Необходима большая степень изменения внутригрудного давления, чтобы изменить объём лёгких. Дыхание обеспечивается с использованием даже менее эффективных дыхательных мышц.
- Увеличение потребления кислорода и образования углекислого газа, ведущее к гипоксемии, снижению рН, развитию дыхательного и метаболического ацидоза.
- Развитие рассогласования между вентиляцией и перфузией, что приводит к падению артериальной оксигенации. Плохо перфузируемые зоны дополнительно усиливают нарушение выведения CO_2 из организма.
- Развитие дыхательной недостаточности.

Преимущественно по обструктивному типу развиваются бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), основу которой составляет хронический бронхит, эмфизема либо их сочетание; бронхоэктатическая болезнь.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое тяжёлое заболевание лёгких человека. Представляет наиболее распространённое аллергическое заболевание. В разных странах БА страдают от 0,3 до 8 % населения.

На БА приходится 67-72 % бронхообструктивных состояний. БА характеризуется резко выраженным изменением внешнего дыхания (обусловленным бронхиальной обструкцией и нарушением газообмена между внешней средой и организмом).

Обязательный признак БА – приступ удушья в течение нескольких часов. Расстройство дыхания при БА чаще имеет экспираторный характер и сопровождается ощущением сжатия грудной клетки.

Грудная клетка находится в положении максимального вдоха (расширяется).

Основными клиническими проявлениями БА являются следующие: 1) инспираторные и (особенно!) экспираторная одышка; 2) приступы удушья, кашля; 3) стеснение за грудиной; 4) свистящие хрипы (особенно на выдохе); 5) цианоз; 6) тахикардия; 7) эозинофильный лейкоцитоз и др.

4.3. Рестриктивные нарушения дыхания

Основу рестриктивных расстройств дыхания (от лат. restriction – ограничение) составляет изменение вязкоэластических свойств лёгочной ткани.

К рестриктивным нарушениям дыхания относят гиповентиляционные расстройства, возникающие вследствие ограничения расширения лёгких из-за повреждения белков их интерстициальной ткани под действием ферментов (например, эластазы, коллагеназы и др.).

В состав интерстициальной ткани входят коллаген (60-70 %), эластин (25-30 %), гликозаминогликаны (1 %), фибронектин (0,5 %). Фибриллярные белки обеспечивают стабильность каркаса лёгких, его эластичность и растяжимость, создают оптимальные условия для выполнения основной газообменной функции. Структурные изменения белков интерстициальной ткани проявляются снижением растяжимости лёгочной паренхимы и повышением эластического сопротивления лёгочной ткани. Так, при развитии эмфиземы нарушается равновесие между синтезом и распадом эластина, так как избыток протеаз не уравновешивается ингибиторами протеолитических ферментов. При этом наибольшее значение имеет дефицит α_1 -антитрипсина.

Сопротивление, которое приходится преодолевать дыхательным мышцам во время вдоха, может быть эластическим и неэластическим.

Эластическая тяга лёгких направлена на сокращение объёма лёгких, т.е. это величина, обратная растяжимости. Примерно две трети эластической тяги лёгких зависит от поверхностного натяжения стенок альвеол. Эластическая тяга лёгких численно равна транспульмональному давлению. На вдохе увеличиваются транспульмональное давление и объём лёгких. В зависимости от фазы дыхания меняется внутриплевральное давление: в конце спокойного выдоха оно состав-

ляет 2–5 см вод.ст., в конце спокойного вдоха – 4–8 см вод. ст., на высоте максимального вдоха – 20 см вод.ст.

Растяжимость лёгких (податливость лёгких) – величина, характеризующая изменения объёма лёгких на единицу транспульмонального давления. Растяжимость – величина, обратно пропорциональная эластичности. Основным фактор, определяющий предел максимального вдоха, – растяжимость. По мере углубления вдоха растяжимость лёгких прогрессивно уменьшается, а эластическое сопротивление становится наибольшим. Поэтому, главный фактор, определяющий предел максимального выдоха, – эластическое сопротивление лёгких.

Увеличение транспульмонального давления на 1 см вод.ст. проявляется повышением объёма лёгких на 150–350 мл. Работа по преодолению эластического сопротивления пропорциональна дыхательному объёму, то есть растяжимость лёгких на вдохе тем больше, чем большая работа при этом совершается. Затруднения расправления лёгочной ткани определяют степень гиповентиляционных нарушений.

Выделяют две группы факторов, приводящих к ограничительным нарушениям вентиляции лёгких: внелёгочные и внутрилёгочные.

4.3.1. Рестриктивные расстройства дыхания внелёгочного происхождения

Могут быть либо следствием сдавления туловища, вызванного воздействиями механического характера (сдавление одеждой или предметами производственного оснащения, тяжёлыми предметами, землёй, песком и т.п., особенно, при различных катастрофах), либо возникают вследствие ограничения экскурсий грудной клетки при пневмо-, гидро-, гемотораксе и других патологических процессах, ведущих к компрессии лёгочной ткани и нарушению расправления альвеол при вдохе.

Пневмоторакс возникает из-за попадания воздуха в плевральную полость. Он бывает первичным, или спонтанным (например, при кистах бронхов, сообщающихся с плевральной полостью) и вторичным (опухоли, туберкулёз легких и др.). Он бывает также травматического и искусственного происхождения, а по механизму – открытым, закрытым и клапанным.

Гидроторакс возникает при попадании в плевральную полость экссудата (развивается экссудативный плеврит) или трансудата (развивается трансудативный плеврит).

Гемоторакс проявляется наличием в плевральной полости крови и возникает при ранениях грудной клетки и плевры, опухолях плевры с повреждением сосудов.

Крестриктивным нарушениям дыхания относят также поверхностные, учащённые дыхательные движения, возникающие в связи с чрезмерным окостенением рёберных хрящей и малой подвижностью связочно-суставного аппарата грудной клетки.

Особое значение в развитии внелёгочных форм рестриктивных нарушений внешнего дыхания имеет *плевральная полость, содержащая плевральную жидкость*. У человека в нормальных условиях *плевральная жидкость* образуется в апикальной части париетальной плевры; дренирование данной жидкости происходит посредством лимфатических стоматов (пор). Место их наибольшей концентрации – медиастинальная и диафрагмальная части плевральной полости. Таким образом, фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости – функции париетальной плевры (рис. 16).

Знание механизмов образования плевральной жидкости объясняет ряд клинических синдромов. Так, у больных с лёгочной гипертензией и признаками правожелудочковой недостаточности так же, как и у больных с хроническим «лёгочным сердцем» в стадии правожелудочковой недостаточности, скопления жидкости в плевральной полости не происходит.

Скопление трансудата в плевральной полости возникает при дисфункции левого желудочка с развитием клинических признаков застойной сердечной недостаточности. Возникновение этого клинического феномена связывают с повышением давления в лёгочных капиллярах, что и приводит к пропитыванию трансудата через поверхность висцеральной плевры в её полость. Удаление трансудата посредством торакоцентеза снижает ОЦК и давление в лёгочных капиллярах, поэтому в современные терапевтические рекомендации эта процедура включена как обязательная при ведении больных с застойной сердечной недостаточностью.

Патофизиологические закономерности возникновения трансудата при застойной сердечной недостаточности обусловлены большим объёмом крови в системе малого круга кровообращения. При этом возникает эффект «объём-давление-трансудат». В основе этих зако-

номерностей развития экссудативного плеврита лежит возрастающий поток белков ферментов, форменных элементов и электролитов крови в плевральную полость.

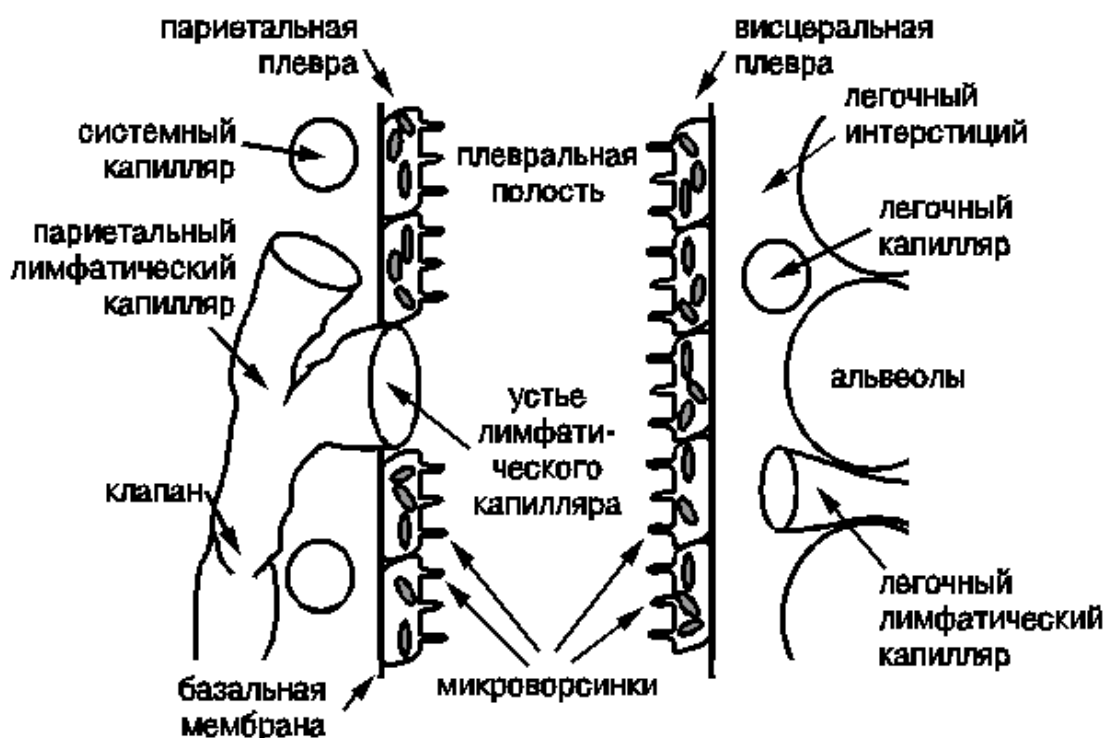


Рис. 16. Механизм образования плевральной жидкости

Поверхность микроворсинок плевральных листков концентрирует большое количество гликопротеинов и гиалуроновой кислоты и окружена фосфолипидами, т.е. по морфологической характеристике напоминает альвеолярный сурфактант. Эти особенности объясняют лёгкость скольжения поверхностей париетального и висцерального листков плевры. Мезотелиальные клетки и их ворсинки активно участвуют в воспалительном процессе и синтезе интерлейкина-8, под действием которого осуществляется миграция нейтрофилов в плевральную полость. Высокую концентрацию этого цитокина выявляют у больных с эмпиемой плевры. Интерлейкин-8 рассматривают как биологический маркёр в дифференциальной диагностике воспалительных и канцерогенных плевритов.

4.3.2. Рестриктивные расстройства дыхания лёгочного происхождения

Причинами рестриктивных расстройств дыхания лёгочного происхождения считаются: 1) изменение вязкоэластических свойств

лёгочной ткани, в том числе, потеря эластических волокон; 2) снижение количества сурфактанта или его активности.

Нарушения вязкоэластических свойств лёгочной ткани отмечают при таких состояниях: 1) различные повреждения паренхимы лёгких; 2) диффузное фиброзирование лёгких различного происхождения (первичная эмфизема лёгких, пневмосклероз, пневмофиброз, альвеолиты); 3) очаговые изменения в лёгких (опухоли, ателектазы); 4) отёк лёгких различного генеза (воспалительный, застойный и др.).

Растяжимость лёгких резко (более, чем на 50 %) уменьшается при увеличении кровенаполнения лёгких, интерстициальном отёке, в том числе, воспалительного характера. Так, в далеко зашедших случаях эмфиземы лёгких (из-за снижения растяжимости их даже при максимальном вдохе) не удаётся достичь предела функциональной растяжимости лёгких. В силу снижения эластической тяги лёгких происходит формирование бочкообразной грудной клетки. Уменьшение растяжимости лёгочной ткани – типичное проявление фиброза лёгких.

Потеря эластических свойств лёгочной ткани происходит при разрушении эластических волокон под влиянием длительного действия многих патогенных факторов (например, токсины микробов, ксенобиотики, табачный дым, нарушения питания, пожилой и старческий возраст), активирующих протеолитические ферменты.

Растяжимость и эластичность лёгких зависят также от тонуса альвеол и терминальных бронхиол.

Снижение количества и активности сурфактанта способствует спадению альвеол. Последнему препятствует покрытие их стенок сурфактантом (фосфолипид-протеин-полисахарид) и наличие межальвеолярных перегородок. Сурфактантная система – составная часть аэрогематического барьера. Сурфактант синтезируют пневмоциты 2-го порядка. Он состоит из липидов (90 %, из них 85 % приходится на долю фосфолипидов), белков (5-10 %), мукополисахаридов (2 %) и имеет период полураспада менее 2 сут. Сурфактантный слой обеспечивает снижение поверхностного натяжения альвеол. При уменьшении лёгочного объёма сурфактант предупреждает коллапсирование альвеол. На высоте выдоха объём лёгких минимальный, поверхностное натяжение альвеол благодаря сурфактантной выстилке ослаблено. Поэтому для раскрытия альвеол необходимо меньшее транспульмональное давление, чем в отсутствии сурфактанта.

Преимущественно по рестриктивному типу развиваются острая диффузная пневмония (крупозная пневмония), пневмоторакс, гидроторакс, гемоторакс, ателектаз.

Крупозная пневмония – острое инфекционное экссудативное воспаление значительного объёма паренхимы (респираторных структур) лёгкого, а также других его анатомических образований, возникающее в виде самостоятельного заболевания или осложнения какого-либо заболевания.

Пневмонией болеют около 1 % населения Земли (с большими колебаниями в разных странах). С возрастом, особенно после 60 лет, заболеваемость пневмонией и смертность от неё увеличиваются, достигая соответственно более 30 % и 3 %.

Этиология. Среди этиологических факторов в развитии пневмонии важную роль играют различные вирусы (аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа и др.), микоплазмы, риккетсии, бактерии (пневмококки, стрептококки, стафилококки, палочка Фридендера, гемофильная палочка Пфейфера и др.), простейшие. Неблагоприятными условиями, ускоряющими развитие, усиливающими тяжесть течения и ухудшающими исход заболевания, признаны охлаждение (ног или всего тела), недоедание, недосыпание, интоксикации, стресс и другие факторы, снижающие иммунитет.

Патогенез. Установлено, что при пневмонии основным путём проникновения флогогенного фактора в лёгкие является бронхогенный (с распространением по ходу дыхательных путей в респираторные отделы лёгких). Гематогенный путь проникновения инфекционных возбудителей в лёгкие – исключение.

Патогенные микроорганизмы вызывают пневмонию при попадании в бронхи из верхних дыхательных путей, особенно со слизью, предохраняющей микробы от бактериостатического и бактерицидного действия бронхиального секрета и благоприятствующей их размножению. Вирусная инфекция, способствуя избыточной секреции слизи в носоглотке, обладающей к тому же пониженными бактерицидными свойствами, облегчает проникновение инфекции в нижние отделы дыхательных путей. Кроме того, вирусная инфекция нарушает работу мукоцилиарного эскалатора и макрофагов лёгких, тем самым препятствуя очищению лёгких от микробов. Микробы адгезируются к эпителиальным клеткам (факторы адгезии – фибронектин и сиаловые кислоты, содержащиеся в щёточной кайме эпителиальных клеток) и проникают в их цитоплазму, в итоге развивается микробная

колонизация эпителия. После разрушения бактериями и вирусами эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей в очаг воспаления мигрируют полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, активируется каскад факторов комплемента, что, в свою очередь, усиливает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления.

Начальные воспалительные изменения в лёгких при пневмониях обнаруживают преимущественно в респираторных бронхиолах, где происходит задержка попавших в лёгкие микробов вследствие наличия здесь ампулообразного расширения бронхиол, отсутствия реснитчатого цилиндрического эпителия и менее развитой гладкой мышечной ткани. Инфекционный агент, распространяясь за пределы респираторных бронхиол, вызывает воспалительные изменения в паренхиме лёгких, т.е. пневмонию. При кашле и чихании инфицированный выпот из очага воспаления попадает в различные по размеру бронхи, а затем распространяется в другие респираторные бронхиолы, что обуславливает возникновение новых очагов воспаления. Таким образом, распространение инфекции в лёгких часто происходит бронхогенно.

При ограниченном распространении инфекции вследствие развития воспалительной реакции в непосредственной близости от респираторных бронхиол (как правило, вокруг них) развивается *очаговая пневмония*.

В случае распространения бактерий и отёчной жидкости через поры альвеол в пределах одного сегмента и закупорки инфицированного слизью сегментарного бронха возникает *сегментарная пневмония* (как правило, на фоне ателектаза). При более бурном распространении инфицированной отёчной жидкости в пределах доли лёгкого развивается *долевая (крупозная) пневмония*.

Характерная черта пневмоний – раннее вовлечение в патологический процесс регионарных лимфатических узлов (бронхопульмональных, бифуркационных, паратрахеальных). В связи с этим одним из наиболее ранних симптомов пневмонии является расширение корней лёгких.

В патогенезе пневмоний определённую роль отводят также дефициту сурфактанта, что ослабляет его бактерицидное действие, нарушает эластичность лёгочной ткани и рациональное соотношение вентиляции и кровотока в лёгких. Гипоксия, аспирация, курение табака, грамотрицательные бактерии, способствующие снижению количества сурфактанта в лёгких.

Кислородная недостаточность, закономерно развивающаяся при пневмонии, прежде всего, отражается на деятельности НС, особенно, ЦНС. Часто в разгар пневмонии возникает дисфункция автономной НС с преобладанием симпатического её влияния. В период выхода организма из токсикоза начинают доминировать холинергические реакции.

Различают *первичное, самостоятельное* (чаще инфекционное, реже неинфекционное: застойное, аспирационное, травматическое, токсическое либо асептическое), а также *вторичное* (возникающее при других, нелёгочных первичных инфекционных заболеваниях) *воспаление лёгких*.

Клиническая картина пневмоний, вызываемых различными инфекционными патогенными факторами, естественно, бывает различной. Например, при наиболее частой пневмококковой крупозной пневмонии заболевание начинается остро с нарастающего озноба, одышки, кашля, затем присоединяется боль в груди (при кашле и даже дыхании), гнойная мокрота с кровью и т.д. По лабораторным данным отмечают лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, токсическую зернистость нейтрофилов, увеличение СОЭ, анемию. Рентгенологически определяют очаговые и сливные затенения и явления деструкции лёгких. На фоне ослабленного и/или жёсткого дыхания выслушивают участки звучных влажных хрипов и крепитации.

Принципы лечения пневмоний включают преимущественно этиотропное, патогенетическое и саногенетическое лечение. Лечение пневмонии необходимо начинать как можно раньше, оно должно быть комплексным и эффективным. Ведущее значение имеет правильный выбор лечебных средств, их дозы и схемы лечения. Назначаемые лекарственные препараты должны: 1) оказывать выраженное бактерицидное действие; 2) улучшать проходимость воздухоносных путей; 3) разжижать мокроту; 4) ослаблять или ликвидировать ацидоз воздухоносных и газообменных тканей лёгких; 5) обладать десенсибилизирующим и противовоспалительным действием; 6) улучшать кровообращение и трофику лёгких и др.

4.4. Изменения основных функциональных показателей дыхания при обструктивных и рестриктивных расстройствах легких

Для оценки вентиляционной способности лёгких, а также решения вопроса, по какому типу (обструктивному или рестриктивному)

развивается дыхательная недостаточность, в клинической практике исследуют различные функциональные показатели. Определение последних проводят с помощью спирометрии (статические показатели) или пневмотахометрии (динамические показатели).

Статистические показатели системы дыхания (основные показатели спирометрии):

- 1) дыхательный объём (ДО) – инспираторный объём во время спокойного дыхания;
- 2) резервный объём вдоха – максимальный объём воздуха, который способен вдохнуть испытуемый после спокойного вдоха (РО вд.);
- 3) жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) – максимальный объём воздуха, который можно вдохнуть или выдохнуть;
- 4) остаточный объём (ОО) – количество воздуха, которое остаётся в лёгких даже после максимального выдоха;
- 5) общая ёмкость лёгких (ОЕЛ) – сумма ЖЕЛ и ОО;
- 6) функциональная остаточная ёмкость (ФОЕ) – объём воздуха в лёгких в состоянии покоя по окончании обычного выдоха.

Динамические показатели системы дыхания (основные показатели пневмотахометрии):

- 1) частота дыхания (ЧД);
- 2) дыхательный ритм (ДР);
- 3) минутный объём дыхания (МОД) – произведение ДО и ЧД;
- 4) максимальная вентиляция лёгких (МВЛ) – произведение ЖЕЛ и форсированной частоты дыхания;
- 5) объём форсированного выдоха за секунду (ОФВ₁), выражаемый в процентах по отношению к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ);
- 6) форсированный экспираторный поток воздуха между 25 % и 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЭП 25-75 %), позволяющий оценивать среднюю объёмную скорость воздушного потока.

У больных с обструктивными и рестриктивными заболеваниями выявляют такие изменения дыхания (табл. 5).

Для гиповентиляции обструктивного типа характерно снижение динамических объёмов лёгких – ОФВ и МВЛ. Эти изменения могут быть использованы в качестве простейших функциональных тестов для установления нарушений бронхиальной проходимости в случае

сохранения существенно неизменённых статических объёмов лёгких: ДО, ООЛ, ЖЕЛ.

Основное место в клинической практике в целях определения нарушений бронхиальной проходимости занимает форсированная спирометрия. Для её осуществления необходимо определить два показателя: объём односекундного форсированного выдоха (ОФВ₁) и ЖЕЛ.

Таблица 5

Наиболее характерные изменения функциональных (статических и динамических) показателей лёгких при обструктивных и рестриктивных процессах

Показатели (тесты) состояния внешнего дыхания	Аббревиатура показателей	Величины показателей в норме	Направленность изменений величин	
			показателей при обструктивных нарушениях	показателей при рестриктивных нарушениях
Статические показатели, определяемые методом спирометрии, спирографии				
Дыхательный объем	ДО	0,5 л	↑	↓
Общая емкость легких	ОЕЛ	4,5-6,5 л	↑ всегда	↓
Остаточный объем легких	ООЛ	1,0-1,5 л	↑ значительно	↓
Функциональная остат. емк. легких	ФОЕЛ	2,5-3,0 л	↑	↓
Жизненная емкость легких	ЖЕЛ	3,5-5,0 л	↓	↓
Функциональная жизн. емк. легких	ФЖЕЛ	80-85 % ЖЕЛ	↓ резко	↓↓
Вдох		1	>1 удлинен	не нарушен
Выдох		1,2	1,4-1,8 удлинен	не нарушен
Динамические показатели, определяемые методом пневмотахиметрии				
Частота дыхания	ЧД	12-18 л/мин	↑	↑↑

Минутный объем дыхания	МОД	6-10 л/мин	↑	↑
Максимальная вентиляция легких	МВЛ	90-120 л/мин	↓	↓
Резервный объем вдоха	РО вд	1,5-2,0 л	↓	↓↓
Форсированный экспираторный поток воздуха	ФЭП	25-75 %	↓↓	↓↓
Объем форсиров. выдоха за 1 с.	ОФВ ₁	70-85 %	↓↓	↓↓
Индекс Тиффно		ОФВ ₁ /ЖЕЛ	↓ всегда	↑

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что в наибольшей зависимости от прилагаемого усилия для осуществления выдоха находится скорость воздушного потока в начале форсированного выдоха. Именно поэтому принято определять объём воздуха, выдыхаемого за первую секунду форсированного выдоха (ОФВ₁). Этот показатель часто выражают в процентах по отношению к ЖЕЛ (ФЖЕЛ₁) – так называемый индекс Тиффно. Снижение этого отношения до величины 70 % и менее однозначно свидетельствует о нарушении проходимости дыхательных путей.

Для гиповентиляции рестриктивного типа характерно уменьшение ООЛ, ЖЕЛ, а также других лёгочных объёмов и ёмкостей. Наибольшую диагностическую ценность для выявления рестриктивных расстройств имеет измерение ЖЕЛ. По уменьшению ЖЕЛ определяют степень выраженности рестриктивных нарушений, так как этот показатель непосредственно характеризует пределы возможного расправления лёгких.

5. РАССТРОЙСТВА РЕГУЛЯЦИИ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

5.1. Патология дыхательного центра

Наиболее серьёзные и быстро возникающие расстройства вентиляции лёгких возникают при различной патологии дыхательного цен-

тра (ДЦ), приводящей к ослаблению активности или рассогласованию инспираторных и экспираторных ядер.

Известно, что ДЦ состоит из взаимосвязанных диффузных скоплений различных групп нейронов, расположенных в разных отделах ЦНС (от спинного мозга до коры больших полушарий головного мозга), ответственных за координированную и согласованную ритмическую деятельность дыхательных мышц и обеспечивающих приспособление вентиляции лёгких к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней сред в целях сохранения газового гомеостаза организма.

В узком смысле под ДЦ понимают взаимосвязанные группы инспираторных (ИН) и экспираторных (ЭН) нейронов продолговатого мозга (так называемого центрального дыхательного регулятора – ЦДР), без функционирования которых ритмическое дыхание (вдох и выдох) в принципе невозможны.

Внедрение в исследовательскую практику современных электрофизиологических методов позволило установить локализацию основных групп дыхательных нейронов.

Например, с помощью введения микроэлектродов, соединённых с усилителем, было показано, что ИН находятся в латеральной части дорсального дыхательного ядра продолговатого мозга. Их аксоны идут в шейный отдел спинного мозга, где импульсация переключается на мотонейроны, а те в свою очередь передают возбуждение на мышцы вдоха (внутренние межрёберные мышцы) и диафрагму.

Для того чтобы понять, как работает дыхательный центр, обратимся к наиболее известной «трансформаторной теории» ритмогенеза ЦДР (Ойлер К., Кларк Ф., Бредли Г., 1987), схематично представленной на рис. 17.

Согласно данной модели, под влиянием хеморецептивной стимуляции возбуждается определённая группа ИН (ответственная за формирование т.н. центральной инспираторной активности – ЦИА). Чем сильнее афферентация (зависящая, главным образом, от напряжения CO_2 в ликворе), тем быстрее происходит нарастание ЦИА и тем резче происходит вдох. Но тем скорее этот вдох и прекращается. Это обусловлено тем, что одновременно возбуждается другая группа нейронов, активность которой, достигнув определённой величины (порога), затормаживает и выключает ЦИА. Обрыву вдоха, переходу его в выдох способствуют также рецепторы растяжения лёгких. Вспомогательную роль в этом механизме играют влияния, поступающие свер-

ху, прежде всего из пневмотаксического центра варолиева моста. Эти влияния способствуют более плавным переходам между инспираторной и экспираторной фазами.

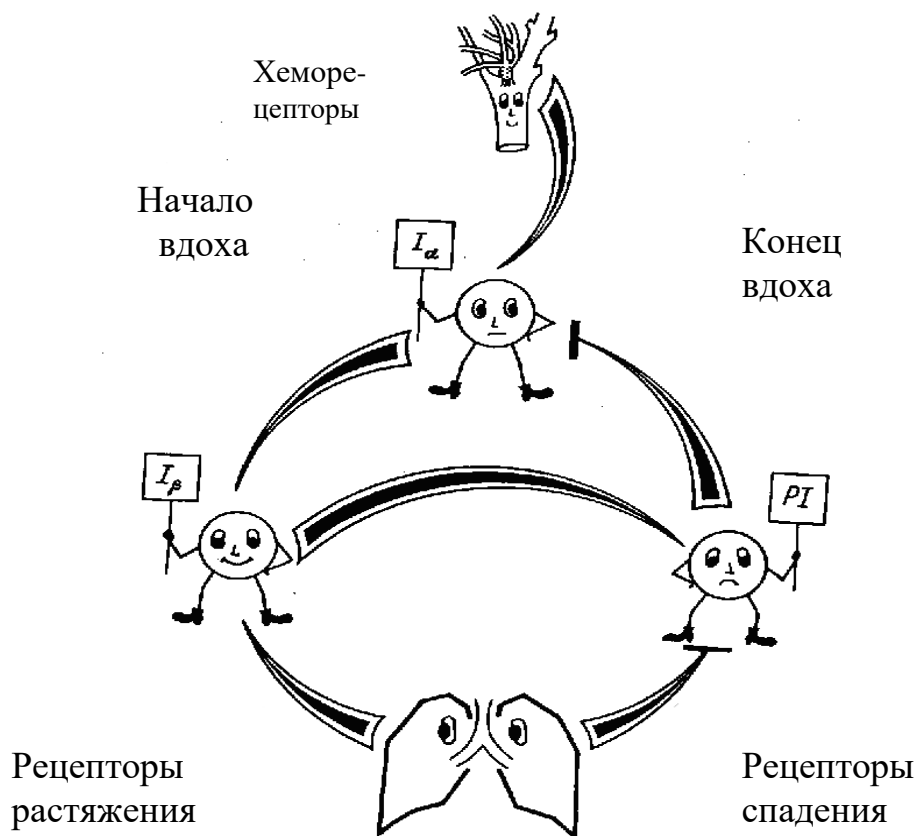


Рис. 17. Трансформаторная модель ритмогенеза дыхательного центра: ХР – хеморецепторы; ИНа (I_{α}) – ранние инспираторные нейроны (обеспечивающие начало вдоха); ИН β (I_{β}) – поздние инспираторные нейроны (обеспечивающие завершение вдоха); ПИТН (PI) – постинспираторные тормозные нейроны (формирующие выдох и тормозящие вдох)

Трансформаторная модель ритмогенеза ДЦ иллюстрируется приведённой выше схемой. Согласно последней, возбуждение инспираторных нейронов I_{α} обеспечивает вдох. Одновременно активирующаяся другая популяция инспираторных нейронов (I_{β}) передаёт своё возбуждение, когда оно достигает пороговой величины, постинспираторным нейронам (PI), которые, в свою очередь, затормаживают нейроны I_{α} , прекращая вдох и поддерживая некоторое время состояние выдоха. Активацию нейронов I_{α} поддерживают и стимулы из хемо-

рецепторов. Раздражение рецепторов растяжения лёгких способствует прерыванию вдоха, а ирритантных рецепторов – прерыванию выдоха. Итак, можно констатировать, что ДЦ, получая от хеморецепторов информацию о химизме внутренней среды, преобразует её в ритмический выходной сигнал (подобно трансформатору), обеспечивающий необходимую организму нормальную вентиляцию лёгких (I на рис. 19).

Рассмотрение нейрофизиологических механизмов работы ДЦ важно и для понимания конкретных звеньев нарушений регуляции дыхания.

Расстройства регуляции системы внешнего дыхания можно разделить на три категории: 1) расстройства центральной регуляции дыхания; 2) изменения в проводниковом (бульбоспинальном) тракте; 3) нарушения проведения сигналов от мотонейронов спинного мозга к респираторным мышцам.

Основные нейрофизиологические механизмы нормальной и нарушенной вентиляции лёгких схематически представлены на рис. 19 (I – IX).

5.1.1. Расстройства центральной регуляции вентиляции лёгких

Возникают в основном вследствие нарушений функций ДЦ.

Исходя из изложенных выше представлений о структуре и функциях ДЦ, возможно выделить несколько механизмов расстройств регуляции дыхания, связанных с отклонениями в афферентной регуляции ДЦ и характеризующихся развитием гиповентиляции и апноэ.

5.1.2. Расстройства афферентации ДЦ

Дефицит возбуждающей афферентации (II на рис. 19)

Дефицит импульсов от хеморецепторов приводит к так называемым периодическим формам дыхания. Периодическое дыхание характеризуется расстройством ритма дыхания. В патологии оно обычно сопровождается чередованием периодов дыхания и апноэ (остановки дыхания). Основные виды периодического дыхания представлены на рис. 18.

Дыхание Чейна-Стокса (рис. 18, а) характеризуется постепенным нарастанием амплитуды дыхательных движений, сменяющимся

её снижением и возникновением периода апноэ (5-10 с). Возникает при уменьшении чувствительности центрально-мозговых хеморецепторов к углекислому газу. Различают полное и неполное дыхание Чейна-Стокса.

а. Полное дыхание Чейна-Стокса



б. Дыхание Биота



Рис. 18. Основные виды периодического дыхания

Дыхание Биота (рис. 18, б) характеризуется чередованием серии обычно одинаковых дыхательных движений нормальной частоты и глубины, сменяющихся периодами апноэ. Возникает при воспалительных и травматических поражениях мозга, опухолях задней черепной ямки. Кроме хеморецептивной стимуляции ранних инспираторных нейронов, большое значение имеют импульсы, поступающие из нейронов ретикулярной формации и парабрахимальных ядер пневмотаксического центра Люмдена. Обнаруживают при снижении тонической импульсации, например, при нередком в акушерской практике синдроме асфиксии новорождённых.

Уменьшение возбуждающей информации возникает при перерыве самого пневмотаксического центра (нижняя треть продолговатого мозга). Это приводит к развитию дыхания типа «апнейзис» (рис. 20).

Альвеолярная гиповентиляция и остановка дыхания, возникающие при угнетении ДЦ средствами для наркоза и обезболивания, также бывает следствием дефицита стимулирующих воздействий, необходимых для запуска генератора дыхательного ритмогенеза.

Избыток возбуждающей афферентации (III на рис. 19)

Перевозбуждение ДЦ может характеризоваться развитием тахипноэ-полипноэ (очень частого и поверхностного дыхания) (III на рис.

19). Альвеолярная гиповентиляция при тахипноэ (от греч. tachys – быстрый, скорый; рное – дыхание) сопровождается увеличением функционального мёртвого пространства.

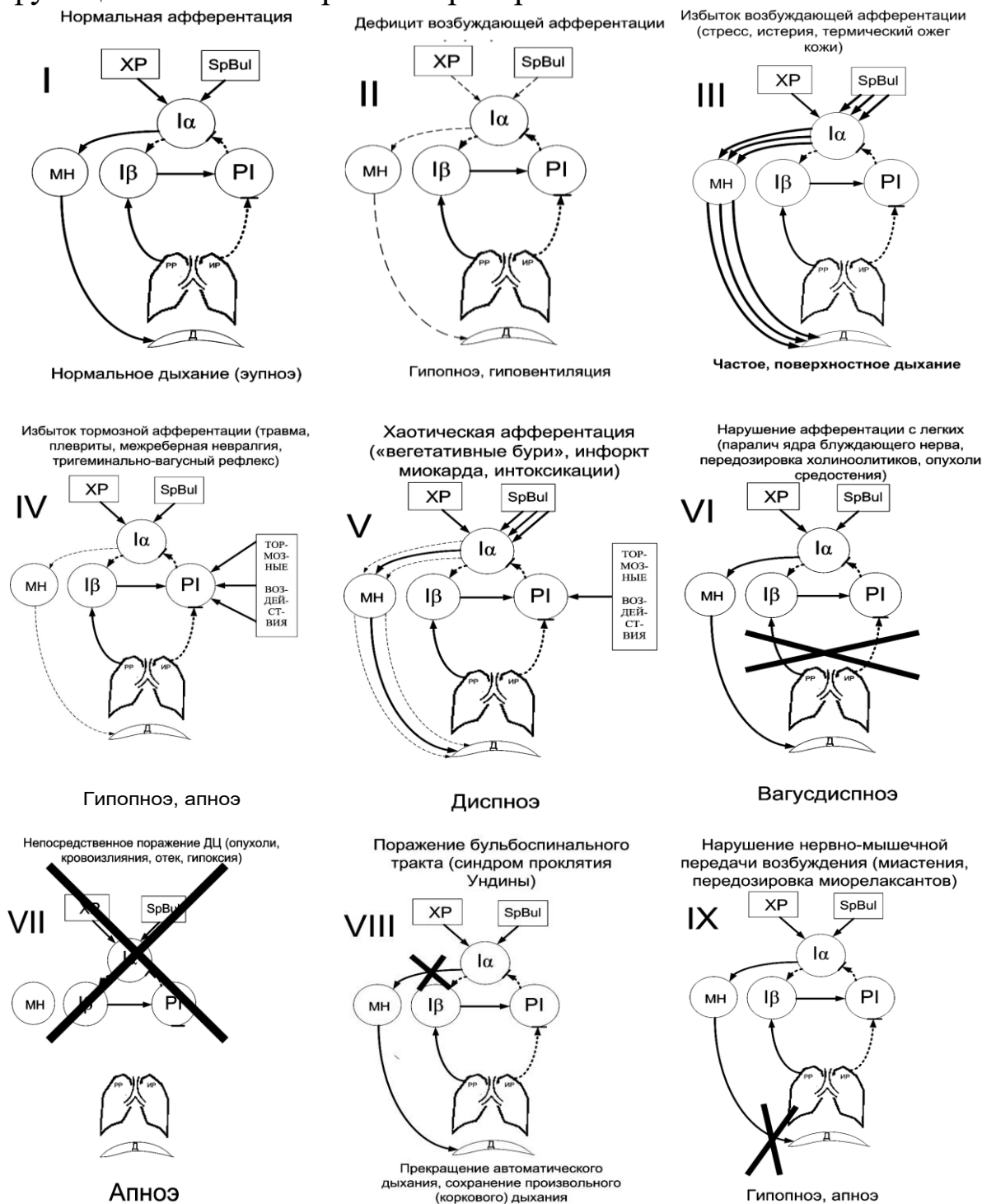


Рис. 19. Нейрофизиологические механизмы нормальной и нарушенной вентиляции лёгких

Причинами чрезмерной активации ДЦ могут быть стрессорные воздействия (приводящие к генерализованному возбуждению ЦНС),

неврозы (например, приступы истерии), некоторые поражения структур среднего мозга, нарушения кровообращения, острое воспаление, механическая травма, гипоксия, сухой плеврит, умеренный ацидоз и др.

Избыток афферентации, возбуждающей ДЦ, может быть рефлекторного происхождения. Тахипноэ, сопровождаемое значительным уменьшением глубины дыхания, иногда возникает при раздражении брюшины, термических или болевых воздействиях на кожные покровы. Как отмечено ранее, в механизме развития частого поверхностного дыхания (например, при крупозной пневмонии) существенное значение имеет раздражение ирритантных и юстакапиллярных рецепторов лёгких.

Кашель и чиханье крайне часто возникают в жизни человека как защитная временная рефлекторная физиологическая реакция аппарата внешнего дыхания в ответ на действие внешних раздражителей (слизь, мокрота, механические пылевые частицы, химические вещества), попадающих на слизистые оболочки глотки, гортани, трахеи (особенно в месте её бифуркации) и носовой полости (особенно на средней носовой раковине и перегородке носа). Однако длительные или постоянные приступы кашля или чиханья – патологические реакции, так как приводят к возникновению и усилению расстройств не только вентиляции лёгких, но и кровообращения (как в малом, так и в большом круге кровообращения).

Как кашель, так и чихание характеризуются коротким вдохом, закрытием голосовой щели, развитием сокращений экспираторных мышц, приводящих к повышению давления воздуха в дыхательных путях, лёгочных альвеолах и даже плевральной полости. После открытия голосовой щели в результате форсированного выдоха воздух с большой скоростью и силой вылетает из дыхательных путей наружу. Причем, при кашле это происходит через рот, при чихании – через нос.

Избыток тормозной афферентации (IV на рис. 19)

Этот механизм угнетения ритмической активности ДЦ включается, например, при раздражении слизистой оболочки верхних дыхательных путей в условиях развития острого респираторного заболевания воспалительного характера. Интенсивное раздражение слизистой оболочки полости носа и носоглотки химическими или механическими агентами может вызывать даже рефлекторную остановку

дыхания на вдохе, повышение системного АД, брадикардию и даже кратковременное прекращение сердечных сокращений. Торможение дыхания происходит при травмах грудной клетки, межрёберной невралгии, нейромиозитах и т.д.

Тормозной тригеминовагусный рефлекс Кречмера можно полностью предотвратить анестезией слизистой оболочки верхних дыхательных путей или в эксперименте – перерезкой ветвей тройничного нерва.

Хаотическая афферентация (V на рис. 19)

Хаотическая афферентация («вегетативная буря») возникает при инфаркте миокарда, интоксикациях, перитоните и т.д.

Для этой формы нарушений дыхания характерны сменяющие друг друга тормозные и возбуждающие формы афферентных воздействий. При этом на входы ДЦ поступает либо возбуждающая (через супрапонтинные структуры), либо тормозная (через постинспираторные нейроны) афферентация. Характер дыхания приобретает нестабильный, эмоционально окрашенный вид – от приступов удушья до гипервентиляционных эпизодов (диспноэтическое дыхание).

Нарушение афферентации с лёгких (VI на рис. 19)

Нарушение афферентации с лёгких возможно при параличе ядер блуждающего нерва, передозировке холинолитических препаратов, опухолях средостения. Уменьшение притекающих к ДЦ импульсов отмечают после ваготомии (двусторонняя вагосимпатическая блокада), что проявляется возникновением, так называемой, *вагусной одышки*.

Непосредственное поражение ДЦ (VII на рис. 19)

Непосредственное поражение ДЦ может быть обусловлено опухолями, отёком, гипоксией головного мозга, кровоизлияниями в мозг и т.д. При разрушении бульбарной части ДЦ дыхание останавливается (т.е., развивается апноэ). Апноэ может развиваться так же при избытке тормозной афферентации (IV на рис. 19). Кривая апноэ представлена на рис. 20.

При разрушении ядер ствола мозга, расположенных непосредственно над продолговатым мозгом, возникает так называемое *гаспинг-дыхание* (англ. gasping – конвульсивный, спазматический; от англ. gasp – ловить воздух, задыхаться). Гаспинг-дыхание – наиболее часто

встречающийся агональный тип дыхания, характеризуется единичными, редкими, убывающими по силе вдохами («вздохами»), сменяющимися быстрыми выдохами и далее прерывающиеся остановками дыхания (рис. 20). Возникает после остановки дыхания в терминальную паузу умирания в результате возбуждения инспираторных нейронов ДЦ в каудальной части продолговатого мозга при ослаблении или выпадении деятельности выше расположенных структур головного мозга.

Апнейстическое дыхание возникает при повреждении ядер нижней трети варолиева моста (пневмотаксического центра, ПЦ). Это дыхание ещё больше замедляется и приобретает вид апнейзиса (рис. 20).

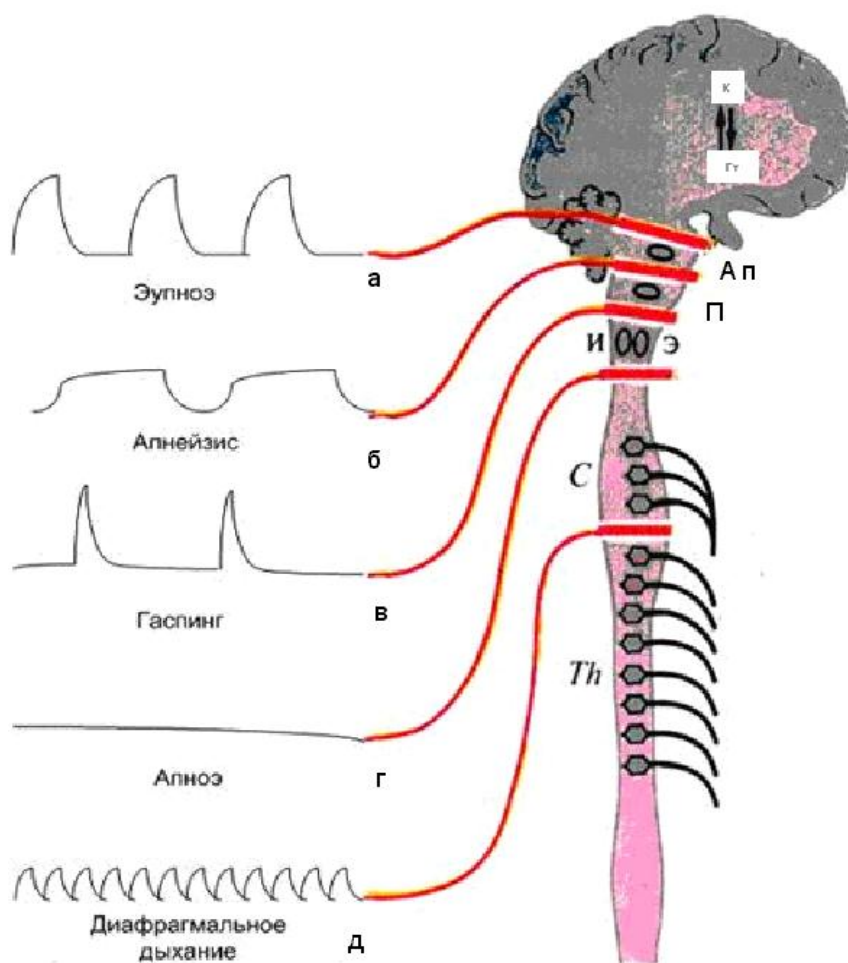


Рис. 20. Последствия перерезок разных участков дыхательного центра: К – кора, Гт – гипоталамус, АЦ – апнейстический центр, И – инспираторный отдел продолговатого мозга, Э – экспираторный отдел, С – шейный отдел спинного мозга, Th – грудной отдел; а, б, в, г, д – соответствующие уровни перерезки спинного мозга)

Апнейстическое дыхание характеризуется судорожным длительным вдохом, прерывающимся коротким выходом. Такое дыхание возникает на фоне ещё сохранённой активности апнейстического отдела ДЦ (расположенного в верхней трети моста АЦ) и апнейстического центра. Экспериментально апнейстическое дыхание можно вызвать путём перерезки мозгового ствола в средней трети (между пневмотаксическим и апнейстическим отделами ДЦ). Апнейстическое дыхание появляется при хронических анемиях, гипоксии и интоксикации ЦНС (например, при ботулизме, передозировке наркотиков, отравлении фосфорорганическими соединениями).

5.2. Нарушение эфферентных путей (VIII на рис. 19)

Нарушения эфферентных путей – прерывание путей, связывающих ДЦ с дыхательными мышцами, может приводить к грубым нарушениям деятельности дыхательных мышц (главным образом межрёберных и диафрагмы), сопровождающимся развитием альвеолярной гиповентиляции.

Известно, что повреждения шейного отдела спинного мозга, прерывающие связь ДЦ с мотонейронами межрёберных мышц, не вызывают значительных изменений характера дыхания. Если же прерываются проводящие пути, связывающие ДЦ с диафрагмальными мотонейронами, дыхание утрачивает автоматизм. Больной в таком случае дышит только произвольно: дыхание становится неравномерным, а при засыпании прекращается (так называемый синдром «проклятия Ундины»). Причинами развития этого синдрома могут быть сирингомиелия, рассеянный склероз, полиомиелит, травмы или нарушения кровообращения спинного мозга.

Миогенные расстройства дыхания (IX на рис. 19)

Возникают не только при поражениях проводящих путей спинного мозга, мотонейронов и нервов, иннервирующих респираторные мышцы, но так же при расстройствах нервно-мышечной проводимости. Типичный пример такой патологии – миастения, характеризующаяся стойким снижением лабильности нервно-мышечных синапсов. Развивающиеся при этом слабость и патологическая утомляемость респираторных мышц приводят к снижению газообменной функции внешнего дыхания и могут приобрести угрожающий для жизни характер. Альвеолярная гиповентиляция и даже прекращение

дыхания из-за блокады нервно-мышечных синапсов развиваются как осложнения в период после оперативных вмешательств, проведённых с использованием миорелаксантов.

Альвеолярную гиповентиляцию миогенного происхождения можно обнаружить даже у практически здоровых людей с недостаточно развитой дыхательной мускулатурой в условиях выполнения ими значительной физической нагрузки. Утомление дыхательных мышц наступает при болезнях мышечной системы (например, при мышечной дистрофии Дюшенна).

Тяжёлая степень альвеолярной гиповентиляции может возникать при воспалительных процессах в дыхательных мышцах, сопровождающихся мышечной слабостью и миалгией. Самостоятельное значение в возникновении альвеолярной гиповентиляции иногда имеют врождённая или приобретённая атрофия, пороки развития, опухоли и кисты диафрагмальной мышцы.

Различные нарушения перечисленных выше нервных структур (афферентных, центральных, эфферентных) как самостоятельно, так и при разном их сочетании приводят к развитию в организме таких расстройств: 1) характера (частоты, глубины, ритмичности) дыхания; фаз дыхательного цикла; 2) просвета верхних или нижних дыхательных путей; 3) регуляторных рефлексов (Геринга-Брейера и др.); 4) защитных рефлексов (возникновения и длительности апноэ, препятствующего поступлению в лёгкие воздуха, содержащего раздражающие и повреждающие вещества); 5) оборонительных рефлексов (формирования кашля и чиханья); 6) обонятельных рефлексов (формирования принюхивания, активизирующего РФ и другие структуры ЦНС); 7) устной речи; 8) соответствия дыхания изменению поведенческой активности организма и др.

6. НАРУШЕНИЯ ПЕРФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЁГКИХ (ПАТОЛОГИЯ ЛЁГОЧНОГО КРОВОТОКА)

Движущая сила лёгочного кровотока (перфузии лёгких) – разность давления в правом желудочке и левом предсердии, а главный регулирующий механизм – лёгочное сосудистое сопротивление.

Патогенетическими факторами, изменяющими лёгочной кровоток являются: 1) объём циркулирующей крови; 2) работа правого желудочка; 3) кровенаполнение левого предсердия; 4) лёгочное сосудистое сопротивление, регулируемое баро- и хеморецепторами; 5) внут-

риальвеолярное давление; б) действие силы тяжести (силы земного притяжения).

Все названные факторы тесно взаимосвязаны. Серьёзные изменения любого из них могут стать основой возникновения патологии дыхания. Нарушения перфузии в лёгких возникают, главным образом, при нарушениях кровотока, осуществляемого через малый круг кровообращения (99-98 %), и частично (1-2 %) – через большой круг с участием бронхиальных сосудов.

Нарушения капиллярного кровотока в лёгких могут возникать как при гипертензии, так и при гипотензии в малом круге кровообращения.

6.1. Лёгочная гипертензия

Лёгочная гипертензия (АД более 20 / 8 мм рт.ст.) бывает прекапиллярной и посткапиллярной.

Прекапиллярная форма лёгочной гипертензии обусловлена как спазмом, так и эмболией ветвей лёгочной артерии.

Возможными причинами спазма артериол являются: 1) стресс, эмоциональные нагрузки; 2) вдыханием холодного воздуха; 3) рефлекс фон Эйлера-Лильестранда (констрикторная реакция лёгочных сосудов, возникающая в ответ на снижение pO_2 в альвеолярном воздухе); 4) гипоксия.

Возможными причинами эмболии ветвей лёгочной артерии считаются: 1) тромбофлебит; 2) нарушения ритма сердца; 3) гиперкоагуляция крови; 4) полицитемия.

Лёгочная гипертензия усиливается при: 1) снижении температуры воздуха; 2) активизации САС; 3) полицитемии; 4) повышении вязкости крови; 5) приступах кашля или хроническом кашле.

Посткапиллярная форма лёгочной гипертензии обусловлена снижением оттока крови по системе лёгочных вен. Характеризуется застойными явлениями в лёгких, возникающими и усиливающимися при сдавлении лёгочных вен опухолью, соединительнотканными рубцами, а также при различных заболеваниях, сопровождающихся левожелудочковой сердечной недостаточностью (митральном стенозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда, кардиосклерозе и др.).

Лёгочная гипотензия развивается при гиповолемии, вызванной кровопотерей, коллапсом, шоком, пороками сердца (со сбросом крови

справа налево). Последнее, например, возникает при тетраде Фалло, когда значительная часть венозной малооксигенированной крови поступает в артерии большого круга, минуя лёгочные сосуды, в том числе минуя обменные капилляры лёгких. Это приводит к развитию хронической гипоксии и вторичных расстройств дыхания.

В этих условиях, сопровождающихся шунтированием лёгочного кровотока, ингаляция кислорода не улучшает процесс оксигенации крови, гипоксемия сохраняется. Таким образом, эта функциональная проба – простой и надёжный диагностический тест выявления данного вида нарушения лёгочного кровотока.

7. НАРУШЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННОГО ОТНОШЕНИЯ

В норме величина вентиляционно-перфузионного отношения (ВПО) равна 0,8-1,0.

У здоровых людей этот показатель отражает адекватность минутного объёма альвеолярной вентиляции (V) минутному объёму кровотока (Q) в лёгких, то есть $V/Q = 0,8-1,0$.

В условиях патологии лёгочная вентиляция может не соответствовать лёгочной гемодинамике, как на уровне целого лёгкого, так и на уровне долей, сегментов, долек или групп альвеол.

Это различие усиливается при изменении сил гравитации, анатомических и биохимических особенностей отдельных функциональных лёгочных единиц – ацинусов (одна единица, состоящая примерно из 100 альвеолярных ходов и 2 000 альвеол, включает объём лёгких, равный около 20 мкл), а также при изменении транспульмонального давления.

В гиповентилируемых участках лёгких кровотоков обычно уменьшается вследствие возникающей в них гипоксической и гиперкапнической вазоконстрикции. В участках со сниженным (по отношению к вентиляции) кровотоком гипокапническая бронхоконстрикция вызывает уменьшение вентиляции (рис. 21).

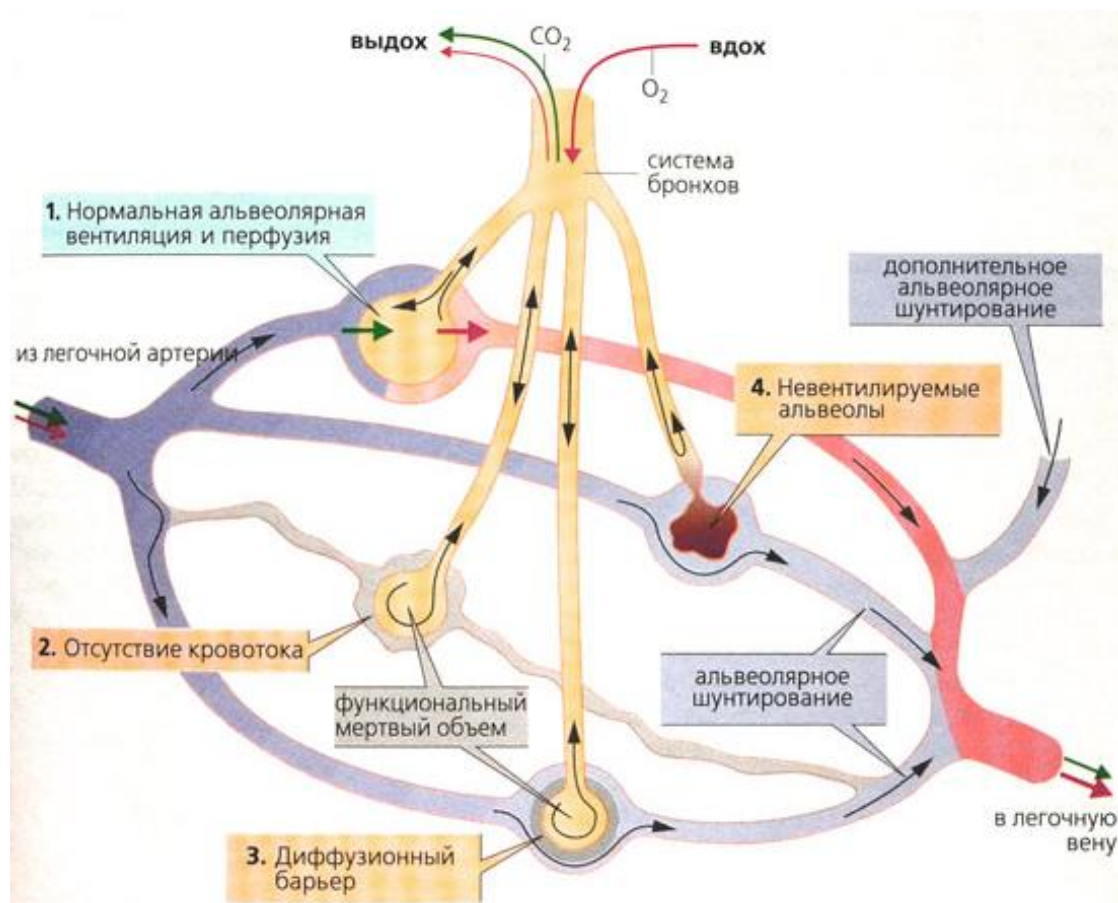


Рис. 21. Механизмы возникновения неравномерности вентиляции и перфузии лёгких

Уменьшение $VPO < 0,8$ обнаруживают при локальной альвеолярной гиповентиляции, вызванной такими причинами: 1) расстройства обструктивного типа (закупорка дыхательных путей); 2) нарушения эластичности лёгочной ткани; 3) деформация грудной клетки; 4) лёгочно-плевральные сращения; 5) односторонний паралич диафрагмальной мышцы; 6) парадоксальное или маятникообразное дыхание и т.д.

Увеличение $VPO > 1,0$ отмечают при усиленном выведении из организма CO_2 , завершающемся развитием гипокапнии. Это происходит в таких ситуациях: 1) сужение, закупорка тромбами, эмболами, облитерация и/или спазм сосудов системы лёгочной артерии; 2) уменьшение кровотока через метаболические (обменные) капилляры; 3) увеличение кровотока через внутрилёгочные шунтовые (артериоло-венульные) сосуды.

Большое значение имеет гравитационная неравномерность вентиляции и перфузии на основаниях и вершинах лёгких: 1) вентиляция на основании незначительно выше, чем на вершущке; 2) кровоток на основании значительно превышает вершущечный; 3) V/Q на вершущке

значительно выше, чем на основании; 4) содержание O_2 в альвеолах верхушки выше, чем на основании; 5) содержание CO_2 в альвеолах основания выше, чем на верхушке.

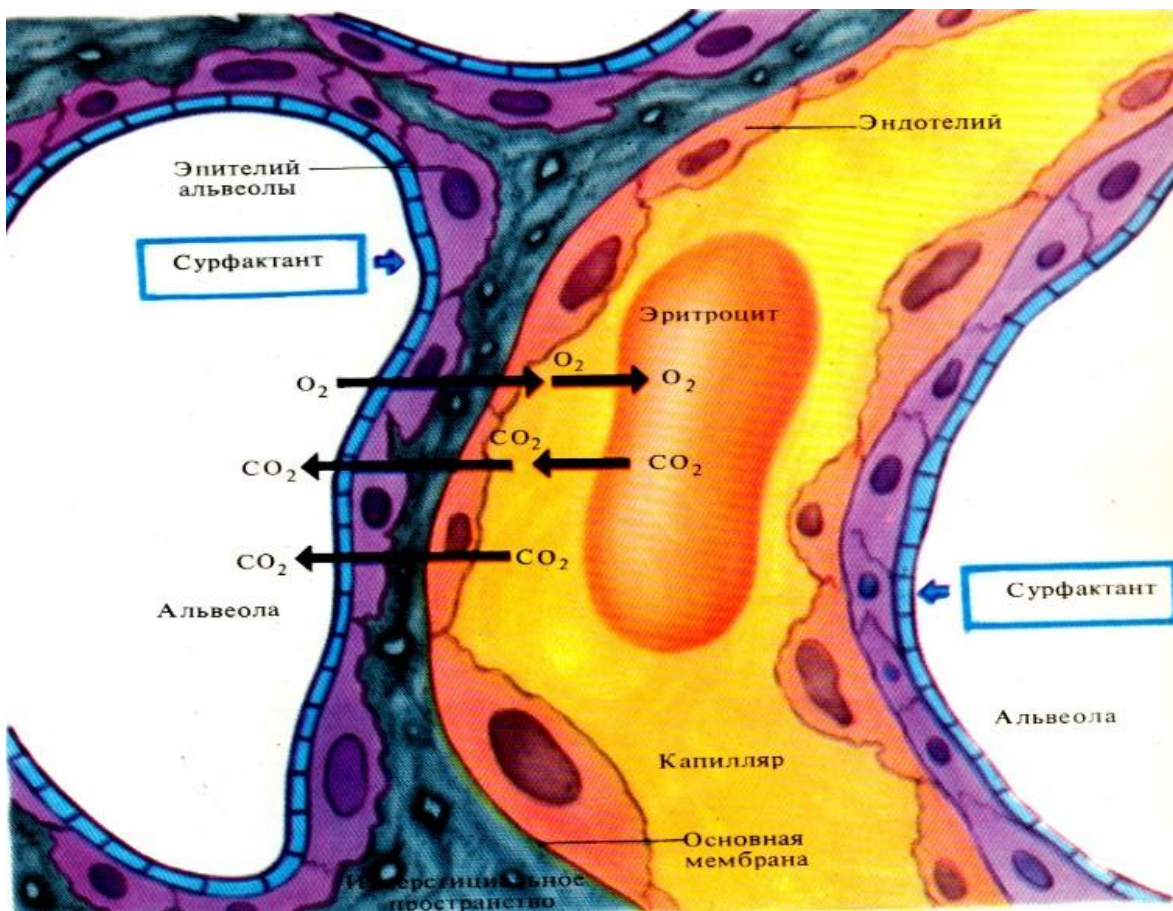
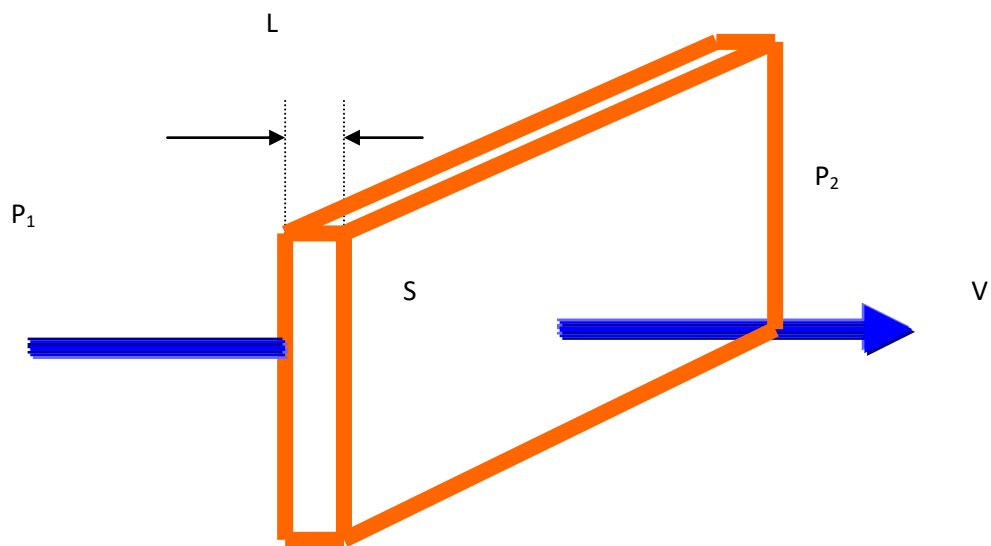


Рис. 22. Механизмы диффузии газов через лёгочную мембрану

8. НАРУШЕНИЯ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ ЧЕРЕЗ АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНЫЕ МЕМБРАНЫ

8.1. Введение

Наряду с механическими свойствами воздухоносных путей и лёгочной паренхимы, определяющими движение газа в альвеолы и обратно, решающий процесс для обеспечения тканевого метаболизма – газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану, т.е. *диффузионная способность лёгких (скорость, с которой газ проходит через эту мембрану)*.

Движение газа через альвеолярно-капиллярную мембрану происходит путём диффузии (рис. 22).

Согласно закону Фика, объем диффузионного потока (V) прямо пропорционален разности парциальных давлений газа (ΔP) по обе стороны альвеолокапиллярной мембраны, площади этой мембраны и обратно пропорционален толщине мембраны.

Таким образом, $V = (\Delta P \times S \times D) / L$,

где D – константа диффузии, равная отношению растворимости газа α к корню квадратному его молекулярной массы, V – диффузионный поток, ΔP – разность парциальных давлений по обе стороны мембраны ($\Delta P = P_1 - P_2$), L – толщина мембраны, S – площадь мембраны.

Из уравнения Фика следует, что объем диффузии газа через альвеолярно-капиллярную мембрану возрастает: 1) с увеличением площади поверхности мембраны (в норме диффузионная поверхность лёгких составляет 50-100 м²); 2) растворимости и градиента давления газа по обе стороны мембраны; 3) с уменьшением толщины мембраны и молекулярной массы газа.

8.2. Факторы, влияющие на диффузионную способность лёгких

Диффузионная способность лёгких возрастает при: 1) увеличении размеров тела (веса, роста, площади поверхности); 2) увеличении объёма лёгких; 3) физической нагрузки; 4) увеличении альвеолярного $p\text{CO}_2$; 5) взрослении организма (до 20-летнего возраста); 6) положении тела лёжа на спине.

Диффузионная способность лёгких снижается при: 1) увеличении альвеолярного $p\text{O}_2$; 2) увеличении возраста человека (после 20

лет); 3) увеличении толщины альвеолярно-капиллярной мембраны; 4) увеличении молекулярной массы газа; 5) хронических обструктивных заболеваниях лёгких (это снижение связано с уменьшением как площади поверхности альвеолярно-капиллярного контакта, так и объёма капиллярной крови); 6) рестриктивных заболеваниях лёгких, обусловленных интерстициальным отёком, фиброзом лёгких и деструкцией их капилляров и т.д.; 7) других заболеваниях лёгких, которые также приводят к увеличению диффузионного расстояния, к утрате капилляров и снижению объёма капиллярной крови, т.е. – к нарушению баланса между процессами альвеолярно-капиллярной диффузии и капиллярной перфузии.

9. ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ПОНЯТИЕ. КЛАССИФИКАЦИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА

Патологические изменения любого из функциональных компонентов дыхательной системы (паренхимы лёгких, грудной клетки с дыхательными мышцами, альвеолярно-капиллярной мембраны, лёгочного кровообращения, нервной или гуморальной регуляции дыхания) могут привести к развитию дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность (ДН) – такое состояние системы дыхания, при котором нарушен газовый гомеостаз или его поддержание обеспечено постоянным напряжением системы внешнего дыхания.

В зависимости от величины парциального давления газов в артериальной крови выделяют следующие виды ДН: 1) гипоксемическая, паренхиматозная, лёгочная, или ДН I типа (при которой P_{aO_2} менее нижнего предела нормы – 55 мм рт.ст.); 2) гиперкапническая, вентиляционная, насосная, или ДН II типа (при которой P_{aCO_2} превышает верхний предел нормы – 45 мм рт.ст).

Гипоксемическая ДН характеризуется выраженной артериальной гипоксемией, трудно корригируемой при помощи кислородотерапии. Обычно эта форма ДН, как следует из названия, возникает при тяжёлых паренхиматозных заболеваниях лёгких, таких как пневмония, ателектаз или отёк лёгких, а также некоторых заболеваниях нижних дыхательных путей (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.).

Артериальная гипоксемия в основном развивается в результате нарушения регионарного вентиляционно-перфузионного соотношения в лёгких или усиления внутрилёгочного шунтирования крови.

Основные механизмы развития гипоксемии: 1) снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; 2) общая гиповентиляция лёгких; 3) нарушения диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану; 4) регионарное нарушение вентиляционно-перфузионных отношений; 5) шунт (прямой сброс венозной крови в артериальную систему кровообращения); 6) снижение парциального напряжения кислорода в смешанной венозной крови.

Гиперкапническая ДН обусловлена первичным уменьшением эффективной лёгочной вентиляции (альвеолярная гиповентиляция), что нарушает выведение CO_2 и нередко приводит к серьёзным нарушениям кислотно-основного состояния. При этом степень гиперкапнии прямо пропорциональна степени уменьшения альвеолярной вентиляции.

Основные механизмы развития гиперкапнии: 1) повышение образования углекислоты; 2) снижение минутной вентиляции лёгких (гиповентиляция); 3) увеличение объёма физиологического мёртвого пространства.

В зависимости от механизмов, лежащих в основе развития ДН выделяют следующие её виды:

Вентиляционная ДН (при нарушении процесса вентиляции в лёгких), имеет следующие варианты: 1) центрогенная (при заболеваниях ЦНС); 2) нейромышечная (при нейромышечной патологии); 3) «каркасная» (при болезнях грудной клетки и др.).

Диффузионная ДН (при нарушении процесса диффузии в лёгких) (рис. 10).

Перфузионная ДН (при нарушении процесса перфузии в лёгких).

Смешанная ДН (при разных их сочетаниях).

В зависимости от состояния механизмов компенсации ДН подразделяют на компенсированную (если нормальный газовый состав вытекающей из лёгких крови обеспечен напряжением компенсаторных механизмов) **и декомпенсированную** (если из сосудов лёгких вытекает кровь, не соответствующая по составу артериальной).

По скорости развития ДН бывает острой (минуты, часы), **подострой** (сутки, недели), **хронической** (месяцы, годы).

При развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) показано проведение интенсивной терапии, так как ОДН может представлять непосредственную угрозу жизни больного. При быстром развитии ДН не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны других органов и систем организма (например, сердце, поч-

ки и др.). Наиболее характерный признак ОДН – нарушение кислотно-основного состояния в сторону развития респираторного как алкалоза, так и ацидоза. При ДН I типа (вследствие избыточного выведения углекислоты) развивается респираторный алкалоз. При ДН II типа (в результате задержки выведения углекислоты) развивается респираторный ацидоз.

Кроме того, ОДН практически всегда сопровождается выраженными нарушениями функционирования сердечно-сосудистой системы. Не случайно *острейшая форма ОДН носит название асфиксии* (от греч. *asphyxia* – без пульса), при ее возникновении необходима экстренная квалифицированная медицинская помощь.

Лечение ОДН (независимо от её типа) направлено на: 1) ликвидацию основного заболевания, вызвавшего ДН, путём восстановления нарушенных процессов вентиляции, диффузии, перфузии, либо различного их сочетания; 2) устранение гипоксии (в целях повышения pO_2) и/или ликвидация гиперкапнии (в целях снижения pCO_2) в артериальной крови и тканях; 3) нормализацию рН в крови и тканях.

Для этого назначают кислородотерапию или механическую вентиляцию лёгких, а также средства, восстанавливающие рН внутренних сред организма.

Рекомендуют различные мероприятия, способы и средства, восстанавливающие функционирование не только дыхательной, но и других жизнеобеспечивающих как регуляторных (нервной, гуморальной, эндокринной, иммунной), так и исполнительных (кровообращения, выделения, детоксикации и др.) систем организма.

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) развивается в течение нескольких месяцев или лет. Начало её может быть постепенным, хотя она может развиваться и при неполном восстановлении после ОДН. При ХДН происходит активация компенсаторных механизмов, направленных на улучшение доставки (транспорта) кислорода к тканям: углубление и/или учащение дыхания, нормализация КОС (главным образом за счёт почечных механизмов его регуляции), рост периферического кровотока (в результате тахикардии и повышения сердечного выброса), увеличение массы эритроцитов и гемоглобина крови (вследствие повышенного синтеза эритропоэтина, особенно почками), активизация диссоциации оксигемоглобина, замедление тканевого метаболизма и др.

10. НАРУШЕНИЯ НЕГАЗООБМЕННЫХ ФУНКЦИЙ ЛЁГКИХ

Возникают при самых различных видах патологии и приводят к расстройствам деятельности как дыхательной, так и других физиологических систем организма.

Выделяют нарушения следующих негазообменных функций лёгких.

Защитно-фильтрационно-очистительной – лёгкие не способны очищать притекающую к ним кровь от повреждённых и разрушенных клеток, микроорганизмов, сгустков фибрина, тромбоемболов, жировых эмболов и других чужеродных частиц путём их фагоцитоза, разрушения или удаления.

Гомеостатической – лёгкие не могут обеспечить поддержание нормальных рН, гидростатического давления, осмотической концентрации биологических сред, температуры крови и др.

Терморегуляторной – лёгкие не способны обеспечить температурный гомеостаз организма из-за затруднения или чрезмерной активизации процессов теплоотдачи, главным образом с выдыхаемым воздухом, а также стимуляции процессов теплопродукции.

Всасывательной – у лёгких нарушается способность всасывать поступающие в них различные жирорастворимые и водорастворимые вещества, в том числе лекарства.

Выделительной – лёгкие не могут удалять из организма вредные летучие вещества (ацетон, аммиак, эфир, бензол, алкоголь и др.), в связи с чем увеличивается повреждающее действие этих веществ на организм.

Депонирующей – лёгкие не способны депонировать и мобилизовать из депо необходимое для организма количество крови.

Биотрансформирующей – лёгкие не могут инактивировать вазоактивные вещества (брадикинин – до 80 %, серотонин, ацетилхолин, норадреналин и гистамин – до 30 % и т.д.), а также другие, в том числе лекарственные вещества.

Регуляции свёртывающей системы крови – лёгкие не способны синтезировать необходимое количество тромбопластина, по синтезу которого лёгкие занимают одно из лидирующих положений в организме.

Регуляции антисвёртывающей системы крови – лёгкие не способны синтезировать оптимальное количество плазминогена и гепарина.

Регуляции липидного обмена – лёгкие не могут разрушать своими липопротеазами эмульгированные липиды до углекислоты и воды, а значит, и выделять большое количество энергии.

Регуляции водно-солевого обмена – лёгкие не способны как удалить воду наружу, так и всасывать её из альвеол в капилляры лёгочного круга кровообращения.

Регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – лёгкие не способны синтезировать необходимое количество ангиотензиногена.

Активизации метаболизма различных ФАВ при разнообразных видах патологии, в том числе при часто встречающихся в современных условиях респираторных резистивных нагрузках (в частности, когда лёгкие не могут уменьшать в крови повышенное количество свободных жирных кислот, гидроперекисей, малонового диальдегида, т.е. ослаблять повышенную активность оксидантной системы крови, а также активизировать антиоксидантную систему крови, что проявляется повышением активности каталаз, пероксидаз и общей антиоксидательной активности плазмы крови и т.д.).

11. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Профилактика заболеваний системы внешнего дыхания включает постоянное проведение следующих мероприятий:

- санация очагов инфекции в организме, прежде всего – в бронхолёгочном аппарате;
- предотвращение контакта патогенных факторов (физических – преимущественно токсических, а также биологических – главным образом вирусов и бактерий) с различными звеньями системы внешнего дыхания;
- предупреждение влияния на организм неблагоприятных условий (внешних и внутренних);
- создание благоприятных условий для жизнедеятельности организма (закаливание, ведение здорового образа жизни, приём витаминов с микроэлементами, адаптогенов и т.д.).

12. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Лечение заболеваний и синдромов системы внешнего дыхания базируется на этиотропном, патогенетическом (заместительном, тормозящем, стимулирующем, корригирующем), саногенетическом и симптоматическом принципах с учётом характера, стадии и тяжести основной и сопутствующей патологии.

Этиотропная терапия направлена на устранение или ограничение действия известной причины (этиологического фактора и неблагоприятных внешних и/или внутренних условий) того или иного заболевания системы внешнего дыхания. Для этого используют различные мероприятия, способы и средства, направленные на достижение следующих целей: 1) удаление из дыхательных путей инородных тел, гноя, избыточно образовавшихся слизи и мокроты; 2) устранение причин, сдавливающих лёгкие и дыхательные пути; 3) уничтожение микроорганизмов или ослабление их действия (путём использования антибиотиков, сульфаниламидов, вакцин, сывороток и других фармакологических средств).

Патогенетическая терапия направлена на ликвидацию или ослабление основного, ведущих и второстепенных звеньев патогенеза, разрыв имеющихся порочных кругов. Эта терапия особенно эффективна, когда неизвестна или сомнительна причина имеющихся в системе внешнего дыхания нарушений. Для устранения наиболее частых обструктивных и смешанных видов гиповентиляции используют как немедикаментозные, так и медикаментозные мероприятия, способы и средства нормализующие нарушенные в легких не только процессы вентиляции, но и процессы диффузии и перфузии.

Саногенетическая терапия предназначена для активизации и качественного восстановления нарушенных тех или иных метаболических и физиологических процессов в лёгких (особенно вентиляции, диффузии и перфузии), а также в органах других исполнительных (особенно кровообращения, выделения и детоксикации) и регуляторных (особенно нервной, эндокринной и иммунной) систем.

Симптоматическая терапия направлена на устранение или ограничение отдельных признаков (симптомов) не только лёгочного, но и сопутствующих заболеваний. Это способствует облегчению страданий больного, улучшению его общего состояния.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какова распространенность заболеваний органов системы внешнего дыхания?
2. По каким критериям классифицируют болезни системы внешнего дыхания?
3. Охарактеризуйте основные виды нарушений вентиляции легких (альвеолярные гиповентиляция, гипервентиляция, неравномерная вентиляция).
4. Перечислите и кратко охарактеризуйте заболевания, проявляющиеся обструктивным нарушением вентиляции легких.
5. Охарактеризуйте обструктивные расстройства вентиляции
6. Каковы особенности нарушения дыхания при обструкции верхних и нижних воздухоносных путей?
7. Охарактеризуйте рестриктивные нарушения дыхания внелегочного происхождения.
8. Охарактеризуйте рестриктивные нарушения дыхания легочного происхождения.
9. Какие формы патологии легких развиваются преимущественно по рестриктивному типу?
10. Какие и как изменяются основные функциональные показатели дыхания при обструктивных расстройствах?
11. Какие и как изменяются основные функциональные показатели дыхания при рестриктивных расстройствах?
12. Назовите и кратко охарактеризуйте основные виды расстройств регуляции вентиляции легких.
13. Дайте определение понятия нарушения перфузионной способности легких. Каковы их виды, причины и проявления?
14. Охарактеризуйте нарушение вентиляционно-перфузионного отношения.
15. Охарактеризуйте нарушения диффузионной способности легких.
16. Дайте определение понятия «дыхательная недостаточность». Классифицируйте и кратко охарактеризуйте ее.
17. Перечислите и охарактеризуйте нарушения негазообменных функций легких.
18. Каковы принципы профилактики заболеваний системы внешнего дыхания?
19. Каковы принципы лечения заболеваний системы внешнего дыхания?

ЛЕКЦИЯ 26

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Расстройства системы пищеварения (ПСП) – наиболее частая патология человека, вызываемая самыми разными причинными факторами и имеющая разнообразные проявления, механизмы развития и исходы.

Различные виды нарушений пищеварения могут приводить как к количественной, так и к качественной недостаточности системы пищеварения.

Под недостаточностью системы пищеварения понимают неспособность этой сложной иерархически организованной жизненно важной системы обеспечивать организм необходимыми энергетическими и пластическими питательными веществами в соответствии с его потребностями.

1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Различные отделы пищеварительного канала не только отличаются друг от друга по морфологии, метаболизму и функциям, но и имеют определенные черты сходства. Также эти отделы имеют хотя и различные, но довольно большие защитно-компенсаторно-приспособительные возможности. При нарушении выше расположенного отдела его функции до определенного времени выполняет нижележащий отдел пищеварительного тракта в результате его гиперфункции. Однако, в зависимости от генетических и приобретенных защитно-компенсаторно-приспособительных особенностей организма, нарушение метаболизма, структуры и функций того или иного отдела пищеварительной системы рано или поздно, но все равно приведет к расстройству другого или других отделов этой системы, а также к нарушениям других физиологических систем организма.

2. ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ПСП вызывается многочисленными экзогенными и эндогенными патогенными факторами и неблагоприятными условиями. *В частности к основным из них относятся:* 1) недоброкачественная пища, су-

хоедение, горячая или холодная пища; 2) полное отсутствие пищи и воды, либо их недостаточное количество по сравнению с потребностями организма; 3) количественно несбалансированное питание: не соответствующее возрастной и половой норме соотношение белков (особенно незаменимых аминокислот), липидов (особенно ненасыщенных жирных кислот), углеводов, жиро- и водорастворимых витаминов, ФАВ, макро- и микроэлементов, электролитов; 4) качественно несбалансированное питание: недостаточное поступление с пищей незаменимых аминокислот, ненасыщенных жирных кислот, жиро- и водорастворимых витаминов, макро- и микроэлементов, ФАВ; 5) нарушение режима питания (сроков между приемами пищи, количества и длительности приемов пищи и воды, оптимального распределения суточного рациона, адекватного поведения во время еды); 6) интоксикация организма (инфекционного, лекарственного, профессионального и другого характера); 7) инфицирование организма простейшими, грибами, бактериями, риккетсиями, микоплазмами, вирусами; 8) инвазии в организм паразитических (круглых, плоских, ленточных) червей-гельминтов; 9) физические патогенные факторы (температурные, радиоактивные, рентгеновское облучение, лазерные лучи, лучи СВЧ, магнитные поля); 10) психогенные, стрессорные, особенно эмоционально отрицательные воздействия; 11) неблагоприятные социальные факторы: нищета, отсутствие работы, плохие условия жизни, работы, отдыха и др.; 12) воспалительные процессы; 13) доброкачественные и злокачественные опухоли; 14) генетические дефекты, ответственные за деятельность (метаболизм, структуру и функции) различных отделов и звеньев системы пищеварения и т.д.

Пути патогенного действия этиологических факторов на пищеварительную систему следующие: 1) непосредственное (прямое) влияние патогенных факторов на те или иные структуры пищеварительного тракта; 2) опосредованное влияние – через изменение деятельности как регуляторных (нервной, гормональной, гуморальной, иммунной, наследственной), так и исполнительных [кровообращения (системного, периферического, микроциркуляторного), дыхания (внешнего и внутреннего), выделения, обезвреживания и др.] систем.

3. НАРУШЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАЗ ПРОЦЕССА ПИЩЕВАРЕНИЯ

Выделяют расстройства следующих фаз процесса пищеварения:

1) поступления пищи и воды в организм (нарушения происходят в результате их недостатка или отсутствия, а также расстройств пищевой и питьевой мотивации: чувства голода, жажды, насыщения); 2) механической переработки (измельчение, перемешивание) и смачивание соком как пищи, так и химуса; 3) продвижения пищевых масс по пищеварительному каналу; 4) переваривания (расщепление, деградация, гидролиз, диссимиляция) пищевых видоспецифических продуктов (полимеров), происходящего с участием полостного, премебранного и мембранного пищеварения, сопровождающегося образованием тепловой энергии и видонеспецифических димеров и мономеров, а также продуктов их распада; *нарушение процесса переваривания называют мальдигестией* (от лат. *malus* – плохой, *digestion* – пищеварение); 5) всасывания моно- и димеров из просвета пищеварительного тракта в кровь и лимфу, в том числе с участием ферментно-транспортного конвейера, а также всасывание воды, макро- и микроэлементов, витаминов и ФАВ; *нарушение всасывания называют мальабсорбцией* (от лат. *malus* – плохой, *absorbio* – поглощение); 6) ассимиляции (синтеза) видоспецифических полимеров из мономеров и димеров; *нарушение этого процесса называют мальассимиляцией* (от лат. *malus* – плохой, *assimilatio* – усвоение, уподобление); 7) дальнейшей внутриклеточной (экзо- и эндоплазматической) диссимиляции мономеров с образованием энергии (как тепловой, так и в виде макроэргов) и промежуточных (лактата, пирувата, кетоновых тел и др.) и конечных (CO_2 , H_2O , азотсодержащих веществ) продуктов обмена; 8) экскреции различных веществ (в том числе мономеров, димеров и полимеров) в просвет пищеварительного тракта с целью их дальнейшего участия в процессах диссимиляции и всасывания; 9) выведения из организма ненужных ему продуктов (экзогенного и эндогенного происхождения); 10) регуляции взаимосвязанной, согласованной и преемственной деятельности различных фаз процесса пищеварения, осуществляемого во всех отделах пищеварительного тракта.

Нарушения деятельности системы пищеварения сопровождаются разнообразными расстройствами энергетического и пластического обмена, жизнедеятельности, работоспособности, приспособляемости, резистентности и гомеостаза организма, а также снижают продолжи-

тельность его жизни и даже могут приводить к его гибели.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Расстройства пищеварения классифицируют по следующим критериям:

По этиологии: 1) экзогенные – недостаток пищи, некачественная пища, физические, химические и биологические патогенные факторы; 2) эндогенные – нарушения центральной и периферической нервной системы, APUD-системы, центральных железистых и внежелезистых звеньев эндокринной системы, центрального и периферического отделов иммунной системы, расстройства жизнеобеспечивающих исполнительных систем, токсическое действие метаболитов.

По направленности нарушений тех или иных функций, различных отделов системы пищеварения: гиперфункция, гипофункция, дисфункция.

По количеству нарушений: солитарные и множественные.

По клиническому течению: острые и хронические.

По степени компенсации нарушенных функций: компенсированные, или субклинические, и некомпенсированные, или манифестные.

По тяжести патологии: легкие, средней тяжести и тяжелые.

По морфологическим проявлениям патологии пищеварительного тракта: а-, гипо- и гипертрофические; а-, гипо- и гиперпластические, дегенеративные, язвенные, канцерогенные, смешанные.

По преимущественной локализации нарушений в пищеварительном тракте: 1) в ротовой полости; 2) в желудке; 3) в тонкой кишке (двенадцатиперстной, тощей, подвздошной); 4) в толстой кишке (слепой, ободочной восходящей, ободочной поперечной, ободочной нисходящей, ободочной сигмовидной, прямой).

По преимущественному нарушению вида пищеварения: 1) внеклеточного, полостного – с участием ферментов экзокринных желез; 2) мембранного – с участием двух групп ферментов (экзокринных и лизосомальных); 3) внутриклеточного эндо- и экзоплазматического типа – с участием лизосомальных гидролаз, эндоцитоза, пиноцитоза, фагоцитоза.

С сохранением или нарушением одной или нескольких основных функций пищеварительного тракта (секреторной, моторной, всасывательной, резервуарной, эвакуаторной, экскреторной и инкретор-

ной).

5. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Наиболее часто нарушения пищеварения обусловлены расстройствами аппетита, вкуса, а также секреторной, переваривающей, моторной и всасывательной функций тех или иных отделов этой жизненно важной системы.

5.1. Нарушения аппетита

Проявляются в виде гипорексии, анорексии, гиперорексии, булимии, дис- или парорексии.

Гипорексия (от греч. *hypo* – понижение, *orexis* – аппетит) характеризуется снижением, а *анорексия* (от греч. *an* – отсутствие, *orexis* – аппетит) – отсутствием аппетита.

Различают следующие *виды гипорексии и анорексии*: 1) интоксикационная (сопровождает длительные и тяжелые соматические заболевания и отравления); 2) диспептическая (возникающая при различных заболеваниях пищеварительного тракта в результате активации его рецепторов; имеющая безусловно- и условно-рефлекторный характер); 3) нейродинамическая (развивающаяся вследствие рецепторного торможения пищевого центра, возникает при рвоте, боли, страхе); 4) невротическая (развивающаяся при неврозах, стрессах, отрицательных эмоциях, устойчивом и резком возбуждении коры головного мозга); 5) нервно-психическая (обусловленная сознательным ограничением приема пищи из-за навязчивых представлений о вреде ожирения).

Возможные причины гипорексии и анорексии: 1) резекция (удаление) большей части желудка или незначительной части двенадцатиперстной кишки; 2) воспалительные процессы слизистых пищеварительного тракта; 3) различные инфекции и/или интоксикации; 4) злокачественные опухоли; 5) функциональные и органические нарушения высшей нервной деятельности; 6) активизация лимбических структур, ответственных за формирование отрицательных эмоций; 7) расстройства высших вегетативных и эндокринных центров, особенно структур латерального (при разрушении, повреждении) и вентромедиального (при раздражении, активизации) гипоталамуса, со-

провожающиеся ускорением наступления и усилением чувства насыщения.

Гипорексия приводит к постепенному или быстро прогрессирующему угнетению метаболических процессов, похудению и даже истощению организма, что сочетается с запорами, аменореей, брадикардией, снижением температуры тела и АД. Полное удаление двенадцатиперстной кишки сопровождается летальным исходом организма.

Гиперорексия (от греч. *hyper* – повышение, *orexis* – аппетит) характеризуется повышением аппетита, а *булимия* (от греч. *buis* – бык, *limos* – голод) – чрезмерным усилением аппетита. Гиперорексия и булимия приводят к *полифагии* (от греч. *polys* – много, *phagein* – поедать), т.е. к *избыточному потреблению пищи*. Эти состояния возникают при функциональных и органических нарушениях высшей нервной деятельности, активизации положительных эмоциогенных структур лимбической системы, патологии (активизации, раздражении ядер латерального и разрушении ядер вентромедиального гипоталамуса), сопровождающихся торможением наступления и снижением чувства насыщения.

В результате развиваются постепенное или быстро прогрессирующее ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, нарушения различных видов метаболизма, гомеостаза, адаптации и резистентности организма.

Парорексия (от греч. *para* – отклонение от чего-либо, *orexis* – аппетит) характеризуется *извращением аппетита*. Сопровождается потреблением вместо обычной пищи несъедобных веществ (штукатурки, глины, угля, кала и др.) и продуктов, подвергнутых гниению. Развивается в результате функциональных и органических нарушений высшей нервной деятельности, рецепторного и центрального звеньев вкусового анализатора. Чаще возникает у больных психозами, хотя возможна и у беременных.

5.2. Нарушение вкусовых ощущений

Расстройства вкусовых ощущений проявляются в виде гипергевзии, гипогевзии, агевзии и парагевзии (от греч. *Geusis* – вкус).

Гипергевзия – усиление вкусовых ощущений (возбуждение корковых нейронов центра вкуса головного мозга; гиперсенситизация

вкусовых рецепторов; возбуждение афферентных нейронов вкусового анализатора).

Гипогевзия – снижение вкусовых ощущений (торможение корковых и афферентных нейронов вкусового анализатора; гипосентитизация вкусовых рецепторов; при хронических воспалительных процессах слизистой рта, особенно языка).

Агевзия – отсутствие вкусовых ощущений при употреблении различных видов пищи и напитков (при угнетении рецепторов, афферентных и центральных нейронов вкусового анализатора).

Парагевзия (дисгевзия) – качественно изменены (извращены) вкусовые ощущения (при патологии различных звеньев вкусового анализатора).

5.3. Нарушения пищеварения в ротовой полости

Проявляются расстройствами механического размельчения и перемешивания пищи с участием зубов, челюстей, нижнечелюстных суставов, жевательных мышц, языка, а также ее смачивания, пропитывания, набухания, растворения различных веществ и формирования пищевого комка с участием слюны.

К основным формам патологии органов ротовой полости относятся следующие:

Расстройства зубочелюстного жевательного аппарата чаще всего возникают в результате воспалительных, деструктивных и дистрофических процессов жевательных мышц, слизистых оболочек ротовой полости, миндалин, десен, десневых карманов, околозубных тканей, надкостницы, самих зубов, особенно их твердых тканей (эмали и дентина). Это чаще происходит на фоне дефицита антибактериальных ферментов не только слюны, но и мигрирующих в полость рта лейкоцитов и различных ФАВ (лизоцима, нуклеазы, РНК- и ДНК-азы, калликреина, фосфатазы, пероксидазы), а также иммуноглобулинов, трофогенов, витаминов, макро- и микроэлементов.

*Кариес зубов (от лат. *caries* – гниение) – заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией (разрушением) твердых тканей зуба на ограниченных его участках, приводящей к образованию дефекта в виде постепенно увеличивающейся полости. Ведущее значение в его развитии имеют микроорганизмы зубного налета (особенно стрептококки группы А), снижение количества и нарушение*

качественного состава слюны (особенно увеличение ее кислотности), уменьшение в ней антибактериальных ферментов, избыток в пище углеводов (особенно сахарозы), недостаток в ней и питьевой воде фтора, кальция, фосфатов, микроэлементов и ФАВ. Важную роль в развитии кариеса зубов играют нарушения микроциркуляции с участием кровеносных и лимфатических микрососудов (особенно в пульпе, околозубных тканях и надкостнице), а также дистрофические процессы в одонтоблестах – клетках периферического слоя пульпы.

Пульпит (от лат. *pulpa* – зубная мякоть, *itis* – суффикс, означающий воспаление) – *воспаление пульпы (рыхлой соединительной ткани), заполняющей полость зуба*. Пульпит может быть закрытым (полость зуба не сообщается с полостью рта) и открытым (полость зуба сообщается с полостью рта). Чаще всего возникает в результате инфицирования пульпы, реже вследствие разрастания грануляционной ткани или отложения зубного камня.

Периодонтит (от греч. *perio* – вокруг, *odas, odontos* – зуб, *-itis* – воспаление) – *воспалительный процесс в околозубной ткани (десне, периодонтальной связке, альвеолярном отростке челюстной кости)*.

Пародонтоз (parodontosis, от греч. par – около, odus, odontos – зуб, -osis – дистрофический процесс) – заболевание воспалительно-дистрофического характера, основу которого составляет прогрессирующая резорбция костных тканей зубных альвеол, образование патологических зубодесневых карманов, а также воспаление десен, приводящие к расшатыванию и выпадению зубов. Возникает при сильных и длительных стрессах, нарушениях питания, дефиците витаминов С и Р, инфекциях, гипофункции половых, поджелудочной, щитовидной желез, аутоиммунных процессах, нервных дистрофиях десны. Может быть следующих видов: краевой, диффузный, катаральный, язвенный, гипертрофический, атрофический.

Стоматит (от греч. *stoma, stomatos* – слизистая оболочка полости рта, *-itis* – воспаление) – *воспаление слизистой оболочки полости рта*. Возникает под влиянием разных флогогенных факторов. Может быть следующих видов: катаральный, язвенный, профессиональный, микотический, скорбутический и др.

Нарушения слюноотделения могут быть количественными (повышение – гиперсаливация, понижение – гипосаливация) и качественными (изменения состава слюны). Последние проявляются расстройствами количества и активности различных ферментов (глико-

зидаз – α -амилазы и мальтазы; протеаз – нуклеаз, катепсинов, калликреина; гидролазы – лизоцима или мурамидазы; пероксидазы, фосфатазы), иммуноглобулина А, макро- и микрофагов, гормонов (глюкокортикоидов, глюкагона и др.), ФАВ (паротина, ответственного за регуляцию обмена кальция в зубах и скелете; тонина, урогастрона, фактора летальности и др.), муцина, белков и других азотсодержащих веществ, неорганических веществ (катионов, анионов) и воды.

• *Гиперсаливация* (от греч. *hyper* – сверх, много, *salivation* – слюноотделение) – обычно неадекватное физиологической потребности организма повышение выделения слюны, обычно пониженной вязкости. Возникает при стоматитах, гингивитах, действии никотина и различных лекарств (активизирующих парасимпатическую нервную систему: блуждающий, лицевой, языкоглоточный, тройничный нервы и тормозящих симпатическую нервную систему), интоксикациях, токсикозе беременных, гельминтозах, неврозах, энцефалитах. Обычно сопровождается снижением кислотности желудочного сока (в результате его ощелачивания обильной слюной). Это приводит к уменьшению его бактерицидных свойств, угнетению процессов переваривания белков в желудке, ускорению эвакуации химуса из него в двенадцатиперстную кишку, возникновению и усилению процессов гниения и брожения в желудке, развитию инфекционных повреждений органов пищеварительного тракта.

• *Гипосаливация* (от греч. *hypo* – ниже, понижение, *salivation* – слюноотделение) – обычно неадекватное физиологической потребности снижение выделения слюны, чаще повышенной вязкости. При гипосаливации нередко возникает *ксеростомия* (от греч. *xeros* – сухой, *stoma* – рот) – *сухость во рту, способствующая активации воспалительных, дистрофических, инфекционных и гнилостных процессов в органах и тканях ротовой полости* (кариеса зубов, стоматита, гингивита, пульпита, пародонтоза), а также нарушению смачивания пищи, формирования пищевого комка и его глотания.

Возможные причины гипосаливации: 1) хронические инфекционно-воспалительные заболевания околоушных (серозных), подчелюстных и подъязычных (серозно-слизистых) слюнных желез и их протоков; 2) выраженная и длительная лихорадка различного генеза; 3) обезвоживание организма; 4) торможение активности парасимпатической и стимуляция симпатической нервной системы, а также

введение лекарственных средств подобного действия (блокаторов М-холинергических и активаторов адренергических структур); 5) хронический стресс.

Дисфагия (от греч. *dys* – затруднение, нарушение, *phagein* – есть, глотать) – *расстройство глотания (перехода пищевого комка из полости рта в пищевод и полость желудка), а также попаданием пищи или жидкости в носоглотку или верхние дыхательные пути.* Обычно возникает в результате расстройств жевания, повреждения зубочелюстного аппарата, глотательных мышц, сужения просвета пищевода, а также нарушений либо афферентации (от окончаний тройничного, гортанного и языкоглоточного нервов), либо деятельности центра глотания продолговатого мозга (находящегося под контролем среднего мозга и коры больших полушарий), либо эфферентации (по тройничному, языкоглоточному, подъязычному и блуждающему нервам).

Возможно нарушение как произвольного глотания (ротовая фаза с участием соматической нервной системы и мышц языка, его передней, средней и корневой частей), так и непроизвольного глотания (быстрая глоточная и медленная пищеводная фазы с участием парасимпатических, симпатических и метасимпатических структур автономной нервной системы).

Афагия – состояние, характеризующееся невозможностью проглатывания пищи и жидкости. Возникает в результате сильной боли в области рта, органов ротовой полости (при воспалительных процессах в них, при переломах челюстей, патологии нижнечелюстных суставов; при патологии глотки, пищевода; повреждении нейронов центра глотания, афферентных и эфферентных нервных волокон, участвующих в рефлексе глотания; при сильном стрессе, значительных психических расстройствах).

5.4. Патология пищевода

Проявляется чаще функциональными, реже органическими нарушениями его проходимости для пищи и жидкостей как из ротовой полости в желудок, так и обратным забросом химуса и жидкостей из желудка в пищевод, ротовую полость, носовые ходы и даже дыхательные пути.

Различают следующие формы дискинезий и заболеваний пищево-

да: 1) атония и паралич пищевода, 2) недостаточность глоточно-пищеводного сфинктера, 3) недостаточность кардиального сфинктера, 4) эзофагоспазм (спастическая дизкинезия), 5) кардиоспазм (ахалазия кардии), 6) дисфагия (см. выше), 7) эзофагиты, 8) рефлюкс-эзофагит, 9) гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь.

Атония и паралич пищевода обычно возникает в результате нарушения его иннервации как центрального (при черепно-мозговых травмах, кровоизлияниях в мозг, опухолях мозга и др.), так и периферического (при повреждениях нервных сплетений пищевода, ветвей блуждающего нерва) генеза, а также при повреждениях и атонии мышечной оболочки пищевода. Клинически проявляется развитием дисфагии (особенно при употреблении сухой или плохо пережеванной пищи, а также при еде в положении лежа).

При недостаточности (атонии) глоточно-пищеводного сфинктера развивается *дисфагия* (затрудняется проглатывание пищевого комка в пищевод), возникает поперхивание вследствие попадания содержимого пищевода в верхние дыхательные пути.

Недостаточность кардиального сфинктера возникает при оперативных и других повреждениях кардиального сфинктера, при функциональной недостаточности кардии, при аксиальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, при системной склеродермии. Обычно характеризуется возникновением отрыжки, срыгиванием желудочного содержимого, особенно после обильной еды, при наклонах туловища или нахождении последнего в положении лежа.

Гипотонус пищеводных сфинктеров (верхнего, но особенно нижнего) нередко приводит к отрыжке (внезапному непроизвольному выходу проглоченного воздуха или газа, образовавшихся в результате бродильных и гнилостных процессов в полости желудка, а также небольшого количества желудочного содержимого).

Эзофагоспазм (спастическая дискинезия пищевода) характеризуется разной степени спазмом и гипертрофией гладких мышц стенки пищевода. Различают первичный (центральный) эзофагоспазм, сопровождающийся активацией соответствующих кортикальных структур КБП и вторичный (рефлекторный и симптоматический), возникающий, как отмечено ниже, при *эзофагите (воспалении стенки пищевода)*, язвенной болезни, желчекаменной болезни, эпилепсии и др. заболеваниях.

Ахалазия пищевода (а – отсутствие + *chhalasis* – расслабление) – отсутствие способности гладких мышц пищевода расслабляться.

Возникает в результате нарушения функционирования межмышечных нервных сплетений. Сопровождается затруднением распространения перистальтических волн по пищеводу. В этой связи пищевая масса застаивается в пищеводе, что приводит к растяжению его стенок (со всеми вытекающими отсюда последствиями), развитию в нем дисбактериоза, гнилостных и бродильных процессов и возникновению воспалительно-деструктивных изменений слизистой пищевода.

Кардиоспазм (ахалазия кардии, зияние кардии, недостаточность кардии) – нервно-мышечное заболевание пищевода, характеризующееся повышением сократительной способности нижнего пищеводного сфинктера (т.е., потерей его способности рефлекторно расслабляться) во время глотания пищевого комка и жидкостей, что сопровождается затруднением поступления содержимого пищевода в желудок. В генезе развития ахалазии кардии, так же как и ахалазии пищевода, основное место занимают нарушения функционирования межмышечных нервных сплетений, характеризующейся активацией их прессорного действия, обусловленного в том числе дефектом оксида азота и избытком глутамата. Это приводит к разной длительности задержки пищевого содержимого в пищеводе, что также, как и при ахалазии пищевода, сопровождается растяжением и истончением его стенок, развитием выраженного дисбактериоза и усилением гнилостных и бродильных процессов в полости пищевода, приводящих к образованию токсических веществ и соединений, возникновением и усилением воспалительных и деструктивных процессов в стенке пищевода

Эзофагиты – разной этиологии заболевания с острым, подострым и хроническим течением, характеризующиеся воспалением слизистой оболочки пищевода. По степени повреждения слизистой эзофагиты делят на следующие виды: *катаральные* (характеризующиеся гиперемией и отеком слизистой пищевода), *эрозивные* (характеризующиеся поражением только поверхностного слоя слизистой) и *язвенные* (характеризующиеся поражением слизистой с образованием язвенных дефектов различной глубины).

Эзофагиты возникают в результате выраженного раздражения слизистой пищевода химическими и токсическими веществами (кислоты: соляная, уксусная и др., щелочи и др.), в том числе лекарствами разных фармакологических групп (НПВС, тетрациклин, хинидин, сульфат железа и др.), разнообразными микробами (цитомегаловиру-

сы, палочка Коха и др.), особенно, на фоне наличия разных видов иммунодефицитов.

Рефлюкс-эзофагит – воспаление слизистой дистального отдела пищевода, вызванное раздражающим действием на нее желудочного сока (соляной кислоты, пепсина), ферментов дуоденального и поджелудочного соков и даже желчи и приводящее к стойкому расслаблению (раскрытию) кардиального сфинктера. В зависимости от площади и количества участков повреждения слизистой оболочки дистальной части пищевода различают четыре вида рефлюкс-эзофагита (А, В, С, D). Проявляется изжогой, загрудинными болями, *регургитацией* (перемещением содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки в направлении противоположном физиологическому).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее, постепенно прогрессирующее заболевание, обусловленное повреждением пищевода и смежных органов агрессивным желудочным содержимым. Частота развития ГЭРБ в популяции составляет 3-5 % и более. Непосредственной причиной развития ГЭРБ является регулярно повторяющийся гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – рецидивирующие забросы (регургитация) агрессивного желудочного содержимого в пищевод.

В патогенезе развития ГЭРБ важное значение имеют: 1) недостаточность нижнего (кардиального) пищеводного сфинктера, 2) активация антиперистальтической активности желудка и даже двенадцатиперстной кишки. Снижение тонуса и спонтанное расслабление нижнего пищеводного сфинктера связывают с избыточным приемом жирной пищи (особенно жареного свиного и бараньего жира), кофе, шоколада, цитрусовых, газированных напитков, а также с недостаточностью местной активности ГАМК-ергических структур, с повышением активности глутаматных механизмов.

В активизации антиперистальтической активности пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки важное место отводят: 1) повышенной чувствительности рецепторов пищевода к воздействию рефлюксата (желудочного сока, сока дуоденум, желчи, токсическим веществам), 2) возросшему внутрижелудочному и внутрибрюшному давлению, 3) пищевой аллергии, 4) курению, 5) тяжелым физическим и нервно-психическим нагрузкам, 6) глубокому нарушению режима питания, количества и качества пищевых продуктов, 7) приему различных лекарственных средств (седативные, снотворные, холинолитики, теофиллин, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых

каналов и др.).

Клинически ГЭРБ проявляется следующими симптомами: 1) отрыжка воздухом, кислым, горьким (примесь желчи) содержимым (описание дано выше); 2) изжога (ощущение жжения в эпигастрии и за грудиной. Возникает и усиливается после погрешностей в диете (прием жирной, жареной пищи, кофе и др.) и переедания; 3) боли за грудиной, за мечевидным отростком (приступообразные с иррадиацией в сердце, шею, межлопаточные пространства); 4) респираторные нарушения (ларингоспазм, бронхоспазм, ночные приступы бронхальной астмы), возникающие в результате раздражения рецепторов верхней и средней трети пищевода и аспирации желудочного содержимого.

Опухоли, врожденный стеноз, рубцовые стриктуры после химических ожогов, хронический эзофагит приводят к стойкому органическому сужению просвета пищевода, затруднению прохождения пищевой массы по нему, развитию дисфагии, прогрессирующему снижению массы тела и тяжелому психоэмоциональному состоянию организма. Особо негативно протекают злокачественные опухоли пищевода, представленные преимущественно плоскоклеточным раком (около 90 % случаев) и аденокарциномой (около 10 % случаев). Ведущими факторами риска злокачественных опухолей пищевода являются рецидивирующие вирусные инфекции, хронический эзофагит, злоупотребление табаком, наркотическими и токсическими веществами, в том числе алкоголем.

5.5. Нарушения пищеварения в желудке

Проявляются расстройствами депонирующей, секреторной, моторной, эвакуаторной, всасывательной, экскреторной, инкреторной и защитной функций. При нарушении этих функций (особенно секреторной, моторной и эвакуаторной) развиваются различные по степени и длительности расстройства пищеварения в полости желудка. Это обусловлено увеличением образования карбогидраз слюны (активных при рН = 6-8, до момента пропитывания пищевого содержимого желудочным соком) и, главным образом, торможения секреции и активации протеаз желудочного сока, активных при разных рН (химозина – при рН = 7-5, парапепсина – при рН = 5-4, гастриксина – при рН = 3,5-3,2, пепсина – при рН = 2,0-1,5).

5.5.1. Расстройства секреторной функции желудка

Характеризуются количественными и качественными изменениями секреции желудочного сока и его переваривающей способности.

Количественные изменения выражаются в форме гиперсекреции и гипосекреции желудочного сока.

Наибольшее значение в нарушении секреторной функции желудка имеет патология фундальных желез тела и дна желудка (главных клеток, секретирующих пепсиногены; обкладочных клеток, выделяющих соляную кислоту; добавочных клеток, образующих слизь), а также кардиальных желез, клетки которых выделяют преимущественно слизь.

Гиперсекреция желудочного сока обычно сопровождается повышением количества и кислотности сока, а также содержания в нем пепсиногенов, т.е. развитием гиперхилии (*hyperchylia*, от греч. *hyper* – сверх, много, *chylos* – сок), проявляющейся увеличением переваривающей способности желудочного сока.

Причины гиперсекреции желудочного сока следующие: 1) прием избыточного количества, особенно мясной пищи, пищевых специй и приправ; 2) образование большого количества продуктов переваривания белков и соляной кислоты; 3) наличие заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертрофический и/или эрозивный гастрит и др.); 4) использование некоторых лекарственных средств (салицилаты, глюкокортикоиды и др.) и т.д.

Механизмы гиперсекреции желудочного сока:

1. Органические и функциональные изменения центральных и периферических звеньев автономной нервной системы, в том числе в результате рефлексов с внутренних органов, сопровождающихся, во-1-х, активизацией в слизистой желудка следующих гуморальных систем (усиление синтеза и активности ацетилхолина, гистамина, гастрина, энтерогастрина, бомбезина, мотилина, холецистокинина; стимуляция H_2 -гистаминовых и М-холинорецепторов); во-2-х, торможением адренергических структур слизистой оболочки желудка); в-3-х, снижением образования и активности гастрона, энтерогастрона, гастроинтестинального пептида (ГИП), секретина, соматостатина, нейротензина, глюкогоноподобного пептида-14; в-4-х, увеличением количества и активности главных и обкладочных клеток; в-5-х, повыше-

нием содержания Ca^{2+} в крови, приводящем к стимуляции секреции гастрин G-клетками.

2. Усиление и удлинение сложнорефлекторной, как желудочной, так и кишечной фаз секреции желудочного сока, обусловленные гиперактивизацией: 1) пищевого центра (продолговатого мозга, гипоталамуса, коры больших полушарий головного мозга); 2) вкусового и обонятельного анализаторов; 3) механорецепторов и хеморецепторов слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинически гиперсекреция желудочного сока проявляется болями в эпигастральной области, диспептическими расстройствами (изжогой, отрыжкой кислым, чувством давления и распираания в эпигастральной области, тошнотой, рвотой), повышением базальной и максимальной (в ответ на гистамин или пентогастрин) секреции и переваривающей способности желудочного сока, его бактерицидных свойств, перистолы и перистальтики желудка, а также замедлением эвакуации химуса в кишечник, последующими расстройствами пищеварения в нем, а также развитием запоров.

Гипосекреция желудочного сока обычно характеризуется снижением количества и кислотности сока, а также количества пепсиногена в нем (т.е. развитием гипохилии), вплоть до полного его отсутствия – ахилии (achilia, от греч. а – отсутствие, chylos – сок). Это приводит к уменьшению или полному исчезновению переваривающей способности сока.

Причины гипосекреции желудочного сока:

1) снижение аппетита, частичное, неполное или полное голодание; 2) неполноценное количественное и качественное питание (дефицит полноценных белков, незаменимых аминокислот, витаминов (С, Е, группы В), макро- и микроэлементов, воды; 3) прием недостаточного количества (дефицит полноценных белков) фруктов и овощей; 4) прием избыточного количества жирной пищи (как животного, так и растительного происхождения); 5) наличие гипо- и атрофических процессов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (хронический гипо- и атрофический гастрит, дуоденит, замещение железистой ткани на соединительную и опухолевую); 6) энтеральное использование в течение длительного срока токсических соединений и веществ, а также лекарств в токсических дозах; 7) хронические инфекционно-токсические заболевания и процессы.

Механизмы гипосекреции желудочного сока: 1) хронические как органические, так и функциональные изменения центральных и пе-

риферических звеньев автономной нервной системы (сопровождающиеся активизацией адренергических и торможением холинергических и гистаминергических структур слизистой оболочки желудка); 2) активация в слизистой желудка следующих гуморальных систем (повышение продукции и активности гастрина, энтерогастрона, ГИП, секретина, соматостатина, нейротензина, глюкагоноподобного пептида-1); 3) торможение образования и активности ацетилхолина, гистамина, гастрина, энтерогастрина, бомбезина, мотилина, угнетение H_2 -гистаминовых и М-холинорецепторов; 4) снижение количества и активности главных и обкладочных клеток; 5) снижение тонуса блуждающего нерва и активности симпатической иннервации желудка; б) угнетение сложно-рефлекторной, как желудочной, так и кишечной фаз секреции желудочного сока, обусловленное торможением деятельности различных отделов пищевого центра, большинства анализаторов (прежде всего, вкусового и обонятельного) и, особенно, механорецепторов и хеморецепторов слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, а также недостаточностью аденогипофиза, коры надпочечников, щитовидной железы.

Клинически гипосекреция желудочного сока проявляется разнообразными видами диспепсий (dyspepsia, от греч. dys – расстройство, persis – пищеварение), в виде отрыжки воздухом, тухлым, снижения перистальтики и переваривающей способности желудка, усиления в нем процессов брожения и гниения, развития дисбактериоза, повышения содержания в желудочном соке органических кислот (молочной и др.), длительного открытия пилорического сфинктера, обеспечивающего возможность ускорения эвакуации химуса в кишечник, развития диареи (чаще) и запоров (реже).

5.5.2. Основные нозологические заболевания желудка

К ним относят острый и хронический гастрит, гастродуоденит, язвенную болезнь желудка (самостоятельно или в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки), опухоли желудка (полипы, полипоз, рак).

Хронический гастрит считается наиболее частым заболеванием среди болезней органов пищеварения. Развивается примерно у 50 % трудоспособного населения. Характеризуется частым развитием полипов, признанных предраковым состоянием организма. Заболевание отличается прогрессирующими расстройствами трофики, диффе-

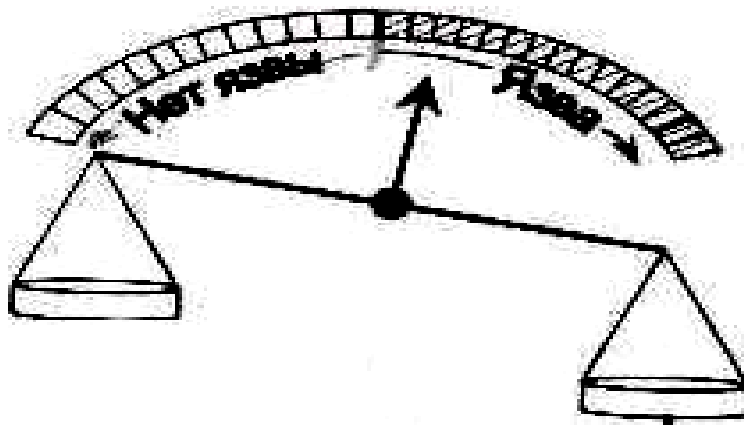
ренцировки и регенерации железистых клеток, а также усилением пролиферации соединительной ткани и развитием хронического воспаления слизистой оболочки желудка. Выделяют следующие основные клинические формы заболевания: тип А, тип В, тип АВ (сочетание А и В), тип С (часто развивается у больных, перенесших резекцию желудка после его повреждения сильными химическими агентами) и редко встречающиеся особые формы гастрита: лимфоцитарный (хронический эрозивный), реактивный (желчный).

В основе развития *гастрита типа А* лежат аутоиммунные механизмы, приводящие к образованию специфических антител к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка (особенно его дна и тела), развитию витамин В₁₂-дефицитной анемии, первичной атрофии слизистой оболочки желудка и слабому развитию воспалительных реакций.

Гастрит типа В развивается под влиянием микроорганизма *Helicobacter pylori*, попадающего извне, живущего и функционирующего под слоем слизи слизистой оболочки желудка. В связи с этим он устойчив к агрессивной кислой среде желудочного сока, способен вызывать выраженные воспалительные процессы, приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, уменьшению продолжительности жизни железистых клеток слизистой оболочки. При данном типе гастрита часто возникают эрозии, малигнизация и развивается вторичная атрофия слизистой оболочки желудка, особенно в антральной области.

Язвенная болезнь желудка – частая форма патологии пищеварительной системы. В экономически развитых странах развивается в 7-10 % случаев. *Представляет полиэтиологическое хроническое рецидивирующее, циклически протекающее, склонное к прогрессированию заболевание, характеризующееся сложным патогенезом и развитием разной степени дефектности слизистой оболочки желудка, вплоть до деструкции всех ее слоев и перфорации в брюшную полость. Сопровождается скрытым или явным кровотечением. Часто (до 90 % случаев) сочетается с хроническим гастритом, а также с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, вызванных преимущественно Helicobacter pylori.*

Язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки страдает около 1,5 % населения в возрасте в возрасте преимущественно (70-80 %) до 40 лет. Заболевание выявляется, главным образом, у мужчин (4/5 больных) и значительно меньше (1/5 больных) у женщин.



ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ

Резистентность гастродуоденальной системы определяется наличием:

- защитного слизистого барьера;
- активной регенерации поверхностного эпителия;
- секреции бикарбонатов;
- оптимального кровоснабжения;
- оптимальной трофики;
- антродуоденального кислотного тормоза;
- противоязвочерогенных алиментарных факторов;
- локального синтеза защитных проста-гландинов, эндорфинов и энкефалинов и т.д.;
- оптимальной нервной, эндокринной, иммунной и генетической регуляции.

АГРЕССИВНЫЕ ФАКТОРЫ

1. Гиперпродукция соляной кислоты и пепсина не только днем, но и ночью:

- гиперплазия фундальной слизистой, гл.обр. гиперплазия обкладочных и главных клеток;
- повышение тонуса вагуса;
- вегетативный дисбаланс;
- гиперпродукция гастрина, энтерогастрина, гистамина, ацетилхолина и др.;
- гипопродукция секретина, гастролина, энтерогастролина, ВИП;
- повышение чувствительности желудочных желез к нервным и гуморальным стимулам.

2. Хеликобактерная инфекция.

3. Проульцерогенные алиментарные факторы (горячая, холодная, острая, грубая пища).

4. Травматизация гастродуоденальной слизистой механическими, токсическими, биологическими патогенными факторами (в т.ч. лизолецином, желчными кислотами)

5. Дуоденогастральный рефлюкс, гастродуоденальная дисмоторика.

6. Обратная диффузия H^+ .

7. Аутоиммунная агрессия.

8. Нарушение нервной, эндокринной, иммунной и генетической регуляции.

Рис. 23. Соотношение агрессивных и защитных факторов в развитии язвенной болезни желудка (цит. по: Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И., 1995, с изменениями)

В основе патогенеза язвообразования как желудка, так и двенадцатиперстной кишки лежит нарушение равновесия между защитными и повреждающими (агрессивными) факторами. Соотношение этих факторов проиллюстрировано на схеме, именуемой «весы Шея», которая в модифицированном нами виде представлена на рис. 23.

Важное место в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки занимают следующие факторы риска: 1) наследственная предрасположенность (избыток пепсиногенов, наследуемый по аутосомно-доминантному типу: лица 0(I) группы крови, дефицит антигенов системы АВН, наличие HLA-антигенов, мужской пол и др.); 2) вредные привычки (излишнее потребление кофе, курение табака); 3) прием различных лекарственных средств (глюкокортикоидов, НПВС, особенно аспирин, и др.), обладающих ульцерогенным действием; 4) психоэмоциональные травмы, психическая дезадаптация; 5) длительный спазм мышц желудка и двенадцатиперстной кишки; 6) тяжелые, особенно хронические заболевания; 7) физическое перенапряжение; 8) острый и, что особенно, хронический стресс; 9) гипергемокоагуляция; 10) длительные нарушения сна; 11) расстройства общего и, что особенно, местного иммунитета.

Клиническая картина язвенной болезни, как желудка, так и двенадцатиперстной кишки представлена, главным образом, болевым и диспептическим синдромами. В частности, отмечается острая боль под ложечкой и в левом подреберье, которая обычно возникает после еды. Больного часто беспокоят отрыжка (обычно кислым), тошнота и рвота. На рентгенограмме выявляется ниша в слизистой, деформация стенки в виде стеноза, как желудка, так и луковицы двенадцатиперстной кишки. Кровотечения сопровождаются развитием черного стула и рвотой пищевого содержимого в виде «кофейной гущи». При прободении язвы характерны: «кинжальная боль» развитие перитонита, сосудистого коллапса и т.д. *Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки включает комплекс мероприятий и средств, направленных на ослабление действия на слизистые желудка и двенадцатиперстной кишки повреждающих (агрессивных) факторов и усиление влияния защитных факторов.* В частности, больным язвенной болезнью рекомендованы постельный режим, тепло, лечебное питание, строгое соблюдение режима приема пищи (акта еды), и исключение или резкое ослабление нервно-психических и физических нагрузок, состояния стресса (особенно дистресса), эмоций, расстройств вегетативной нервной системы (снижение активности пара-

симпатического отдела ВНС), а также использование лекарственных и нелекарственных средств, улучшающих трофику, местное кровообращение слизистой (особенно гастродуоденального отдела) пищеварительного тракта, назначение поливитаминов, аминокислот и средств, повышающих секрецию слизи и продукцию минералкортикоидов, эстрогенов и др.

Опухоли желудка, согласно классификации 2000 г., делят на *эпителиальные*, часто встречаемые (аденому или аденоматозный полип, карциному или рак), и *не эпителиальные*, редко встречаемые в клинической практике. Опухоль преимущественно располагается в антральном отделе желудка, с возрастом (особенно после 70 лет) частота нарастает, у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. У мужчин РФ среди других злокачественных опухолей рак желудка занимает третье место (после рака легкого и толстой кишки), у женщин – пятое место. Риск развития рака желудка увеличивается при длительном употреблении копченостей, мясных и рыбных консервов, маринованных овощей, избытка соли, перца и недостатка свежих овощей и фруктов, при хроническом атрофическом гастрите, хеликобактериальной инфекции и др. В патогенезе формирования рака желудка важное значение отводят мутагенному эффекту различных консервантов, коканцерогенов, повреждению ДНК, дисплазии и метаплазии железистого эпителия, оксидантному стрессу, угнетению антимуtagenной и антиоксидантной защиты и др.

5.5.3. Расстройства двигательной активности желудка

Характеризуются изменениями перистальтики (гипер- и гипокинез, антиперистальтика), мышечного тонуса (гипер- и гипотония, проявляющиеся усилением или ослаблением перистолы), нарушениями (ускорением или торможением) эвакуации химуса из желудка в тонкую кишку, а также возникновением пилороспазма, изжоги, рвоты, отрыжки, тошноты, изжоги.

Гипертонус гладких мышц желудка возникает при активизации ваготонии или угнетении симпатикотонии, при развитии патологических висцеро-висцеральных (в том числе энтерогастральных) рефлексов, язвенной болезни и гастритах, сопровождающихся гиперацидным состоянием. Характеризуется болями в эпигастральной области, активизацией перистальтики желудка, отрыжкой кислым, рвотой и замедлением эвакуации химуса в тонкую кишку.

Гипотонус желудка развивается при активизации симпатикотонии или угнетении ваготонии, интенсивных стрессах, болях, травмах, инфекциях, неврозах, гипоацидных состояниях, приеме жирной, особенно жареной, пищи. Характеризуется диспептическими расстройствами (тяжестью и чувством распираания в подложечной области, тошнотой), обусловленными усилением гнилостных и бродильных процессов в полости желудка и ослаблением эвакуации химуса из него.

Гиперкинез (повышение перистальтики) желудка вызывается грубой, обильной, богатой клетчаткой и белками пищей, алкоголем, активацией центральных и периферических звеньев парасимпатической нервной системы, холинергических, гистаминергических и торможением адренергических структур мышечной стенки желудка, усилением образования и действия мотилина, бомбезина и снижением активности ГИП, ВИП, секретина и других интестинальных пептидов. Нередко выявляют при язвенной болезни и гастритах, сопровождающихся гиперацидным состоянием.

Гипокинез (понижение перистальтики) желудка вызывается длительным приемом нежной, бедной клетчаткой, белками, витаминами и богатой жирами и углеводами пищи, обильным питьем, в том числе до и во время еды, активизацией центральных и периферических звеньев симпатической нервной системы и торможением холинергических и гистаминергических структур мышечной стенки желудка, усилением синтеза и действия ГИП, ВИП, секретина и снижением образования мотилина и бомбезина. Выявляют при атрофических гастритах и язвенной болезни на фоне снижения кислотности желудочного сока.

Гипертонус и гиперкинез желудка нередко сопровождаются развитием следующих расстройств:

– *пилороспазм* (резкое сокращение привратникового сфинктера, приводящее к торможению эвакуации химуса в тонкую кишку);

– *рвота* (рефлекторная активизация антиперистальтических сокращений мышц желудка, сопровождающаяся открытием пищеводных сфинктеров и закрытием привратникового сфинктера, что способствует выбрасыванию содержимого желудка через ротовое отверстие наружу);

– *тошнота* (тягостное субъективное ощущение приближения рвоты, сопровождающееся дискомфортом в эпигастрии, чувством давления в надчревной области и разнообразными вегетативными проявлениями (чувство дурноты, гиперсаливация, тахикардия, тахип-

ноз, некоторое снижение АД, общая слабость, повышенная потливость, головокружение);

– *изжога* (ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, иногда распространяющееся до глотки, что обусловлено забрасыванием кислого желудочного содержимого в пищевод и даже глотку).

– *боль в животе* (в области проекции желудка), бывает трех типов: 1) *висцеральная боль* (возникающая при раздражении ноцицепторов вследствие сильного спазма или растяжения гладких мышц желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки); 2) *париетальная или соматическая боль* (возникающая в результате возбуждения ноцицепторов пристеночной брюшины, обусловленного либо септическим, либо асептическим воспалением, вызванном микробами или механическими, химическими и токсическими повреждающими факторами); 3) *иррадирующая боль* (возникающая при заболеваниях других органов – миокарда, перикарда, плевры, позвоночника, и иррадирующая в область живота).

5.6. Нарушения пищеварения в тонкой кишке

Нарушения пищеварения в тонкой кишке (длина которой в норме колеблется от двух до четырех метров) проявляются расстройствами секреторной, моторной, инкреторной, всасывательной, экскреторной, эвакуаторной и защитной ее функций. При нарушении секреторной и моторной функций развиваются разнообразные расстройства внутриполостного, премембранного, мембранного и внутриклеточного гидролиза пищевых веществ с участием эндо- и экзогидролаз, особенно в условиях нарушенного рН не только в кишечной полости, но и в гликокаликсе мембран микроворсинок, а также внутри клеток слизистой оболочки различных отделов тонкой кишки.

5.6.1. Расстройства секреторной функции тонкой кишки

Нарушения полостного пищеварения

Обусловлены повреждением секреторных клеток, расстройством образования в них, выделения ими и активизации в полости кишок ферментов (главным образом, ферментов поджелудочной железы, а также ферментов тонкой кишки) и изменением количества желчных кислот (желчи).

Дефицит количества поджелудочного сока может возникать при повреждении поджелудочной железы и ее протоков микроорганизмами, токсическими веществами, алкоголем, лекарствами, при развитии желчнокаменной болезни, дуоденита, панкреатита, опухолей, переедании животных жиров, нарушении общего и местного кровообращения, дыхания, энергетического и пластического обменов, аутоиммунных процессов.

Снижение активности трипсина может происходить вследствие дефицита энтерокиназы и ионов кальция, а химотрипсина и эластазы – вследствие дефицита трипсина. Это приводит к увеличению содержания в кишечном химусе белков и полипептидов, уменьшению олигопептидов, особенно аминокислот. При нарушении панкреатической секреции может существенно снижаться и гидролиз нуклеиновых кислот пищи из-за недостаточности образования нуклеаз.

Угнетение образования активной липазы может возникать в результате закисления кишечного содержимого и дефицита желчи (желчных кислот). Это сопровождается увеличением содержания в кишечном химусе триглицеридов и жиров, уменьшением количества глицерина и жирных кислот.

Снижение образования различных активных гликозидаз (α -, γ -амилазы, мальтазы, сахаразы, лактазы) нередко происходит из-за снижения рН содержимого кишок (особенно, кислым желудочным химусом) и содержания в нем ионов хлора. В итоге в полости кишок накапливаются полисахариды, декстрины и неактивные гликозидазы, приводящие к уменьшению образования ди- и моносахаридов.

В развитии нарушений секреции поджелудочного сока (его количества и качества) важное место занимают расстройства нервных механизмов ее регуляции. При этом могут быть нарушены сложнорефлекторная, желудочная и кишечная фазы безусловно- и условнорефлекторной нервной регуляции секреторной активности поджелудочной железы с участием хемо-, механо- и проприорецепторов слизистых оболочек ротовой полости, желудка и тонкой кишки. Возможно нарушение соответствующих центров коры больших полушарий, гипоталамуса, продолговатого мозга и спинного мозга, а также эфферентных парасимпатических (холинергических), симпатических (адренергических) и метасимпатических (холин-, адрен-, серотонин-, пуринергических) нервных структур. При ваготонии и снижении симпатических влияний секреция поджелудочного сока повышается, а при уменьшении активности блуждающего нерва и симпатикотонии

– понижается. Интенсивный и длительный стресс, болевой синдром, физическое переутомление, токсикоинфекция также сопровождаются угнетением секреции сока.

Особое значение в нарушениях секреции поджелудочного сока имеют сдвиги в деятельности сложно организованной кишечной гормональной системы (гастроэнтеропанкреатической APUD-системы). При увеличении образования и действия холецистокинина (панкреозимина), бомбезина, гастрина, субстанции P, энкефалина и снижении синтеза и активности панкреатического полипептида, соматостатина, глюкагона, нейротензина и кальцитонина отмечают усиление образования сока, богатого ферментами. При повышении выделения и действия секретина и VIP значительно возрастает количество сока, бедного ферментами. При увеличении содержания в крови внемедиаторного ацетилхолина и / или уменьшении количества адреналина и норадреналина образование сока поджелудочной железы повышается, а при обратных изменениях – снижается.

*В развитии нарушений полостного пищеварения, помимо недостаточности панкреатического сока, большое значение имеет уменьшение или отсутствие поступления желчи в полость двенадцатиперстной кишки (гипохолия или ахолия, от греч. *huro* – понижение, *a* – отсутствие, *chole* – желчь). Причиной этого могут быть нарушения питания, повреждения гепатоцитов, снижение проходимости и моторики желчевыводящих путей (вследствие их воспаления, сдавления извне, закупорки изнутри, повреждения мышечных структур их стенок или расстройства нервно-гуморальных механизмов регуляции).*

Наиболее часто *угнетение холереза и холекинеза* (от греч. *chole* – желчь, *eresso* – приводить в движение, образовывать, *kinesis* – движение), т.е. *желчеобразования и желчевыведения*, возникают в результате пищевого голодания, недостаточности соляной кислоты, торможения влияний блуждающего нерва и холинергических структур или активизации симпатических волокон и адренергических структур печени, желчного пузыря и желчевыводящих протоков. Снижение желчевыделения происходит и при дефиците интестинальных пептидов: холецистокинина, секретина, бомбезина, VIP, глюкагона.

При недостатке желчи в просвете тонкой кишки преимущественно страдает переваривание жиров. Это происходит из-за дефицита желчных кислот, снижающих: 1) эмульгирование жиров;

2) активизацию панкреатической и кишечной липаз; 3) образование водорастворимых комплексов с жирными кислотами; 4) всасывание последних, а также витаминов А, D, Е, К; 5) возбудимость рецепторов слизистой и гладких мышц стенки; 6) перистальтику кишечника.

*Наибольшие расстройства полостного переваривания жиров в кишечнике происходят при сочетании дефицита желчи и панкреатического сока. Это всегда сопровождается развитием стеатореи (от греч. *steatos* – жир, *rhoia* – истечение), т. е., повышением содержания в полужидком (жидком), зловонном, обесцвеченном кале большого количества нейтрального жира и жирных кислот.*

Нарушения мембранного пищеварения

Нарушения мембранного пищеварения бывают следующими: 1) повреждение щеточной (исчерченной) каймы кишечных ворсинок (столбчатых клеток микроворсинок, их мембран, а также гликокаликса и слизистых наложений) или самих ворсинок (их структуры, иннервации, кровообращения и лимфообращения) тонкой кишки, преимущественно ее проксимальных отделов; 2) расстройство образования, выделения, абсорбции на поверхности мембран и обратного всасывания через них кишечных, а также панкреатических гидролитических ферментов; 3) нарушение моторной активности микроворсинок, ворсинок и стенок тонкой кишки, что затрудняет проникновение питательных субстратов в область щеточной каймы ворсинок.

При снижении количества и активности гидролитических ферментов слизистых наложений и гликокаликса энтероцитов нарушается премембранное расщепление питательных веществ (преимущественно до димеров). При уменьшении количества и активности ферментов, фиксированных на апикальной поверхности мембран, страдает мембранное расщепление димеров до мономеров.

При патологии премембранного и особенно мембранного пищеварения (эффективность которых значительно выше эффективности полостного пищеварения) происходят такие изменения: 1) нарушается сопряжение процесса ферментативного расщепления питательных веществ до димеров и мономеров и процесса всасывания последних через энтероциты в кровь и лимфу; 2) резко снижается скорость и интенсивность расщепления питательных веществ из-за повреждений ферментно-транспортных комплексов (наряду с нарушениями транспорта мономеров пищи отмечают угнетение транспорта гидролитических ферментов в клетку); 3) повышается проницаемость различных структур щеточной каймы кишечных ворсинок для

разных микроорганизмов, полипептидов и белков, оказывающих выраженное токсико-аллергическое действие на организм.

Причинами угнетения мембранного пищеварения в тонкой кишке (чаще приобретенного происхождения) являются: 1) острые и особенно хронические дуодениты и энтериты; 2) интоксикации (химические, в том числе лекарственные, биологические, в том числе вирусные, бактериальные, паразитарные, а также продуктами гниения и брожения); 3) ионизирующая радиация; 4) частичное (особенно за счет дефицита незаменимых аминокислот), неполное и полное голодание; 5) опухоли (доброкачественные и, особенно, злокачественные), соединительно-тканые разрастания, дистрофические процессы; 6) недостаточность ведущих исполнительных систем: кровообращения, дыхания, выделения, детоксикации; 7) недостаточность ведущих регуляторных систем: с участием парасимпатического и симпатического отделов автономной нервной системы, гормонов гипофиза и надпочечников, энтериневой системы (главным образом, вилликина – полипептида, обеспечивающего синхронизацию сокращения микроворсинок, способствующую лучшему мембранному пищеварению и всасыванию в сосуды слизистой оболочки кишки мономеров, а также тканевых гормонов, особенно серотонина и гистамина.

*При недостаточности пищеварительных (кишечных и панкреатических) ферментов и желчи развивается синдром недостаточности пищеварения в тонкой кишке, или **мальдигестия**.*

*При недостаточности ферментно-транспортных комплексов в слизистой оболочке тонкой кишки возникает синдром недостаточности всасывания питательных веществ, или синдром **мальабсорбции**.*

*Эти синдромы, особенно в сочетании друг с другом, приводят к развитию синдрома недостаточности усвоения клетками органов пищеварения и других органов организма разнообразных питательных веществ, или **мальассимиляции**, а также к развитию стойкой диареи, прогрессирующего похудения и истощения организма (несмотря на продолжающийся прием полноценной пищи).*

Следует назвать еще один негативный и довольно часто встречающийся (в 14-22 % случаев среди взрослого населения) синдром – *синдром раздраженного кишечника (СРК).*

Данным синдромом женщины страдают в 2-3 раза чаще, чем мужчины. Для СРК характерны функциональные нарушения кишечника (как тонкого, так и, особенно, толстого), без выраженных

структурных нарушений внутренних органов.

Больные СРК, как правило, страдают абдоминальным дискомфортом: болью в животе, уменьшающейся после дефекации, нарушениями моторики кишечника (чаще развитием диареи, реже – запором), изменением частоты, формы и консистенции стула, бродильной диспепсией (метеоризмом), дисбактериозом, расстройства секрети и повышенной чувствительности рецепторов кишок к медиаторам и различным ФАВ.

Факторами риска развития СРК являются: 1) психоэмоциональные расстройства (наличие депрессии, повышенной тревожности, фобий и др.); 2) висцеральная гиперчувствительность (даже незначительное растяжение стенки кишки химусом или даже возникновение перистальтической волны могут сопровождаться формированием болевого ощущения в животе); 3) острые кишечные инфекции; 4) дисбактериоз, как в тонкой, так и в толстой кишках и т.д.

5.6.2. Расстройства моторной функции тонкой кишки

Проявляются нарушениями перемешивания, растирания и продвижения химуса, внутрикишечного давления, фильтрации растворов, гидролиза и всасывания питательных веществ.

Они возникают вследствие расстройства следующих видов мышечных сокращений:

1) ритмической сегментации (регулярных и/или нерегулярных сокращений циркулярных мышц, приводящих к перетяжкам с образованием сегментов, заполненных химусом); 2) маятникообразных (сокращений продольных мышц с участием циркуляторных); 3) перистальтической волны (сокращений циркулярного слоя мышц выше химуса и продольного слоя мышц ниже химуса, обеспечивающих перехваты и расширения стенок тонкой кишки); 4) антиперистальтической волны (сокращений гладких мышц, обеспечивающих движение химуса в обратном направлении); 5) тонических сокращений (обеспечивающих сужение кишки на значительном ее отрезке).

Расстройства взаимосвязанных и координированных сокращений различных отделов тонкой кишки зависят от следующих нарушений:

- психоэмоционального состояния организма с участием коры больших полушарий, лимбических структур и ядер гипоталамуса (боль, страх, испуг, ожидание опасности) *тормозят моторику*; раздражение ядер переднего и среднего гипоталамуса *повышает*, а зад-

него – *тормозит моторику тонкой кишки*, особенно ее проксимального отдела);

- нервных центров, афферентных и эфферентных влияний с участием блуждающего и чревного нервов (при возбуждении парасимпатических структур *моторика тонкой кишки усиливается*, а симпатических – *тормозится*);

- пейсмейкеров двенадцатиперстной кишки (на уровне впадения желчевыводящего и панкреатического протоков) и подвздошной кишки (при их активизации – *повышается*, а при их повреждении – *снижается моторная деятельность* проксимального и дистального отделов *тонкой кишки*);

- метасимпатических структур (с участием ауэрбахова и майснерова интрамуральных нервных сплетений, функционирующих при помощи пейсмейкеров и разных медиаторов как самостоятельно, так и под влиянием связанных с ними экстрамуральных парасимпатических и симпатических нервных структур);

- энтериневой гуморальной системы, действующей как прямо на миоциты кишки, так и на нейроны и рецепторы интрамуральной нервной системы (при повышении синтеза и активности гистамина, гастрина, серотонина, ацетилхолина, мотилина, субстанции P, холецистокинина, простагландинов, брадикинина *моторика усиливается*, а при активизации секретина, VIP, ГИП, адреналина, норадреналина, глюкагона *моторика тормозится*).

5.6.3. Расстройства всасывательной функции тонкой кишки

Проявляются нарушениями всасывания воды, ионов натрия, калия, хлора, гидрокарбоната и других минеральных веществ и их солей, а также аминокислот, моно- и дисахаридов, моноглицеридов, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, различных витаминов и ФАВ.

Причинами нарушения всасывательной функции тонкой кишки являются: нарушения механизмов как пассивного, так и активного транспорта веществ из-за расстройств их осмотических, концентрационных и электрохимических градиентов, гидратированности, рН, трофики и энергетике вне- и внутриклеточных пространств слизистой оболочки различных отделов тонкой кишки, а также их нервной (парасимпатической, симпатической и метасимпатической), гормо-

нальной и гуморальной регуляции транс- и межклеточного транспорта различных веществ с участием макроэргов и процессов пиноцитоза и фагоцитоза. Например, всасывание глюкозы через слизистую оболочку тонкой кишки снижается из-за нарушений транспорта осмотически активных веществ (сахаров, аминокислот, ионов натрия). Это происходит при развитии выраженного ацидоза, угнетения аэробного и анаэробного энергетических процессов, белковом голодании, после ваготомии, при увеличении синтеза и действия серотонина, гастрина, секретина, холецистокинина, VIP, бомбезина и других ФАВ. Например, всасывание глюкозы через кишечные эпителиоциты в кровь уменьшается при нарушении механизмов активного транспорта и облегченной диффузии. Это обнаруживают при дефиците переносчика натрия и макроэргов в энтероцитах, повреждении структур ЦНС, угнетении парасимпатической и активизации симпатической нервной системы, снижении образования и действия кортикостероидов, тиреоидных гормонов, серотонина, ацетилхолина и увеличении образования и действия соматостатина, гистамина и т.д.

5.6.4. Основные нозологические заболевания тонкой кишки

Муковисцидоз – тяжелое наследственное заболевание, формирующееся по аутосомно-рецессивному типу наследования и характеризующееся поражением экзокринных желез не только пищеварительного, но и дыхательного и мочевыделительного трактов.

Заболевание проявляется повышением вязкости секретов (формированием вязкой густой слизи в протоках пищеварительных желез (слюнные железы, поджелудочная железа, печень), а также в просвете воздухоносного и даже мочевыделительного трактов.

В патогенезе муковисцидоза важное место отводят дефекту гена, кодирующего хлорный канал данных эпителиальных структур, что приводит к угнетению секреции иона хлора, сопровождающемуся усилением реабсорбции ионов натрия и воды внутрь эпителиоцитов. Итогом является сгущение слизи и закупорка протоков пищеварительных и других экзокринных желез. В результате обтурации слизью мелких протоков поджелудочной железы происходит атрофия ацинусов последней, которые замещаются фиброзной тканью. Показано, что у 85-90 % детей с муковисцидозом развивается недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, проявляющаяся развитием панкреатогенного синдрома мальабсорбции.

Кроме клеточной формы существуют и другие клинические формы муковисцидоза: легочная, смешанная (легочно-кишечная), меконониевый илеус, пневмонии, затяжные бронхиты, бронхоэктазы, пневмосклерозы, эмфиземы.

Панкреатит (от греч. *pancreas* – поджелудочная железа, *itis* – суффикс, означающий воспаление) – *полиэтиологическое приобретенное (иногда наследуемое) воспалительно-деструктивное заболевание паренхимы поджелудочной железы, обычно начинающееся с развития в ней аутокаталитических процессов с постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием недостаточности экзокринных, а также эндокринных функций железы.*

Панкреатит представляет либо как самостоятельное заболевание, либо развивается в сочетании с гастритом, дуоденитом или язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Панкреатитом чаще (около двух третей больных) страдают женщины в возрасте 30-70 лет.

Различают следующие виды панкреатита: 1) острый и хронический; 2) не прогрессирующий и прогрессирующий; 3) паренхиматозный, кальцифицирующий и обструктивный (за счет образования микро- и макролитиазов); 4) головчатый, хвостовой и тотальный; 5) легкой, средней и тяжелой степени тяжести.

Заболевание проявляется сильными болями в эпигастральной области (над пупком), левом подреберье (левее пупка), нередко опоясывающего характера, резким падением АД и даже потерей сознания. Часто сопровождается горечью или сухостью во рту, тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, образование обильного, жидкого, жирного, блестящего, плохо смываемого кала, стойким вздутием живота (метеоризмом), запором, кишечной непроходимостью, эндогенной интоксикацией, резким увеличением в крови активности амилазы, липазы, трипсина, в моче – амилазы.

В развитии прогрессирующего панкреатита выделяют три фазы, последняя завершается смертью.

Острый панкреатит (ОП) – *обычно обратимое острое воспалительно-деструктивное повреждение поджелудочной железы с активацией ферментов внутри самой железы и развитием ферментативной токсемии.*

Причинами его развития являются наличие холангита, холецистита, желчекаменной болезни, опухолей желчевыводящего протока, а также прием больших количеств, особенно суррогатного, алкоголя

и жирных жареных продуктов (г.о. мясных), различные лекарственные отравления.

В патогенезе ОП ведущее значение принадлежит активации гидролитических ферментов в самой железе, приводящих к самоперевариванию последней. Превращение неактивного трипсиногена в активный трипсин приводит к активации таких проферментов (зимогенов) как фосфолипазы, карбоксипептидазы, эластазы. Это обычно наблюдается при обструкции протока поджелудочной железы, прямом повреждении ее железистых клеток, вызываемом разными повреждающими факторами (механическими, термическими, химическими, токсическими), в том числе ишемизацией, бактериями, вирусами, лекарствами.

Лечение ОП должно быть срочным, комплексным и эффективным. Для этого используются ингибиторы протеаз и катаболических процессов, средства детоксикации, анальгетики, спазмолитики, холинолитики, противомикробные препараты, средства, которые устраняют расстройства водно-электролитного обмена, строгая диетотерапия, проводимые в первые несколько суток заболевания на фоне лечебного голодания и приема щелочных минеральных вод, а в последующие сроки парентеральное и пероральное назначение питательных веществ, глюкозосолевых растворов и поливитаминов, проведение плазмофереза и гемосорбции.

Хронический панкреатит (ХП) – *обычно необратимое длительно текущее пролиферативное воспаление поджелудочной железы, характеризующееся фиброзированием экзокринных ее структур с постепенно прогрессирующей гипертрофией паренхимы и замещением ее соединительнотканью структурами.*

В этиологии заболевания ведущее значение имеют: перенесенный острый панкреатит, длительное злоупотребление алкогольными напитками, а также хроническая обструкция выводных протоков поджелудочной железы (вызываемая конкрементами, опухолями, паразитами), наличие наследственного дефекта гена, кодирующего ингибитор трипсина, системные заболевания (муковисцидоз, саркоидоз, системная красная волчанка).

В патогенезе ХП большую роль играют следующие патогенетические факторы: 1) прямое токсическое действие метаболитов алкоголя на клетки ацинусов (панкреациты), 2) увеличение образования прооксидантов и оксидантов, приводящих к повреждению мембран железистых клеток и слиянию гранул проферментов с лизосомами,

3) гипо- и атрофия ацинусов, обусловленная повышенным давлением в протоках поджелудочной железы, 4) болевой синдром, 5) развитие экзокринной недостаточности поджелудочной железы, 6) панкреатогенная мальабсорбция, 7) развитие эндокринной недостаточности, сопровождающейся развитием сахарного диабета, 8) хронические инфекции.

Итогом ХП является формирование склероза, некробиотических и некротических очагов в тканях поджелудочной железы.

Основным клиническим симптомом ХП является интенсивная боль над пупком и левее пупка.

По течению ХП может быть рецидивирующим (с постоянными болями) и латентным. В развитии ХП выделяют периоды обострения, субремиссии и ремиссии. По степени тяжести ХП бывает легким, средней тяжести, тяжелым и крайне тяжелым.

Лечение ХП определяется основным механизмом формирования заболевания (обструктивным, воспалительным, дисметаболическим, иммунопатологическим), особенностями течения, периодом и степенью тяжести заболевания.

Терапию обострения ХП проводят аналогично лечению ОП.

Дуоденит (от лат. duodecim – двенадцать, анат. duodenum – двенадцатиперстная кишка) – *полиэтиологическое заболевание, сопровождающееся воспалением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.* Заболевание может быть вызвано различными микроорганизмами, особенно вирусами, а также паразитами, оказывающими токсико-аллергическое воздействие. Дуоденит может быть поверхностным, резко выраженным, эрозивным и атрофическим. Характеризуется сильными, чаще приступообразными болями, которые локализуются в эпигастральной области, возникают натощак и ослабевают после приема пищи. Повреждение двенадцатиперстной кишки приводит к тяжелым нарушениям пищеварения не только в кишечнике, но и в желудке. Полное ее удаление ведет к гибели организма.

Энтерит (от греч. entera – кишка, кишечник) – *полиэтиологическое воспалительное заболевание слизистой оболочки различных отделов тонкой кишки, приводящее к расстройствам ее трофики, пищеварительной, всасывательной, моторной и барьерной функций.*

Наиболее частыми причинами развития энтерита становятся бактерии, вирусы, паразиты, химические вещества, лекарственные средства (НПВС, антибиотики), радиоизлучение, наследственно-конституциональные дефекты нервно-гуморальной регуляции, а так-

же ферментопатии.

Характеризуется развитием хронической диареи, стеатореи, креатореи и амилореи (т.е., соответственно – поносом, жирным калом, наличием в нем мышечных волокон и внеклеточных зерен крахмала). Сопровождается снижением массы тела, наличием крови в кале, развитием лихорадки, гиповитаминозами, трофических нарушений кожи, языка и других органов, пальпаторно определяется уплотнение кишки.

Отдельной клинической формой энтерита является *болезнь Крона* – системное аутоиммунное воспалительное заболевание с преимущественным гранулематозным поражением ограниченных участков всех слоев стенки подвздошной кишки (син. илеит гранулематозный, регионарный, терминальный).

Дисбактериоз (от греч. dys – отклонение от нормы, bakterion – палочка, одноклеточный организм и osis – суффикс, означающий болезнь) – нарушение количества и состава нормальной полостной и преембранной микрофлоры пищеварительного тракта организма, сопровождающееся увеличением и доминированием не свойственных ему микроорганизмов, приводящих к различным не только местным, но и общим расстройствам.

Дисбактериоз (дисбиоз), как тонкой, так, особенно, толстой кишки, обычно развивается на фоне различных хронических заболеваний внутренних органов и представляют собой вторичное патологическое состояние.

Основными причинами дисбактериоза являются: 1) первичные и вторичные иммунодефициты; 2) длительное лечение антибактериальными препаратами; 3) длительная и тяжелая гипосекреция желудка; 4) состояние после резекции желудка и кишечника; 5) нарушения проходимости пищевода, желудка, кишечника (опухоли, соединительно-тканые рубцы и др.); 6) моторная дисфункция желудка и кишечника, сопровождающаяся нарушением пассажа химуса по желудку и кишечнику и др.

Терапия дисбактериоза заключается в нормализации состава микрофлоры. Это достигается восстановлением нарушенного полостного, преембранного и мембранного пищеварения, соблюдением необходимой диеты и нормализацией режима питания, назначением пробиотиков – препаратов, содержащих живые бактерии, свойственные нормальной микрофлоре кишечника (в частности, лакто- и бифидобактерии).

Клиническими признаками выраженного дисбактериоза (дисбиоза) являются: 1) нарушение завершающего этапа пищеварительного конвейера; 2) расстройство местных регуляторных механизмов обеспечения морфологической и функциональной целостности пищеварительного тракта (в частности, регенерации, проницаемости, всасывания, моторики, передвижения и перемешивания химуса, поддержания должного рН и др.); 3) поломка системных регуляторных механизмов (в частности, синтеза разнообразных интестинальных и истинных гормонов); 4) нарушение кишечной системы защиты организма в целом (в частности, участия в иммуногенезе, конкурентной борьбе с патогенной микрофлорой, в инаktivации поступивших извне и образовавшихся в кишечнике токсичных веществ, торможении гиперпластических процессов и др.); 5) расстройство динамического равновесия между мукоидной и полостной микрофлорой пищеварительного тракта, а также между микрофлорой и морфофункциональным состоянием других органов (в частности, кожи и слизистых оболочек) организма.

5.7. Расстройства функций толстой кишки

5.7.1. Нарушения секреторной функции толстой кишки

Нарушения секреторной функции толстой кишки, осуществляемой преимущественно в ее проксимальной части, незначительно сказываются на пищеварении белков, липидов и углеводов, находящихся в составе химуса. Снижение количества и активности пищеварительных ферментов, поступивших с химусом из тонкой кишки, и ферментов в составе сока толстой кишки (катепсина, пептидазы, нуклеазы, липазы, амилазы и щелочной фосфатазы), уменьшение рН сока толстой кишки, а также естественных (постоянно и в большом количестве населяющих в норме толстую кишку) микроорганизмов (особенно анаэробных) приводит к ослаблению гидролиза нерасщепленных в тонкой кишке различных питательных веществ (белков, липидов, углеводов и, особенно, клетчатки, пектина, гемицеллюлозы, целлюлозы).

При дефиците сапрофитной микрофлоры и ферментов толстой кишки снижается интенсивность следующих жизненных процессов: 1) гидролиз попавших сюда с химусом компонентов пищеварительных секретов тонкой кишки (энтерокиназы, трипсина, амилазы, ще-

лочной фосфатазы и др.), парных желчных кислот, жирных кислот, билирубина, холестерина и других органических веществ; 2) синтез витамина К, фолиевой кислоты, витаминов группы В (особенно витамина В₁₂); 3) всасывание воды, электролитов, витаминов, аминокислот и других питательных веществ; 4) создание иммунологического барьера (обусловленного деятельностью лимфоидных фолликулов, Т-лимфоцитов и, особенно, плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины, главным образом Ig A).

Одновременно *при дефиците сапрофитной микрофлоры в толстой кишке быстро и интенсивно активизируются патогенные микроорганизмы, развивается и усиливается дисбактериоз, нарастают процессы брожения и гниения, газообразования и газовыведения.* Это еще больше нарушает не только секреторную и переваривающую, но и всасывательную, резервуарную и эвакуаторную функции толстой кишки.

Расстройства секреторной, всасывательной и резервуарной функций толстой кишки возникают также в результате различных, как местных, так и системных нейрогуморальных нарушений. Особое место отводят расстройствам интрамуральной иннервации с участием межмышечного (ауэрбахова) и подслизистого (мейсснера) сплетений, а также парасимпатической и симпатической иннервации железистых клеток. Значение имеют и нарушения их гуморальной регуляции с участием гормонов (адреналина, норадреналина и кортикостероидов) и энтеринных пептидов (энтеропептида, мотилина, гастро- и вазоинтестинального пептидов, а также соматостатина и др.).

5.7.2. Нарушения моторной функции толстой кишки

Проявляются как в ускорении, так и в замедлении продвижения химуса и каловых масс. Следует отметить, что в норме двухметровая толстая кишка у взрослого человека медленно как заполняется содержимым (в течение 1 сут), так и опорожняется от него (на протяжении 2-3 сут). *Ускорение продвижения содержимого толстой кишки сопровождается развитием поноса (диареи – учащенного выделения жидкого стула), а замедление – развитием запора (спастического, атонического, обтурационного), метеоризма (вздутия кишечника образующимися газами) и кишечной аутоинтоксикации.*

Диарея (понос) рассматривается как важный клинический синдром, характеризующийся учащенным опорожнением кишечника с

выделением жидких или кашицеобразных испражнений (часто именуемых жидким стулом).

В зависимости от различных критериев диарею классифицируют следующим образом.

По клиническому течению: 1) кратковременная диарея (длится в течение нескольких дней); 2) острая диарея (продолжается до 2-3 недель); 3) хроническая диарея (длится в течение нескольких месяцев и даже лет).

По роли инфекционного фактора: 1) инфекционная диарея (с участием различных видов микроорганизмов: бактерии, вирусы, простейшие и др.); 2) неинфекционная диарея (при нервно-психических и соматических заболеваниях).

По наличию органических изменений в кишечнике: 1) функциональная диарея (ФД, встречается в 60 % случаев); 2) органическая диарея (ОД), возникшая при органических заболеваниях кишечника (развивается в 40 % случаев).

По обратимости: обратимая и необратимая.

Кратковременная и острая диарея приводит к ускорению выведения из организма избытка непереваренной пищи и различных токсических веществ, обычно играет защитную роль, т.е. имеет положительное биологическое значение.

Длительная и интенсивная хроническая диарея чаще приводит к нарушению переваривания пищевых компонентов и всасывания их метаболитов в кровь и лимфу. Это вызывает обезвоживание организма, расстройства не только водного, но также электролитного и витаминного баланса, кислотно-основного состояния организма, нарушение деятельности различных регуляторных и исполнительных систем, нередко приводящее к истощению и даже гибели больного, т.е. этот вид диареи, несомненно, имеет отрицательное биологическое значение.

Основные патогенетические факторы диареи: 1) поступающее в кишечник количество жидкости превышает адсорбционную способность слизистых оболочек тонкой (8 л) и толстой (2 л и более) кишки; 2) в просвет толстой кишки жидкость поступает слишком быстро (со скоростью 6 мл/мин и более); 3) нарушаются процессы всасывания воды в кишечнике (из-за воспаления, деструкции, дистрофии и др.).

В зависимости от патогенеза развития диарея бывает секреторной, экссудативной гиперосмоляльной, гиперкинетической.

Терапия диареи органического происхождения сводится к своевременному эффективному и комплексному лечению основного заболевания.

Терапия функциональной диареи включает психотерапию, повышенную физическую активность, назначение антидепрессантов, седативных средств, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, спазмолитических средств, агонистов К-рецепторов.

Важная роль в лечении различных видов диареи принадлежит симптоматическим антидиарейным препаратам адсорбирующего действия (например, активированный уголь, полифепан, энтеросгель, лигнин гидролизный, лоперамид). Для устранения диареи, вызванной дисбактериозом, назначают пробиотики (биотерапевтические препараты, восстанавливающие нормальное соотношение сапрофитных и патогенных бактерий в просвете кишечника), содержащие бифидобактерии и др.

Запор. Запор можно рассматривать как симптом, синдром и самостоятельную нозологию (функциональный запор).

Хронический запор (констипация, обстипация) представляет важную медико-социальную проблему и в России, и во многих зарубежных странах. Им страдают около 12 % всего взрослого населения мира. Хронический запор (ХЗ), как и другие заболевания пищеварительной системы, имеет тенденцию к постоянному росту. Например, во Франции он составляет 20 %, в Германии – 30 %, в Великобритании и России – даже 40-50 % среди всего населения. ХЗ страдают люди практически всех возрастов, а не только пожилые и старые люди, как это считалось ранее.

Запор, приводящий к застою и уплотнению пищевого содержимого в кишечнике, вплоть до развития кишечной непроходимости, наряду с угнетением процессов переваривания, всасывания, экскреции, инкреции, кровообращения и лимфообращения, сопровождается развитием и прогрессированием бродильных и гнилостных процессов, накоплением в просвете кишечника различных газов (аммиака, сероводорода, углекислого газа), вызывающих метеоризм, а также токсических веществ (индола, скатола, крезола, недоокисленных метаболитов), вызывающих интоксикацию организма.

ХЗ может приводить и к временной, и к стойкой нетрудоспособности. Нередко завершается развитием различной патологии многих органов.

В этиологии ХЗ важное место отводят дефициту: 1) растительных продуктов, особенно пищевых волокон углеводной (целлюлоза, гемицеллюлоза и др.) и неуглеводной (пектин, лигнин и др.) структуры; 2) черного хлеба, полученного из муки грубого помола; 3) кальция, натрия, йода, селена и другие макро- и микроэлементов; 4) воды (с пищей и питьем); 5) физической активности (гипокинезия); 6) а также нарушенным режима питания (приему пищи в спешке, во время работы, еде в сухомятку и др.); 7) различных (особенно токсических) патогенных факторов, способных повреждать различные структуры толстой кишки.

В патогенезе ХЗ особое значение имеют нарушения моторной активности желудочно-кишечного тракта, (так называемые дискинезии) особенно толстой кишки. Различают три основных вида дискинезии: гипокинезия, гиперкинезия и обструкция просвета кишок. Запоры возникают на фоне как гипертонуса (спастические), так и гипотонуса стенок кишок (атонические).

Терапия ХЗ включает назначение соответствующей диеты (адекватной по массе – до 3 кг, по калорийности – до 3 000 ккал, по соотношению белков, липидов, углеводов, поваренной соли и жидкости), обязательно содержащей балластные средства: растительные нерафинированные масла, хлеб грубого помола, ржаные сухари, овсяную и перловые крупы, отруби, сырые овощи, фрукты, ягоды (кроме черноплодной рябины и черники), а также кисломолочные продукты. Для лечения ХЗ (особенно функционального) с успехом используют следующие методы: 1) физиотерапия (электростимуляция определенных зон кожи и прямой кишки); 2) иглорефлексотерапия; 3) психотерапия; 4) гидроколонотерапия и др.

Нарушения дефекации. *Как ускорение, так и замедление дефекации (опорожнения дистального отдела толстой кишки, особенно прямой кишки) чаще бывает произвольным, хотя может иметь и произвольный характер.*

Расстройства произвольной дефекации зависят преимущественно от изменений тонуса наружного (поперечнополосатого) сфинктера прямой кишки, мышцы, поднимающей задний проход, прямых и косых мышц живота, диафрагмы.

Расстройства непроизвольной дефекации зависят преимущественно от изменений тонуса внутреннего (гладкомышечного) сфинктера прямой кишки, мышц, укорачивающих дистальную часть прямой кишки, и кольцевых мышц последней.

5.7.3. Основные нозологические заболевания толстой кишки

К ним относят дисбактериоз, острые и хронические колиты [(сигмоидит, проктит, проктосигмоидит, неспецифический язвенный (геморрагический и гнойный) колит)], а также парапроктит, геморрой, доброкачественные (полипы, полипоз) и злокачественные (рак) опухоли различных отделов толстой (особенно прямой) кишки.

Дисбактериоз в толстой кишке встречаются значительно чаще, чем в вышележащих отделах пищеварительного тракта (кратко рассмотренных выше). Обычно он возникает в результате нарушения количества и соотношения: *первой, основной облигатной* (бифидумбактерии, бактероиды, лактобактерии, энтерококк, кишечная палочка и др.); *второй, факультативной* (микрококки, стрептококки, стафилококки, протей, дрожжеподобные грибы и др.); *третьей, транзиторной* (клостридии, синегнойная палочка, грибы рода *Candida* и др.) и *четвёртой, патогенной* микрофлоры. При уменьшении доли первой (основной) группы клеточных микроорганизмов (преимущественно анаэробы), увеличении второй и третьей групп микроорганизмов (аэробы), и, особенно, при появлении и увеличении количества патогенных микроорганизмов (четвертой группы) дисбактериоз и его неблагоприятные местные и общие проявления нарастают и могут представлять опасность для жизни больного.

При дисбактериозе толстой кишки нарушается образование и всасывание регуляторных веществ (витамина В₁₂, фолиевой кислоты, витамина К и др.), вторичных нутриентов (продуктов расщепления микрофлорой кишечника балластных веществ, особенно растительных волокон), происходит образование токсических метаболитов и всасывание токсических веществ, энтерально поступающих в организм.

Колит – острое или хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки, возникающее по различным причинам. Характеризуется схваткообразными болями внизу живота, диспептическими явлениями: чередованием диареи, запора, метеоризма, тенезмов (болезненными позывами к дефекации), гнилостным и аммиачным запахом кала, наличием в нем значительного количества непереваренной пищи, слизи, лейкоцитов и эритроцитов.

Неспецифический язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки прямой и разных отделов ободочной кишки, характеризующееся развитием в ней эрозий, язв, ат-

рофических и некротических процессов. В патогенезе важную роль играет сенсibilизация организма с развитием аутоиммунных реакций, приводящих как к сегментарным, так и к тотальным поражениям толстой кишки.

Дивертикулез толстой кишки – хроническое заболевание, характеризующееся наличием множественных (слепо заканчивающихся) колбообразных выпячиваний кишечной стенки (дивертикулов). Возникает в результате, во-первых, усиления перистальтики толстой кишки, сопровождающейся значительным повышением давления в ее просвете, во-вторых, возникновением акантолического дефекта в стенке кишки, проявляющегося уменьшением и даже отсутствием непрерывного мышечного слоя.

Часто дивертикулез толстой кишки протекает бессимптомно, реже сопровождается развитием воспаления дивертикулов (дивертикулит). Исходом может быть перфорация, завершающаяся развитием кишечного кровотечения, перитонита, стриктур толстой кишки, приводящих к частичной или полной непроходимости толстых кишок.

Парапроктит – острое или хроническое воспаление клетчатки, расположенной около прямой кишки. Возникает чаще у мужчин 30-50 лет при попадании различными путями в параректальную клетчатку патогенной микрофлоры.

Геморрой – распространенное заболевание, характеризующееся расширением кавернозных телец дистальных отделов прямой кишки, особенно стенок ее анального канала. Возникает чаще у мужчин 30–50 лет вследствие нарушения оттока крови по венам от кавернозных телец и при гипертрофии последних. Проявляется наличием геморроидальных узлов (внутренних и/или наружных), их ущемлением и кровотечением, а также зудом и болью в области заднего прохода.

Полипы и полипоз ободочной кишки (реже) и прямой кишки (чаще) – отдельные многочисленные доброкачественные новообразования эпителиального происхождения. Чаще встречаются у мужчин. Полипы на широком основании («на толстой короткой ножке») и полипозы могут малигнизироваться.

Колоректальный рак (КРР – рак толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки), по данным Европейской комиссии по контролю за онкозаболеваниями, занял в экономически развитых странах Западной Европы второе место после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин. Во всех европейских странах, России,

США отмечаются высокие темпы прироста данной патологии. За последние 10 лет только в России смертность от КРР возросла на 50-60 %. Чаще развивается у лиц 50-70 лет.

Факторами риска возникновения КРР являются длительные расстройства питания (длительный прием рафинированных продуктов, содержащих мало волокон растительного происхождения и микроэлементов, дефицит витаминов А, С, Е, В, избыток животных жиров и очищенных углеводов).

Эффективность лечения КРР определяется его стадией и видом. Лечение – хирургическое. Прогноз после радикальных операций благоприятный в 45 % случаев. Инновационным подходом в лечении КРР является генная терапия путем соматической трансфекции гена коннексина-3 *in vivo*.

6. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Профилактика заболеваний системы пищеварения включает:

1) количественно и качественно полноценное, сбалансированное и разнообразное питание, соответствующее адекватным потребностям организма; 2) соблюдение правильного режима питания (оптимальные количество пищи, длительность и ритмичность приема пищи, распределение суточного рациона в течение дня и т.д.); 3) предупреждение или ограничение действия на организм в целом и органы системы пищеварения в частности различных патогенных факторов (микроорганизмов, простейших, слишком горячей или холодной пищи, токсических веществ, радиации и др.) и неблагоприятных внешних (высоких и низких температур окружающей среды, избыточной влажности или сухости воздуха, геомагнитных влияний и др.) и внутренних (конституциональных особенностей, реактивности, резистентности организма) условий; 4) использование путей, способов и средств, повышающих резистентность и улучшающих адаптацию как организма в целом, так и системы пищеварения к действию различных патогенных факторов и неблагоприятных условий среды путем соблюдения активного здорового образа жизни, систематического закаливания организма, приема адаптогенов и т.д.

7. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Терапия различных болезней органов системы пищеварения может быть этиотропной, патогенетической (заместительной, стимулирующей, тормозящей, корригирующей), саногенетической и симптоматической.

Лечение хронического гиперацидного гастрита типа В включает: 1) соответствующую щадящую диету; 2) средства, подавляющие размножение *Helicobacter pylori* (метронидазол и др.) и других микроорганизмов (фуразолидон и др.); 3) лекарства, снижающие кислотность желудочного сока (антациды, антихолинергические средства); 4) обволакивающие и вяжущие средства; 5) поливитамины; 6) полиферментные препараты (панкреатин и др.); 7) санаторно-курортное лечение (вне обострения заболевания).

Лечение хронического гипоацидного гастрита включает: 1) соответствующую диету; 2) лекарственные средства стимулирующего и заместительного действия (желудочный сок и др.); 3) лекарства, активирующие трофические процессы (солкосерил и др.); 4) противовоспалительные препараты (прополис, цикорий и др.); 5) иммуномодуляторы (левамизол и др.); 6) фитоадаптогены (женьшень, элеутерококк, родиола розовая и др.).

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки должно быть комплексным, своевременным, способным быстро купировать обострение и эффективно уменьшать количество и выраженность рецидивов заболевания.

Оно призвано обеспечить подавление кислотно-пептической и хеликобактерной агрессии и повысить защитные возможности гастродуоденальной слизистой оболочки, достигаемого путем назначения: 1) диетического питания; 2) средств, снижающих агрессивные свойства желудочного сока: блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин и др.), М-холиноблокаторы (атропин и др.), антациды (алгелдрат и др.); 3) средств, подавляющих размножение *Helicobacter pylori* и способствующие его элиминации из организма (омепразол, Де Нол и др.); 4) средств, повышающих защитные свойства слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (алюминия фосфат и др.).

Лечение хронического панкреатита направлено на ослабление: 1) воспаления поджелудочной железы; 2) болевого синдрома (с ис-

пользованием ненаркотических и наркотических анальгетиков, спазмолитиков, местных анестетиков); 3) нарушений внешней и внутренней секреции желудочных желез (путем назначения антацидов, дробного щадящего питания, ингибиторов протеаз, препаратов гепарина, липотропных средств) ; 4) катаболических процессов в организме (путем применения анаболических средств, белковых препаратов и др. средств); 5) гиповолемии (путем использования солевых растворов, плазмозаменителей, альбумина, плазмы и др.); 6) недостаточности кровообращения (путем применения сердечных и сосудистых препаратов: сердечных гликозидов, адреномиметиков); 7) отечного синдрома (путем назначения диуретиков и средств, нормализующих водно-электролитный баланс).

Лечение хронического энтерита предполагает использование:

1) соответствующего диетического дробного питания; 2) поливитаминов; 3) переливаний плазмы, плазмозамещающих растворов, иногда крови; 4) белковых препаратов (энтерально-белковые гидролизаты и парентерально – смеси аминокислот); 5) гепатопротекторов (расторопша, силибинин, гепабене, гепатрин и др.); 6) препаратов железа, уменьшающих железодефицитные анемию (железа сульфат и др.); 7) средств, нормализующих расстройства водно-солевого обмена (внутривенное введение препаратов калия, магния, кальция и/или натрия); 8) препаратов, снижающих метаболический ацидоз; 9) препаратов, снижающих метаболический алкалоз; 10) средств, купирующих диарею (лоперамид и др.); 11) заместительных ферментных препаратов (панкреатин и др.); 12) средств, нормализующих нарушенную моторику кишечника (спазмолитики, холинолитики и др.); 13) антибактериальные препараты; 14) пробиотиков и препаратов адсорбирующего действия (для уменьшения и ликвидации дисбактериоза).

Лечение хронического колита (комплексное, достаточно сложное и, к сожалению, не всегда эффективное) предполагает использование:

1) соответствующего диетического дробного питания; 2) средств, ослабляющих и ликвидирующих дисбактериоз (бифидобактерин, бифилиз, бифилонг и др.); 3) заместительных полиферментных препаратов (панкреатин и др.); 4) средств, нормализующих нарушенную моторику кишечника (спазмолитики, холинолитики и др.); 5) препаратов, купирующих диарею (лоперамид и др.); 6) средств, активизирующих репаративные процессы (анаболики и др.); 7) средств, повышающих устойчивость к гипоксии – антигипоксанты (олифен и др.); 8) средств, оказывающих антирадикальное и антиперекисное дейст-

вие – антиоксиданты (витамин Е и др.); 9) средств, стимулирующих иммунитет (левализол, иммунале, фитоадаптогены и др.); 10) средств системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим), обладающих сочетанными противовоспалительными, иммуномодулирующими, улучшающими реологические свойства крови, эндотелиопротективными и антиоксидантными свойствами.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятия «недостаточность системы пищеварения».
2. Каковы особенности патологии системы пищеварения?
3. Какова этиология нарушений системы пищеварения?
4. Назовите и охарактеризуйте нарушения основных фаз процесса пищеварения.
5. Дайте классификацию нарушений пищеварения.
6. Перечислите и охарактеризуйте основные виды нарушений аппетита.
7. Перечислите и охарактеризуйте основные виды расстройств вкусовых ощущений.
8. Назовите и охарактеризуйте основные формы патологии органов ротовой полости.
9. Назовите и охарактеризуйте основные формы дискинезии пищевода.
10. Перечислите и охарактеризуйте основные виды расстройств секреторной и моторной функции желудка?
11. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные нозологические формы заболеваний желудка.
12. Каково соотношение защитных и агрессивных факторов в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки?
13. Назовите и охарактеризуйте основные расстройства секреторной и моторной функции тонкой кишки.
14. Чем проявляются расстройства всасывательной функции тонкой кишки?
15. Назовите и охарактеризуйте основные нозологические формы заболеваний тонкой кишки.
16. Назовите и охарактеризуйте основные расстройства функций толстой кишки.
17. Дайте определение понятиям «диарея» и «запор». Назовите и кратко охарактеризуйте основные их виды.

18. Назовите и охарактеризуйте основные нозологические заболевания толстой кишки.
19. Каковы принципы профилактики основных заболеваний органов системы пищеварения?
20. Каковы принципы терапии основных заболеваний органов системы пищеварения?

ЛЕКЦИЯ 27

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Патология печени включает разнообразные клинические (нозологические) формы и синдромы, характеризующиеся снижением основных её гомеостатических как пищеварительных, так и не пищеварительных функций.

При патологии печени, главным образом, ее гепатоцитов, возможно нарушение практически всех видов обмена веществ (белков, ферментов, липидов, углеводов, гормонов, пигментов, витаминов, воды), процессов биотрансформации веществ и детоксикации организма, изменение количества циркулирующей крови и её состава, активности свёртывающей и антисвёртывающей систем крови, желчеобразования, желчевыделения, переваривания в тонкой кишке различных питательных веществ (особенно липидов), моторики всего кишечника, а также практически всех жизнеобеспечивающих исполнительных и регуляторных систем.

1. МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

Печень – жизненно важный паренхиматозный орган массой 1,2-1,8 кг, покрытый плотной капсулой. Расположена преимущественно в правом подреберье под диафрагмой и имеет сложное сегментарное строение.

Морфофункциональная единица печени – *печёночная долька*, имеющая форму призмы. Дольки построены из различных клеток и межклеточных структур. В центре каждой дольки находится центральная венула, к ней по синусоидным капиллярам движется кровь. Между каждыми двумя терминальными печёночными венулами («центральными венами») расположены *печёночные ацинусы*, которые рассматривают не только как микроциркуляторную, но и как секреторную единицу печени.

Ведущими клетками (как по количеству – 65 %, так и по объему – 80 %) являются *гепатоциты*. Кроме них, в печени находятся эндотелиоциты, клетки Купффера, лимфоциты, особенно Т-лимфоциты [до 60 % Т-лимфоцитов от их общего количества (портальные составляют 90 %, синусоидальные – 10 %), до 30 % – НК-клетки и до 10 % – В-лимфоциты], клетки соединительной ткани (формирующие каркас

органа), нервные волокна и др. Все эти клетки участвуют в формировании, как клеточного, так и гуморального специфического и неспецифического иммунитета.

Наряду с обилием разнообразных видов клеток, печень богата кровеносными и лимфатическими сосудами, желчевыводящими капиллярами, ходами (холангиолами) и протоками (холангиями).

Печень удивительно хорошо кровоснабжается (в норме через неё за сутки проходит около 2 000 л крови). Печень 80 % крови получает из воротной вены, 20 % – из печёночной артерии, эти сосуды входят в орган через ворота. Внутри печени сосуды делятся, образуя большое количество синусоидов, ещё большее количество междольковых, внутридольковых сосудов и синусоидальных капилляров. Общая поверхность последних достигает 400 м². Капилляры образуют центральные внутридольковые венулы, которые в свою очередь формируют собирательные венозные сосуды, а они – печёночные вены, впадающие в нижнюю полую вену.

Лимфатическая система печени представлена глубокими и поверхностными лимфатическими сплетениями. Первые расположены параллельно ветвям портальных и печёночных вен. Вторые находятся в капсуле. Между этими сплетениями существует множество анастомозов. Из поверхностных лимфатических сосудов образуется 14 групп лимфатических стволов, дренирующих до 80 % печёночной лимфы. В норме за сутки в печени образуется около 1-3 л лимфы, что обеспечивает устойчивое поддержание постоянства ОЦК.

2. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Патология печени имеет следующие отличительные особенности:

1. При повреждении печени нарушаются разнообразные биохимические и физиологические процессы [синтез холестерина, желчных пигментов, желчи, разных белков (альбуминов и глобулинов), ферментов, гликогена (образующегося из моносахаридов, жирных кислот и аминокислот), гепарина, кетоновых тел (ацетона, β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот), мочевины, креатина; регуляция процессов переаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот; регуляция эритропоэза и эритродиэреза; регуляция активности свертывающей и анти-свертывающей систем крови; депонирования витаминов (А, D,

- К, В₁₂, РР), ионов(железа, меди, цинка, марганца и др.) и т.д.];
- Любые, даже локальные патологические изменения печени обязательно характеризуются системными проявлениями (приспособительного и разрушительного, морфологического и функционального, специфического и неспецифического характера);
 - Печень отличается уникальной способностью основных его клеточно-тканевых структур (гепатоцитов, эндотелиоцитов и клеток соединительной ткани, в норме соответственно составляющих 60 %, 20 % и 20 % от всей массы органа) к физиологической и репаративной регенерации;
 - При чрезмерно большом остром или медленно прогрессирующем хроническом микробном, паразитарном и токсическом воспалительном и/или дистрофическом повреждении паренхимы печени снижаются и извращаются многочисленные метаболические, структурные и физиологические гомеостатические процессы и нарастают явления фиброза органа.

3. ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЕЧЕНИ

Патологию печени вызывают разнообразные этиологические факторы и неблагоприятные внутренние и внешние условия. Среди причинных факторов наибольшее значение имеют:

- различные биологические и химические повреждающие воздействия:* 1) РНК- и ДНК-содержащие вирусы; 2) бактерии: стрептококки, стафилококки, сальмонеллы, палочки Коха и др.; 3) паразиты: эхинококки, амёбы, лямблии и др.; 4) лекарственные препараты: вакцины, чужеродные белки, барбитураты, хлорпромазин, антибиотики, сульфаниламиды, особенно при длительном их применении и др.; 5) промышленные органические и неорганические гепатотропные яды: четырёххлористый углерод, хлороформ, гексохлоран, бензол, фосфор, свинец, ртуть, радиоактивные соединения и вещества и др.;
- расстройства общей и местной гемодинамики;*
- количественно и качественно неполноценное питание:* 1) недостаток углеводов, липидов, белков (особенно незаменимых аминокислот), ненасыщенных жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, ФАВ, воды; 2) избыток животных жиров и углеводов, употребление алкоголя, особенно его суррогатов; 3) недоброкачественная пища;

- *опухоли* (особенно злокачественные);
- *травмы* и др.

Патогенные факторы могут действовать не только непосредственно (прямо) на те или иные клеточные и внеклеточные структуры печени, ответственные за обеспечение многообразных метаболических процессов, а также за крово- и лимфообращение, но и опосредованно – через изменение исполнительных (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и др.) и регуляторных (нервной, эндокринной, гуморальной, иммунной и генетической) систем.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Расстройства многофункциональной деятельности печени разделяют (в зависимости от критериев их оценки) на такие:

- *по происхождению*: первичные, или наследственные, и вторичные, или приобретённые;
- *по объёму повреждения*: очаговые и диффузные;
- *по клиническому течению*: острые и хронические;
- *по степени компенсации нарушенных функций*: компенсированные, субкомпенсированные и некомпенсированные;
- *по степени тяжести патологии*: лёгкие, средней степени, тяжёлые и крайне тяжёлые;
- *по степени обратимости патологии*: обратимые и необратимые;
- *по направленности нарушений той или иной функции*: сниженная, повышенная и извращенная;
- *по нарушению основных структурных элементов печени*: в виде преимущественного повреждения гепатоцитов, эндотелиоцитов, соединительнотканых клеток, иммуноцитов, макрофагов, либо их различных сочетаний;
- *по характеру клинко-биохимического патологического процесса в печени*: преимущественно в виде воспаления, дистрофии, холестаза, цитолиза, печёчно-клеточной недостаточности или смешанные;
- *в зависимости от преимущественного нарушения следующих гомеостатических функций*: 1) обмен белков, ферментов, липидов, углеводов, гормонов, витаминов или ФАВ; 2) обмен жёлчных пигментов; 3) нарушение желчеобразования и/или желче-

- выделения; 4) расстройство обезвреживания токсических веществ; 5) изменение фагоцитарной активности купфферовских клеток, печёночных макрофагов и эндотелиоцитов; 6) депонирование крови и др.;
- *по выраженности ведущего патофизиологического синдрома:* печёночная кома, портальная гипертензия, асцит, гепатолиенальный синдром, желтуха.

5. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

В зависимости от характера патологического процесса в печени и использования различных лабораторных методов исследования выделяют следующие основные клинико-биохимические синдромы.

Воспалительный синдром. Возникает при флогогенном повреждении перилобулярных жёлчных ходов (холангиолитах) и междольковых жёлчных протоков (холангитах), а также кровеносных сосудов, жёлчных канальцев, гепатоцитов, эндотелиоцитов и соединительнотканых структур. Важное место в его развитии занимает сенсбилизация иммунокомпетентных образований и активация макрофагально-гистиоцитарной системы. Синдром характеризуется повышением в сыворотке крови содержания γ -глобулинов (особенно Ig G, Ig M и Ig A), иногда гиперпротеинемией, появлением различных неспецифических антител и положительных белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой, формоловой).

Дистрофический синдром. Возникает обычно при отравлениях организма недоброкачественными пищевыми продуктами, грибами, гепатотропными промышленными ядами, вирусами, инсектицидами, длительным приёмом в больших дозах алкоголя, лекарств, а также при избытке в пище жиров и углеводов и недостатке в ней белков (особенно незаменимых аминокислот, творога и др.), минеральных, растительных и др. веществ. В патогенезе развитие данного синдрома важное место занимают иммунопатологические (иммунодефицитные, аллергические и аутоаллергические) процессы. *Токсическая дистрофия обычно переходит в прогрессирующий цирроз и некроз паренхиматозных структур печени, заканчиваясь часто гибелью больного.*

Синдром холестаза. Обусловлен нарушением процесса желчевыделения. Различают внутripечёночный и внепечёночный холестаз.

Внутрипечёночный холестаза обусловлен нарушением образования жёлчной мицеллы и поражением мельчайших жёлчных ходов. Возникает под действием токсических веществ (вирусов, алкоголя, контрацептивов, синтетических половых гормонов).

Внепечёночный холестаза связан с нарушением оттока нормальной жёлчи в результате механических препятствий во внепечёночных жёлчных путях в связи с образованием желчных камней, развитием опухолей Фатерова соска, головки поджелудочной железы и т.д.

Обе формы холестаза сопровождаются повышением в крови:

- 1) активности экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы, β -глюкуронидазы);
- 2) содержания холестерина, фосфолипидов, жёлчных кислот;
- 3) концентрации билирубина (особенно его конъюгированной формы).

Синдром цитолиза. Обусловлен нарушением целостности гепатоцитов, повышением проницаемости мембран клеток и их органелл. Возникает при острых и хронических повреждениях печени гепатотропными вирусами, токсическими веществами, лекарствами и др. В патогенезе деструкции гепатоцитов и их мембран большое значение имеют активация лизосомальных гидролаз, расстройства окислительных процессов, дефицит кислорода, избыток свободных радикалов и перекисей, флогогенных факторов, аутоантител, сенсibilизированных Т-лимфоцитов, острый недостаток энергетических веществ и нарушение синтеза белков. *Синдром характеризуется повышением в крови активности индикаторных ферментов [аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, альдолазы], содержания билирубина (особенно его неконъюгированной формы) и снижением активности секреторных ферментов (холинэстеразы, церулоплазмينا, проангиокоагулянтов).*

Синдром печёночно-клеточной недостаточности. Его основу составляет прогрессирующее снижение синтетических функций печени. Возникает под влиянием различных гепатотропных повреждающих факторов. Может быть следствием любого рассмотренного выше синдрома (воспалительного, дистрофического, холестатического, цитолитического) или их сочетания.

Для данного синдрома характерно снижение в сыворотке крови содержания общего белка и альбуминов, I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI факторов свёртывания крови, холестерина, фосфолипидов, жёлчных кислот, активности секреторных ферментов и повышение концентрации билирубина (особенно его неконъюгированной формы).

6. ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под недостаточностью печени понимают расстройство одной, нескольких или многих её функций, сопровождающееся временными, стойкими или прогрессирующими нарушениями различных видов гомеостаза.

Различают следующие основные виды недостаточности печени:

1) наследственная и приобретённая; 2) парциальная (нарушение одной или нескольких функций), субтотальная (нарушение многих функций) и тотальная (нарушение большинства или всех функций); 3) сверхострая (менее 7 дней), острая (от 8 до 28 дней), подострая (от 4 до 12 нед) и хроническая (свыше 3 мес.); 4) компенсированная (обратимая) и некомпенсированная (необратимая); 5) нелетальная и летальная; 6) внутripечёночная и внепечёночная; 7) без развития энцефалопатии (сопровождается потерей аппетита, общим недомоганием, усталостью, снижением работоспособности) и с развитием энцефалопатии (характерны головные боли, сонливость, расстройство рефлекторной регуляции жизненных функций, развитие печёночной комы).

Под острой печёночной недостаточностью (обычно понимают быстро развивающееся снижение различных синтетических функций печени, сочетающееся с выраженной коагулопатией (снижение протромбинового индекса и уровня фактора V более чем на 50 % по сравнению с нормой), а при тяжёлой её форме – и печёночной энцефалопатией.

К развитию острой печеночной недостаточности чаще приводят вирусные и лекарственные гепатиты. В частности, острая печеночная недостаточность в 8 % случаев возникает под действием вируса гепатита А, в 3-47 % случаев – под влиянием вируса гепатита В, ещё чаще – при сочетании вирусов В и D, а также при гепатите Е, в 2-56 % случаев – при передозировке парацетамола, в 5-18 % случаев – при действии других лекарств и токсинов (особенно грибов типа *Amanitaga-lerina*) и т.д.

Острая печеночная недостаточность может осложняться печёночной энцефалопатией, отёком мозга, острой лёгочной недостаточностью, коагулопатией, сепсисом, различными метаболическими расстройствами, полиорганной недостаточностью, печёночной комой и приводит без оказания неотложной квалифицированной медицинской помощи к гибели больного.

6.1. Краткая характеристика основных проявлений печёночной недостаточности

Расстройства обмена белков проявляются нарушением синтеза различных аминокислот, глобулинов (главным образом, γ -глобулина – основного поставщика антител), особенно альбуминов (синтезирующихся только в печени), комплексных соединений (гликопротеидов, липопротеидов, церулоплазмина, трансферина, мочевины); прокоагулянтов (фибриногена, протромбина, фактора свёртывания V, проконвертина) и антикоагулянтов, а также расстройством процессов катаболизма аминокислот, белков и их комплексов; процессов дезаминирования, переаминирования и декарбоксилирования аминокислот. При повреждениях печени в крови чаще всего отмечают увеличение содержания и нарушение соотношения аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана, метионина и др.), снижение количества альбуминов, α -липопротеидов (ЛПВП), гликопротеидов, мочевины и увеличение содержания γ -глобулинов, β -липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП), аммиака и т.д. В итоге развивается не только диспротеинемия, но и гипопроteinемия, приводящая к снижению онкотического давления крови и развитию отёков.

Расстройства обмена ферментов возникают при патологии, главным образом, рибосом, а также эндоплазматического ретикулума, митохондрий, гладкого ретикулума и других органелл гепатоцитов. При белковой патологии в печени всегда развиваются ферментопатии (так как около 50 % белка идёт на синтез ферментов). Проявляется изменением количества и активности органоспецифических (секреторных, индикаторных, экскреторных), а также клеточно-специфических (АТФ-фазы, 5-нуклеотидазы и др.) и органелло-специфических (глутаматдегидрогеназы и др.) ферментов. При повреждении гепатоцитов в крови отмечают снижение секреторных и увеличение индикаторных ферментов.

Расстройства липидного обмена сопровождаются нарушениями: 1) синтеза простых и сложных липидов: холестерина (свободного и эстерифицированного), жёлчных кислот (холевой и хенодесоксихолевой), липопротеидов (α -, β -, пре- β -), фосфолипидов; 2) образования комплексов жирных кислот с жёлчными кислотами в просвете тонкой кишки, способствующие улучшению их всасывания в лимфу и частично в кровь; 3) катаболизма токсичных жирных кислот в печени, что приводит к повреждению органов, особенно головного мозга.

Эти нарушения способствуют жировой инфильтрации, дистрофии, фиброзу и циррозу печени, возникновению и прогрессированию атеросклероза, ИБС с её различными клиническими формами, энцефалопатии, камнеобразования (главным образом в печени и почках), гиперкетонемии, кетонурии и т.д.

***Расстройства углеводного обмена** проявляются изменениями:*

1) синтеза глюкозы (из лактата, пирувата, некоторых аминокислот); 2) образования глюкозы (из галактозы), фруктозы и гликогена (печени, скелетных мышц, сердца и мозга); 3) синтеза из глюкозы дисахаридов и гликогена; 4) синтеза из различных сахаров гликолипидов и гликопротеидов; 5) распада гликогена и дисахаридов до глюкозы, фруктозы и галактозы; 6) промежуточного обмена моносахаридов (нарушения проявляются увеличением в крови и тканях содержания лактата, пирувата и развитием метаболического ацидоза); 7) конечного распада сахаров до CO_2 и H_2O ; 8) аэробного и анаэробного синтеза макроэргов (АТФ, АДФ, КРФ).

Печёночная недостаточность характеризуется неустойчивым содержанием глюкозы в крови (после приёма пищи развивается гипергликемия, натощак – гипогликемия), а также нарушениями энергетического и пластического обмена в организме, особенно в печени.

***Расстройства обмена витаминов** могут сопровождаться развитием эндогенных гипо- и авитаминозов [как водорастворимых (С, В₁, В₂, В₁₂, фолиевой кислоты, РР), так и жирорастворимых (А, D, Е, К)], а значит – ферментопатий и нарушений различных процессов метаболизма. Эндогенный недостаток витаминов в организме возникает, главным образом, из-за снижения их всасывания из кишечника в кровь и лимфу, нарушения их депонирования в печени, угнетения печёночных ферментов, ответственных за превращение провитамина в витамин (например, каротина – в витамин А в результате угнетения каротиказы). В то же время может тормозиться образование из витаминов коферментов (например, из витамина В₁ – кокарбоксылазы, из пирувата или пантотеновой кислоты – ацетилкоэнзима А и т.д.).*

***Расстройства обмена тканевых и истинных гормонов** в печени могут приводить к нарушениям в ней синтеза гепарина (к изменению процесса свёртывания крови), тирозина (к образованию адреналина, норадреналина, дофамина), транскортина (белка, специфически связывающего кортикостероиды и приводящего к обратимой их инактивации), биотрансформации гормонов (главным образом, метаболизма кортизола в кортизон и обратно, что приводит к изменению*

их биологической активности), *полной инактивации* (устранению биологической активности) *глюкокортикоидных, минералокортикоидных и половых гормонов, а также инсулина, тироксина, АДГ и др.* Например, у мужчин с алкогольным циррозом печени нарушается метаболизм тестостерона и дегидроэпиандростерона и увеличивается их превращение в эстрогены. Клиническими проявлениями последнего становится развитие у них гинекомастии, гипо- и атрофия яичек и половой дисфункции.

Расстройства пигментного обмена проявляются нарушениями метаболизма билирубина в печени. В условиях ее патологии могут нарушаться (как повышаться, так и снижаться) следующие процессы: 1) распад гемосодержащих веществ (протопорфирина гемоглобина эритроцитов, метгемоглобина, цитохромов); 2) образование вердогемоглобина, биливердина или билирубина; 3) связывание билирубина с альбуминами крови (токсичного водонерастворимого и не способного проходить через почечный фильтр, именуемого «свободным», «непрямым», «неконъюгированным»); 4) отщепление белка от билирубина и соединение его с глюкуроновой кислотой с образованием моно- и диглюкуронидов билирубина (нетоксичного водорастворимого и способного проходить через стенки сосудов, именуемого «связанным», «прямым», «конъюгированным»).

Особенности расстройств пигментного обмена определяют вид развившейся желтухи (надпечёночной, печёночной или подпечёночной, см. ниже).

Образование жёлчных камней (холелитиаз, от греч. *chole* – жёлчь, *litos* – камень) происходит из-за нарушений в печени обмена холестерина, кальция, фосфатов, билирубина, жёлчных кислот и увеличения их содержания в жёлчи, а также снижения в ней халатов. При уменьшении халато-холестеринового индекса ниже 14 вероятность образования жёлчных камней резко повышается. Камнеобразованию также способствует ацидоз жёлчи (особенно при pH менее 5), увеличение количества слизи (муцина) и бактерий в жёлчи, а также застой и сгущение жёлчи.

Расстройства желчеобразования в печени и желчевыведения печенью проявляются изменениями (повышением или снижением) количества и состава жёлчи. Возникают в результате нарушения гепатоцитами не только синтеза, но и захвата из крови, а также экскреции в желчевыводящие протоки жёлчных кислот, пигментов, холестерина, фосфолипидов, слизи, бикарбонатов, фосфатов, кальция. Рас-

стройства, как желчеобразования, так и желчевыделения могут приводить к нарушениям моторики кишечника, переваривания в нём жиров, всасывания жирных кислот, жёлчных кислот, пигментов и жирорастворимых питательных веществ, образованию литогенной жёлчи, изменениям рН кишечного химуса и состава крови, мочи, кала.

Расстройства антитоксической (барьерной, детоксицирующей) функции печени проявляются нарушениями способности гепатоцитов обезвреживать различные токсические вещества как экзогенного, так и эндогенного происхождения (например, микроорганизмы, грибы, паразиты и их токсины, ядохимикаты, моно-, ди- и полимеры белков, липидов, углеводов, их комплексные соединения, алкоголь, лекарства, гормоны, ФАВ, токсические продукты метаболизма – аммиак, фенол, скатол, индикан, несвязанный билирубин, жёлчные кислоты и др.).

Патогенез этих многочисленных метаболических и физиологических расстройств печени обусловлен нарушениями: 1) процессов биотрансформации разнообразных питательных, регуляторных, ФАВ, лекарств, метаболитов в печени, что приводит к образованию различных токсических соединений, веществ, метаболитов и иммуногенных белков (в частности, в результате нарушения метаболизма препарата парацетамола образуется высокотоксичный свободный радикал – N-ацетилимидохинон, способный необратимо инактивировать многие белки и ферменты; 2) связывания токсических веществ с серной кислотой (фенол, крезол, индол, скатол), глюкуроновой кислотой (билирубин и др.), гликоколом (жёлчные кислоты, бензойная кислота), в результате чего образуются нетоксичные парные соединения; 3) реакций промежуточного и окончательного обмена: метилирования, ацетилирования, переаминирования, дезаминирования, окисления различных веществ и соединений (сульфаниламиды, холин, аммиак, алкоголь, катехоламины, стероидные гормоны и др.); 4) реакций гидролиза (таких ФАВ и соединений, как сердечные гликозиды, алкалоиды и др.); 5) связывания токсических веществ с белками (гормоны, билирубин, ионы и соли металлов и др.); 6) связывания токсических метаболитов с глутатионом; 7) уменьшением количества и активности микросомальных ферментов (сопровождается замедлением инактивации и элиминации многих лекарственных средств: антибиотиков, кардиотропных, противосудорожных, противовоспалительных и др.); 8) процессов пиноцитоза и фагоцитоза (ответственных так же за удаление токсических веществ из организма); 9) выведения с жёл-

чью метаболитов и неизменённых веществ (например, гормоны, лекарства, соли металлов и др.).

7. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

К ним относятся печёночная кома, портальная гипертензия, гепатолиенальный синдром и синдром желтухи.

7.1. Печёночная кома

Печёночная кома (от греч. *кота* – глубокий сон) – наиболее грозное финальное осложнение печёночно-клеточной недостаточности. Возникает в результате прогрессирующей интоксикации организма: 1) недоокисленными метаболитами углеводов и липидов (например, лактат, пируват, ацетоновые тела и др.), 2) продуктами распада, особенно гнилостного разложения белков (аммиак, путресцин, кадаверин, олигопептиды, молекулы средней массы), 3) продуктами обмена аминокислот (индол, скатол, фенол, метионин-сульфоксид, метионин-сульфон и др.), 4) производными фенола (крезол и др.), 5) комплексными соединениями аммиака с глутаминовой и/или α -кетоглутаровой кислотами, 2,3-бутиленгликолем, свободным билирубином, 6) низкомолекулярными жирными кислотами (например, масляной, валериановой, капроновой), 7) нарастающим метаболическим ацидозом и т.д.

Накопление в биосредах организма многообразных токсических веществ и соединений приводит к прямому повреждению клеточно-тканевых структур различных органов (печени, почек, сердца и, особенно, ЦНС – её корковых, подкорковых, таламических, гипоталамических, стволовых и спинномозговых центров). Кроме того, токсические факторы могут опосредованно усиливать эти расстройства через генерализованные нарушения энергетического обмена (цикла трикарбоновых кислот, утилизации углеводов и др.), системной и региональной гемодинамики, микроциркуляции, внешнего и внутреннего дыхания, свёртывающей, антисвёртывающей и фибринолитической систем крови и т.д.

Различают два варианта развития печеночной комы: шунтовой («обходный») и паренхиматозный (печеночно-клеточный).

У больных с печеночной комой вследствие расстройств различных видов обмена веществ возникают прогрессирующие нервно-психические нарушения (угнетение условно-рефлекторной и безусловно-рефлекторной деятельности жизненных функций, апатия, сонливость, бред, судороги, спутанность и потеря сознания, «печёночный» запах изо рта, полиорганная недостаточность, тяжёлые нарушения гомеостатических функций), завершающиеся гибелью организма.

7.2. Портальная гипертензия

Портальная гипертензия – серьёзное осложнение печёночной недостаточности и ряда заболеваний печени, характеризующееся застоем крови в системе воротной вены и существенным (в 5-7 раз) повышением давления крови в воротной вене (в норме составляющем 10-15 мм рт.ст.).

Часто приводит к развитию и прогрессированию *асцита* (от греч. *askiteshydrops* – брюшная водянка, представляющая собой скопление трансудата в брюшной полости). В его генезе, кроме повышения давления крови в сосудах портальной системы, важное место занимает гипопроотеинемия (преимущественно за счёт гипоальбуминемии) и задержка натрия (главным образом, за счёт вторичного гиперальдостеронизма).

Портальная гипертензия может быть внутри- и внепеченочной.

Внутрипечёночная портальная гипертензия развивается в результате цирроза печени, гепатитов, гепатозов, сдавления опухолью ствола воротной вены в месте вхождения её в ткань печени, тромбоза просвета воротной и селезёночной вен.

Внепечёночная портальная гипертензия обусловлена затруднением оттока крови по печёночным венам (из-за их тромбоза, недостаточности правого желудочка сердца и др.). В результате существенного (1,5-2 раза) повышения гидростатического давления в сосудах системы воротной вены часть крови из этих сосудов оттекает в нижнюю полую вену через естественные портокавальные анастомозы (в области кардиального отдела желудка, абдоминального отдела пищевода, пупочных вен). Это приводит к образованию на передней брюшной стенке больных, извитых расширенных подкожных вен, именуемых «головой медузы».

Портальная гипертензия приводит к существенному уменьшению крово- и лимфообращения в печени, усиливающемуся в результате формирования портопечёночных анастомозов. Портальная гипертензия обычно сопровождается развитием многообразных метаболических и функциональных расстройств. Всё это проявляется снижением и качественным нарушением различных гомеостатических функций организма (дезинтоксикации, синтеза и распада альбуминов, глобулинов, липидов, углеводов, жёлчных кислот и пигментов, их комплексных соединений, прокоагулянтов и др.), а также лимфообращения, кровообращения, кроветворения, пищеварения и др.

7.3. Гепатолиенальный синдром

Под гепатолиенальным синдромом понимают сочетанное существенное увеличение печени (гепатомегалия) и селезенки (спленомегалия), объединенных системой воротной вены, а также общностью иннервации и лимфооттока этих паренхиматозных органов.

Данный синдром обычно (более, чем в 90 % случаев) возникает в результате диффузных (как острых, так и, особенно, хронических) поражений печени, сопровождающихся затруднениями кровообращения в системе воротной и селезеночной вен, а также при хронических инфекционных и паразитарных заболеваниях (малярия, сифилис и др.), при болезнях накопления (гемохроматоз и др.), при патологии системы крови (гемобластозы, гемолитическая анемия и др.), при амилоидозе (гетерогенной группе заболеваний, обусловленных внеклеточным отложением патологического белка амилоида), при хронических болезнях сердечно-сосудистой системы (пороках сердца, ИБС и др.).

Показано, что гепато- и спленомегалия обусловлены следующими патогенетическими факторами: 1) застой крови в системе воротной вены; 2) гиперплазия лимфоидных, макрофагальных и гистиоцитарных структур; 3) дистрофия гепатоцитов; 4) диффузное разрастание соединительной ткани; 5) развитие цирроза и опухолей печени и селезенки; 6) холестаза; 7) тромбоза, эндофлебита воротной и/или печёночной вен.

7.4. Желтуха

*Желтуху (греч. *ikteros*) рассматривают, как синдром желтушно-*

го окрашивания склер, слизистых оболочек и кожи, обусловленного избыточным накоплением в тканях и крови билирубина в результате нарушения его обмена (образования, захвата, связывания, выведения).

В соответствии с патогенетической классификацией выделяют три основных вида желтух: гемолитическую (предпечёночную, или надпечёночную), паренхиматозную (печёночную) и механическую (обтурационную, постпечёночную, или подпечёночную).

7.4.1. Надпечёночная желтуха

Надпечёночная желтуха возникает в результате усиленного гемолиза эритроцитов (при переливании несовместимой крови, действии гемолитических ядов, сульфаниламидных препаратов, развитии лучевой болезни, сепсиса и т.д.).

При этом количество высвобождающегося гемоглобина может увеличиваться до 35-45 г (при 6-7 г в норме). Это приводит к резкому увеличению содержания в крови свободного (непрямого, неконъюгированного) билирубина в связи с неспособностью печени переводить его полностью в связанный (прямой, конъюгированный) билирубин. Значительно увеличенное в гепатоцитах количество прямого билирубина поступает в составе желчи в желчевыводящие капилляры и протоки, а по ним – в кишечник, где подвергается биохимическим превращениям. Отсюда он поступает в кровь и мочу (в виде уробилиногена и уробилина), а также в кал (в виде стеркобилиногена, стеркобилина и желчных кислот). При данном виде желтухи окраска кожи становится бледно-желтой, кал и моча приобретают темный цвет, развивается гиперхромная, гиперрегенераторная анемия, в крови не отмечается увеличения как количества желчных кислот и холестерина, так и активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

7.4.2. Печёночная желтуха

Печёночная желтуха возникает в результате изолированного или сочетанного нарушения процесса захвата (из крови), связывания (с глюкуроновой кислотой) и выведения (с жёлчью) прямого и непрямого билирубина.

Она может быть трёх видов: паренхиматозной (печёночно-клеточной), энзимопатической и холестатической.

Паренхиматозная желтуха

Встречается наиболее часто, протекает тяжело и вызывается различными гепатотропными повреждающими факторами (вирусами, бактериями, паразитами, четырёххлористым углеродом, алкоголем, аутоантителами).

Сначала обычно происходит повреждение клеточных и субклеточных мембран (повышается их проницаемость), затем – различных органелл и ферментных систем гепатоцитов. Это приводит к развитию разнообразных метаболических нарушений, ослаблению окислительно-восстановительных процессов, снижению, образования и использования макроэргов и усилению нарушений различных гомеостатических функций (уменьшению синтеза белков, липидов, углеводов, образования и выделения жёлчи и т.д.). На фоне дистрофических нарушений постепенно нарастают деструктивные и некротические процессы в паренхиматозных структурах печени, замещаемых усиленно образующейся соединительной тканью. Характер и выраженность структурных, метаболических и функциональных нарушений печени зависят от степени альтерации и количества повреждённых гепатоцитов, а также от стадии развития желтухи.

В динамике паренхиматозной желтухи выделяют *три стадии*.

Для первой (преджелтушной) стадии характерны такие признаки: 1) снижение активности ферментов, разрушающих уробилиноген (проявляется уробилиногемией и уробилиногенурией); 2) повреждение и повышение проницаемости мембран гепатоцитов (сопровождается развитием гиперферментемией, особенно в отношении АЛТ и АСТ, а также гиперкалиемией); 3) снижение активности глюкуронилтрансферазы (проявляется снижением образования прямого билирубина, что приводит к уменьшению содержания стеркобилиногена в крови, моче и кале).

Вторая (желтушная) стадия характеризуется: 1) усилением повреждения и повышения проницаемости мембран гепатоцитов (сопровождается гиперферментемией, расстройством, угнетением билирубинового транспорта с помощью лигандин и глюкуронилтрансферазы); 2) сдавлением жёлчных капилляровотечными гепатоцитами.

Для второй стадии характерны холемия (появление в крови желчных кислот и прямого (связанного) билирубина, появление и увеличение в моче неконъюгированного билирубина, снижение степени уробилиногемии и уробилиногенурии, а также уменьшение

содержания стеркобилиногена в крови, моче и кале). Кожные покровы и слизистые оболочки приобретают оранжевый, интенсивно-желтый или красноватый цвет. Моча приобретает темный цвет (вследствие усиленного выхода из крови большого количества прямого билирубина).

Третья (нарастающая желтушная) стадия отличается: 1) снижением активности глюкуронилтрансферазы, а значит – нарушением процесса глюкуронизации билирубина и угнетением трансмембранного переноса его конъюгированной формы; что проявляется нарастанием содержания непрямого (токсичного) и снижением прямого билирубина в крови; 2) уменьшением концентрации уробилиногена в крови и моче, а также падением содержания стеркобилиногена в крови, моче и кале; цвет мочи становится более тёмным, а кала – более светлым, чем в норме; 3) нарастанием повреждения гепатоцитов, а значит развитием холемии, гиперферментемии, калиемии и печёночной недостаточности.

Общее состояние больных в этой стадии становится тяжёлым. Сначала развивается прекома, далее – кома, затем наступает гибель больных.

Энзимопатическая желтуха

Это сопровождается снижением в гепатоцитах синтеза ферментов, обеспечивающих захват непрямого билирубина из крови, а также конъюгирование непрямого билирубина в прямой и экскрецию его в жёлчные капилляры. Клинически наиболее часто энзимопатическая желтуха проявляется в виде синдрома Жильбера, который развивается у 5 % населения и передается в ряду поколений по аутосомно-доминантному типу.

Холестатическая желтуха

Возникает из-за нарушений оттока жёлчи по внутрипечёночным желчевыводящим путям. Её основу составляет внутрипечёночный холестаза. Обнаруживают при билиарном циррозе, некоторых формах вирусного гепатита, применении ряда лекарственных препаратов (хлорпромазина и др.). От паренхиматозной желтухи отличается менее выраженными расстройствами функций гепатоцитов.

При разрыве внутрипеченочных желчных капилляров, ходов и протоков желчь изливается в печеночную ткань. В этих местах раз-

вивается вторичный билиарный цирроз.

7.4.3. Подпечёночная желтуха

Подпечёночная (обтурационная, механическая) желтуха развивается из-за нарушений оттока жёлчи по внепечёночным желчевыводящим путям. Возникает при сужении или полном закрытии их просвета вследствие закупорки жёлчными камнями, паразитами, утолщения стенок протоков, сдавления их извне рубцами, инфильтратами, опухолями и т.д. Приводит к повышению давления в желчевыводящих путях (вплоть до холангий, холангиол, жёлчных капилляров) и их перерастяжению. Это сопровождается повышением проницаемости последних, поступлением компонентов жёлчи в кровеносные капилляры, а при разрыве жёлчных капилляров – поступлением жёлчи в печёночную ткань. Итогом становится развитие воспалительного процесса в печени с выраженными как местными, так и системными расстройствами. Для этого вида желтухи характерно увеличение в крови содержания непрямого и (особенно!) прямого билирубина, холестерина, жёлчных кислот и активности глюкуронилтрансферазы и щелочной фосфазы. Количество уробилиногена как в крови, так и в моче снижается (вплоть до неопределяемых величин). В моче обнаруживают повышенное содержание жёлчных кислот и (особенно) прямого билирубина. В кале прогрессивно снижаются и исчезают прямой билирубин, жёлчные кислоты, стеркобилин. Как и при других видах желтух, моча тёмная, она приобретает цвет темного пива. Однако, в отличие от них, цвет кала не тёмный, а светлый. Цвет кожи изменяется от желто-серого до зеленовато-грязного.

Подпечёночная желтуха сопровождается развитием типичных синдромов: холемии и гипохолии, или ахолии.

Холемия (от греч. *chole* – жёлчь, *haima* – кровь, то есть «желчекровие») означает повышение содержания в крови составных частей жёлчи (гликохолевой и таурохолевой жёлчных кислот, прямого билирубина). Клинически характеризуется кожным зудом, брадикардией, артериальной гипотензией, раздражительностью, нарушением сна, утомляемостью, депрессией, торможением сухожильных рефлексов.

Гипо- или ахолия (от греч. *hypo-*, *a-* – приставки, означающие снижение и отсутствие признака, *chole* – жёлчь) – снижение или отсутствие жёлчи (жёлчных кислот и пигментов) в кишечнике и кале. Сопровождается снижением полостного, а также премебранного

расщепления жиров, уменьшением образования комплексных соединений жёлчных кислот с жирными кислотами, торможением всасывания последних и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) через слизистую оболочку тонкой кишки, снижением моторики кишечника. В итоге развивается *стеаторея* (*жирный, обычно жидкий, зловонный и обесцвеченный кал*). Клинически проявляется дисбактериозом, усилением процессов брожения и гниения в кишечнике, нарушением его перистальтической активности и т.д.

8. ОСНОВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ СТРУКТУР

К основным заболеваниям печени относят гепатиты, гепатозы, цирроз печени, а желчевыводящих структур – холецистит и желчнокаменную болезнь.

8.1. Гепатиты

Гепатит (от греч. *hepar, hepatos* – печень, *-itis*– суффикс, означающий воспаление) – *воспаление паренхимы печени.*

Различают следующие виды гепатитов: 1) *по происхождению*: первичные (самостоятельные болезни) и вторичные (осложнения других заболеваний, таких как крупозная пневмония, малярия, бруцеллез); 2) *по этиологии*: инфекционные (вирусные, бактериальные, паразитарные) и неинфекционные (алкогольные, промышленные, пищевые, лекарственные, аутоиммунные); 3) *по клиническому течению*: острые (до 6 мес.) и хронические (свыше 6 мес.); 4) *по обратимости развития*: обратимые и необратимые; 5) *по объему повреждения*: очаговые и диффузные.

К очаговым гепатитам относят абсцессы печени, сифилитические гуммы, солитарные туберкулы.

К диффузным гепатитам с преимущественным поражением паренхимы значительной части или всей ткани печени относят инфекционные гепатиты, гепатиты при пневмониях, скарлатине, отравлениях мышьяком, фосфором, свинцом, ртутью, бензолом и др. При диффузных гепатитах значительно повреждаются не только паренхиматозные, но и мезенхимальные (интерстициальные) структуры, особенно при малярии и бруцеллёзе.

В мире свыше 3 млрд. человек инфицированы разными видами вирусов гепатита. Из них ежегодно более 2 млн. больных умирают, преимущественно – от острого вирусного гепатита.

8.1.1. Острые гепатиты

Острые вирусные гепатиты

Острый вирусный гепатит (ОВГ) согласно международной классификации – *острое воспаление тканей печени, вызванное гепатотропными вирусами А, В, С, D (дельта), Е, F, G.*

Одни вирусы гепатита (А, Е, F) передаются энтеральным (фекально-оральным) путём через воду, пищу, грязные руки, хотя не исключена возможность воздушно-капельной передачи.

Другие вирусы гепатита (В, С, D, G) передаются от человека к человеку парентеральным путём. Первая группа вирусов обычно не вызывает, а вторая группа вызывает хроническое поражение печени.

Вирус гепатита А, относимый к РНК-содержащим вирусам, передаётся энтеральным путём. К факторам риска развития данного гепатита относят перенаселённость, несоблюдение правил гигиены, контакты с больным в быту и др. Инкубационный период составляет около 30 (15-50) дней. Вирус гепатита А не вызывает острой массивной деструкции гепатоцитов. *Вероятность перехода острого гепатита А, как и гепатитов Е и F, в хроническую форму мала или отсутствует совсем.* Полное выздоровление отмечается в 90 % случаев.

Вирус гепатита В, относимый к ДНК-содержащим вирусам, передаётся парентеральным путём и признан крайне контагиозным. В группу риска входят наркоманы, проститутки, гомосексуалисты, больные, нуждающиеся в инъекциях (в том числе в трансфузиях крови и её компонентов), гемодиализе и т.д. Инкубационный период в среднем составляет около 60-90 (15-180) дней. Повреждение гепатоцитов при гепатите В обусловлено не прямым поражающим действием вируса, а происходит вследствие развития иммунопатологических реакций с преимущественным вовлечением Т-лимфоцитов и повреждением мембран гепатоцитов в ответ на действие комплекса антиген (HbsAg)-АТ. Это приводит к нарушениям в гепатоцитах энергообразования, синтеза ферментов, белков, липидов, углеводов, комплексных соединений, а также проницаемости клеточных мембран и мембран органелл (особенно митохондрий, рибосом, лизосом). Комплекс-

сы АГ-АТ могут повреждать также другие органы (почки, селезёнку, головной мозг). В мире около 2 млрд человек (то есть треть мировой популяции) инфицированы вирусом гепатита В. *Примерно в 10-15 % случаев острый гепатит В может переходить в хроническую форму, а далее – в цирроз и рак печени.* Риск возникновения рака составляет 5-7 %.

Вирус гепатита D (дельта) проявляет своё высоко патогенное действие в присутствии вируса гепатита В. Не случайно его именуют дефектным вирусом-спутником. При наличии вируса D нарушается течение и ухудшается исход гепатита В, чаще (до 90 % случаев) развивается хроническая форма гепатита, переходящая в цирроз и рак печени.

Вирус гепатита С передаётся преимущественно парентеральным путём (инъекции, переливание крови, гемодиализ, трансплантация органов и др.). Инкубационный период составляет в среднем около 50 (15-160) дней. В мире этим вирусом инфицировано более 200 млн человек. Гепатитом С страдают от 2 до 21 % больных острым вирусным гепатитом. *Он отличается бессимптомностью течения (в 40-75 % случаев) и ещё более высокой (до 60-80 %) вероятностью перехода в хроническую форму с развитием цирроза и рака печени.* Риск возникновения рака печени при инфицировании вирусом гепатита С составляет до 30 %. Распространённость хронического гепатита С в мире варьирует от 0,5 до 2 % населения.

Вирус гепатита Е, относимый к РНК-содержащим вирусам, передаётся преимущественно энтерально, главным образом, через употребление воды. У наркоманов не исключена возможность парентерального заражения. *Возможна реинфекция.* Репликация вируса происходит только в гепатоцитах. Инкубационный период составляет в среднем 40 (17-75) дней. Гепатит чаще возникает у мужчин в возрасте 20-40 лет. Общая смертность больных гепатитом Е составляет 1-2 %, а беременных во II и III триместре – до 20-25 %.

Вирус гепатита G – РНК-содержащий вирус, передаётся парентерально. К группе риска относят наркоманов, больных гемофилией, медицинских работников и др. Частота носительства в популяции составляет около 1,7 %. Вирус реплицируется в печени, моноклеарах, выделяется со слюной. *У 10-20 % больных развивается хронический гепатит. Желтушная форма возникает практически в 100 % случаев.*

Вирус гепатита F, относимый к ДНК-содержащим вирусам, передаётся энтеральным (фекально-оральным) путём, главным образом, через воду. Клинически этот гепатит напоминает грипп, острый гастроэнтерит, характеризуется болезненной печенью, увеличением активности трансаминаз в сыворотке, наличием билирубина в моче, желтушности и т.д.

Острые гепатиты невирусного происхождения

Острые гепатиты невирусного происхождения чаще возникают под влиянием различных токсических, в том числе лекарственных, веществ, оказывающих как прямое, так и не прямое гепатотоксическое действие.

Острый лекарственный гепатит обычно развивается к концу недели от начала приема лекарственного препарата. Возникновение данного вида гепатита зависит не столько от дозы, сколько от длительности приема лекарства. В преджелтушный период больного беспокоят общая слабость и наличие диспепсии (различные нарушения процесса пищеварения). В желтушный период отмечается потемнение мочи, обесцвечивание кала, увеличение размеров печени (гепатомегалия). Гистоморфологическая картина печени напоминает таковую, которая характерна для острого вирусного гепатита. При отмене препарата, вызвавшего острый гепатит, клиническая симптоматика довольно быстро подвергается регрессии.

8.1.2. Хронические гепатиты

Хронический вирусный гепатит – диффузное воспаление ткани печени, сопровождающееся прогрессирующими деструктивно-дистрофическими ее нарушениями, возникающее, как правило, в результате нелеченных или плохо леченных острых вирусных гепатитов B, D и C. В мире свыше 350 млн. человек – хронические носители разных видов вирусов гепатита. Распространённость хронического гепатита C на земном шаре варьирует от 0,5 до 2 % населения. Среди гепатитов B, C и D чаще возникает гепатит B – у 8 % популяции: меньше (1 %) – в Северной Америке, больше (10-20 %) – в Китае и Тайване. В России хронических форм гепатита B вдвое больше, чем острых форм. Только в России количество больных хроническими формами и лиц-носителей вируса гепатита C составляет около 2 млн человек. Причём больных с безжелтушными формами гепатита C в 3-

6 раз больше, чем с желтушными его формами.

Патогенез и исход хронических вирусных гепатитов определяется характером и степенью иммунопатологических реакций с участием Т-лимфоцитов, аутоантител (к ткани печени, гладкой мускулатуре и др.), генетической предрасположенностью к нарушениям иммунологического гомеостаза и т.д.

У больных хроническими вирусными гепатитами довольно высокая вероятность развития рака печени. Летальность при смешанных формах гепатитов (В, D и С) составляет более 75-80 %.

Кроме вирусного, существуют и другие виды хронического гепатита (алкогольный, лекарственный, токсический, метаболический, аутоиммунный, вторичный билиарный).

Хронический алкогольный гепатит развивается после систематического употребления (злоупотребления) алкогольных напитков в течение 3-5 лет. В патогенезе развития алкогольного гепатита важную роль играет образование и прямое гепатотоксическое действие ацетоальдегида (основного метаболита алкоголя). Связываясь с белками гепатоцитов, ацетоальдегид необратимо повреждает клетки, а взаимодействуя с внеклеточными белками, он активизирует склеротические процессы в печени. К другим патогенетическим факторам развития алкогольного гепатита относят образование большого количества свободных радикалов, перекисей и их повреждающее действие на липидные мембраны гепатоцитов. У 8-20 % интенсивно употребляющих алкоголь и алкогольные продукты (особенно их суррогаты) развивается прогрессирующий фиброз печени с замещением паренхиматозной ткани на соединительную ткань с последующим развитием рака печени.

Клинические проявления данного вида гепатита обычно неспецифичны. К ним относятся портальная гипертензия, асцит, желтуха, снижение синтеза половых гормонов. В 10-15 % случаев алкогольный гепатит завершается развитием цирроза печени, который нередко переходит в рак печени.

Клинически хронические гепатиты проявляются: 1) изменениями кожи в виде расчесов, зуда, ссадин, сосудистых звездочек, синяков, кровоизлияний, желтых бляшек; 2) покраснением ладоней рук и подошв стоп; 3) уменьшением оволосения тела и у мужчин, и у женщин; 4) развитием асцита в брюшной полости (вследствие повышения кровяного давления в системе воротной вены); 5) появлением расширенных вен на животе; 6) наличием вздутия живота;

7) развитием желтухи (чаще оранжево-желтого цвета) в результате отложения в коже пигмента билирубина; 8) увеличением в крови содержания общего и прямого билирубина; 9) увеличением размеров печени и селезенки; 10) ухудшением аппетита, наличием постоянной тошноты, неприятного вкуса пищи и непереносимости жирной пищи; 11) постоянными болями в животе, особенно в правом подреберье; 12) нарушением стула (в виде жидкого, сильно пахнущего (вонючего) и обесцвеченного кала); 13) развитием прогрессирующего похудания тела, общей слабости, утомляемости, снижения работоспособности, нарастающего снижения либидо; 14) повышением нервозности и раздражительности; 15) увеличением содержания в крови α -, β - и γ -глобулинов и уменьшением содержания альбуминов; 16) развитием печеночной недостаточности и даже печеночной комы (вследствие некроза клеток печени), сопровождающихся прогрессирующими нарушениями ЦНС, спутанностью и потерей сознания.

8.2. Гепатоз

Гепатоз (от греч. *hepar, hepatos* – печень, *-osis* – суффикс, означающий патологическое состояние, болезнь) – *хроническое заболевание, основу которого составляют дистрофические изменения паренхимы печени.*

Наиболее часто развивается *жировой гепатоз (стеатоз печени) – жировая дистрофия гепатоцитов (жировая инфильтрация печени).* Возникает, главным образом, в результате злоупотребления алкоголем и действия гепатотоксических веществ (в том числе лекарственных средств). К его развитию приводят также сахарный диабет, общее ожирение, синдром Иценко-Кушинга, длительное лечение глюкокортикоидами, несбалансированное питание (избыток жиров и углеводов, недостаток белков, дефицит липотропных веществ в пище: метионина, липокаина, холина, витамина В₁₂), хронические заболевания системы пищеварения, наследственные нарушения обмена веществ в печени. В патогенезе заболевания имеют значение увеличение как поступления липидов в печень и биосинтеза липидов в печени, так и затруднение выхода их из печени (в результате нарушения промежуточного жирового обмена, снижения образования β -липопротеидов и др.).

8.3. Цирроз печени

*Цирроз (от греч. *kirrhos* – оранжевый или цвет загара) печени – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся диффузной дистрофией, фиброзом и некрозом печёночной паренхимы, а также внутripечёчных желчных протоков, приводящими к глубокой перестройке архитектоники печени с образованием структурно аномальных паренхиматозных и соединительнотканых узлов с развитием холестаза и печеночной недостаточности.*

Термин впервые предложил R. Laennec в 1819 г. Смертность от цирроза в разных странах составляет 10-20 на 100 000 населения и продолжает увеличиваться. Наиболее частыми причинами цирроза печени (в 70-80 % случаев) бывают хронический вирусный, алкогольный и аутоиммунный гепатиты, а также хронические приобретённые и наследственные гепатозы, вызванные промышленными ядами, лекарствами, длительным неполноценным питанием, венозным застоем в печени и др.

Цирроз печени характеризуется образованием паренхиматозных узелков-регенератов (диаметром от 1 мм до 5 см), окруженных соединительноткаными клетками (в виде ложных долек). Прогрессирующий фиброз печени сопровождается активной перестройкой печеночной архитектоники, а также сосудистой и лимфатической систем, развитием портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Цирроз печени сопровождается увеличением размеров печени и селезёнки с последующим их уменьшением, варикозным расширением вен пищевода, желудка, тонкой кишки, развитием портальной гипертензии, похудания, общей слабости, кожного зуда, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, геморрагий, хронического гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гипохилии, синдрома мальабсорбции, диареи с объемным и пенистым стулом, нарушением различных функций сердечно-сосудистой, выделительной, иммунной, эндокринной и нервной систем.

Особенности патогенеза, клинического течения и исхода цирроза печени определяются характером, степенью и длительностью повреждений гепатоцитов и их ферментных систем. Повреждения возникают в результате как прямого, так и опосредованного (через нарушение иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем) длительного действия отмеченных выше пато-

генных факторов, а также вследствие изменения реактивности различных соединительнотканых структур. В зависимости от морфологической структуры различают мелкоузловой, крупноузловой и билиарный (первичный и вторичный) циррозы.

8.4. Патология желчевыводящих структур

Рассматривается, как очень распространенный вид патологии. Проявляется развитием таких заболеваний желчных протоков и желчного пузыря, как холангит, холецистит, желчекаменная болезнь. Чаще обнаруживается у женщин 55-70 лет. Основными причинами затруднения прохождения желчи по внутри- и внепеченочным желчным протокам считается механические препятствия оттоку желчи от печени, либо сдавление стенок желчевыводящих протоков снаружи (опухолью, воспаленной тканью, соединительноткаными рубцами), либо закупоркой просвета этих протоков желчными камнями, гельминтами, густой желчью. Важными патогенетическими факторами уменьшения желчевыделения являются нервно-гуморальные механизмы, ответственные как за снижение моторики гладких мышц желчных протоков, так и за спазм сфинктеров желчного пузыря и фатерова сосочка. Основными патогенетическими факторами, ответственными за ускорение желчевыведения считаются гиперпродукция и повышение активности секретина, холецистокинина, мотилина.

8.4.1. Холангит

*Холангит (от греч. *chole* – желчь, *angeion* – сосуд) – воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоках, частый спутник холецистита.*

Причинами развития холангита являются: 1) инфекция (аэробные энтеробактерии); 2) застой желчи в желчевыводящих путях (обусловленный образованием желчных камней, развитием воспалительных соединительнотканых и опухолевых изменений в стенках желчевыводящих протоков; 3) генетическая предрасположенность; 4) аномалии развития стенок желчевыводящих протоков.

Заболевание обычно развивается в возрасте 25-45 лет. Мужчины страдают данной болезнью в 2 раза чаще, чем женщины. Характеризуется лихорадкой с ознобом, повышением СОЭ, увеличенной и болезненной печенью, снижением аппетита, диспептическими явления-

ми, общей слабостью, кожным зудом, периодической желтушностью слизистых оболочек (особенно склер), развитием холестаза и даже цирроза печени, печеночной недостаточности и преждевременной смерти.

8.4.2. Холецистит

Холецистит (от греч. *chole* – желчь, *kystis* – пузырь, *-itis* – суффикс, означающий воспаление) – *острое или хроническое воспаление слизистой оболочки жёлчного пузыря.*

Различают острый, первично-хронический (бескаменный, аллергический, ферментативный, паразитарный) и хронический рецидивирующий (калькулёзный) виды холецистита.

Острый холецистит развивается, как правило, при инфицировании желчного пузыря на фоне нарушения оттока желчи из него и повышения давления в желчевыводящих путях. Кроме того, острый холецистит может развиваться как осложнение желчнокаменной болезни.

Хронический холецистит чаще всего обусловлен наличием желчнокаменной болезни и ее осложнений. Причиной хронического бескаменного холецистита нередко являются паразиты и микробы, а факторами риска его возникновения – переизбыток, особенно жирной пищи.

В пожилом и старческом возрасте, кроме перечисленных патогенных факторов, важное значение имеют расстройства крово- и лимфообращения в стенке желчного пузыря. Прогноз может быть как благоприятный, так и неблагоприятный (развитие эмпиемы – нагноения содержимого и стенки желчного пузыря, перфорация – прободение стенки пузыря с развитием локального и диффузного перитонита).

8.4.3. Желчнокаменная болезнь

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз – от греч. *chole* – желчь, *lithos* – камень) – *заболевание, характеризующееся образованием конкрементов в желчных протоках и, особенно, в желчном пузыре, приводящих к затруднению оттока желчи от печени.*

Клинически сопровождается болью или ощущением тяжести в правом подреберье, отрыжкой горечью, развитием лихорадки. Разви-

вается у 15-30 % населения мира, особенно, у лиц старше 60 и 70 лет, причем у женщин чаще (примерно в 2 раза), чем у мужчин.

Развитию желчнокаменной болезни способствуют малоподвижный образ жизни, избыточное питание, особенно прием высококалорийной (жирной, копченой и острой) пищи, хроническое воспаление желчного пузыря, эмоциональные перегрузки.

Различают холестериновые, известковые, пигментные (билирубиновые, холестериновые) и смешанные камни. Основными типами камней являются пигментные (особенно, холестериновые). Операции по удалению желчного пузыря (холецистэктомия) в связи с образованием в нем камней в экономически развитых странах ежегодно проводят довольно часто (в США около 600 тыс, в России более 110 тыс).

Патогенез и клиника желчнокаменной болезни. В образовании желчных камней ведущую роль играет увеличение в желчи содержания холестерина, кальция, фосфатов, билирубина, протонов (ацидоз), слизи (муцина), микроорганизмов, сгущение и застой желчи, а также изменение соотношения между увеличенным содержанием холестерина и повышающих его растворимость желчных кислот и лецитина (характеризуется снижением хелато-холестеринового индекса, особенно ниже 15).

Общеизвестно, что в механизме образования камней выделяют два этапа: 1) формирование органической матрицы; 2) кристаллизация солей.

Выделяют несколько клинических форм желчнокаменной болезни: болевая (печеночная колика), латентная, диспептическая, торпидная. Данное заболевание может осложняться механической желтухой, холангитом, панкреатитом, эмпиемой и перфорацией желчного пузыря.

Лечение желчнокаменной болезни предполагает либо хирургическое удаление камней, либо разрушение их ультразвуком (литотрипсия). Назначается комплексное лечение с использованием желчегонных, спазмолитических и противовоспалительных средств, лечебной гимнастики, соответствующей диеты, дробного питания и т.д.

8.5. Опухоли печени и структур желчевыводящего (билиарного) тракта

Бывают доброкачественными и злокачественными. Эти опухоли

чаще развиваются у мужчин. Среди всех первичных опухолей печени доброкачественные опухоли составляют 5 %, злокачественные – 95 % (эпителиального и мезенхимального происхождения).

Среди доброкачественных опухолей печени чаще всего (свыше 25 млн чел. ежегодно) развивается гепатоцеллюлярная карцинома (особенно на фоне цирротических изменений органа). Первичные злокачественные опухоли печени встречаются в 30 раз реже, чем вторичные (в виде метастазов из других канцерогенных очагов). Чаще всего в печень метастазируют опухолевые клетки из желудочно-кишечного тракта, легких, молочной железы и почек.

Следует отметить, что среди злокачественных опухолей билиарного тракта чаще возникает карцинома желчного пузыря (3-4 % всех опухолей пищеварительного тракта) и холангиокарцинома (25 % всех злокачественных новообразований гепатобилиарной системы), особенно у лиц старше 60 лет.

9. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Принципы профилактики и лечения болезней печени принципиально такие же, как и принципы профилактики и терапии системы пищеварения.

Профилактика гепатита А состоит в санировании питьевой воды, строгой личной гигиене, дезинфицировании испражнений, тщательном эпидемиологическом обследовании очага инфекции, периодическом определении в сыворотке крови активности аминотрансфераз и альдолазы.

Профилактику гепатита В осуществляют путём проведения пассивной иммунизации (введение иммуноглобулина против гепатита В – препарата антигена, иммуномодуляторов, а также активная иммунизация – применение противогепатической вакцины).

Профилактика цирроза печени заключается в устранении или ослаблении действия этиологических факторов, улучшении условий жизни, труда и отдыха, повышении резистентности и адаптивных возможностей организма, своевременном и эффективном лечении острых и хронических заболеваний печени и профилактике их различных осложнений.

Лечение острого вирусного гепатита (за исключением гепатита А): 1) срочная госпитализация; 2) длительный постельный режим;

3) назначение соответствующей диеты (включающей энергетически полноценную пищу с увеличением доли растительной клетчатки, ограничением экстрактивных и богатых холестерином продуктов и запрещением использования разных видов сала); 4) питьё соответствующих минеральных вод; 5) внутривенное введение растворов глюкозы, электролитов, неокompенсана; 6) парентеральное введение антиоксидантов, аскорбиновой кислоты и рибоксина.

При тяжёлом течении острого вирусного гепатита показаны противовирусные препараты (α - и β -интерферон, ацикловир, рибавирин и др.), глюкокортикоиды и иммуномодуляторы с отменой различных лекарств, особенно анальгетиков (в том числе наркотических), транквилизаторов. Все больные подлежат диспансерному наблюдению в течение 1 года с соблюдением охранительного режима и диеты в течение 3-6 мес.

Лечение острых токсических гепатитов: 1) прекращение поступления яда в организм, быстрое его обезвреживание (терапия антидотом) и удаление из организма; 2) назначение соответствующей диеты, поливитаминов, гепатопротекторных, антиоксидантных, антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов; 3) применение гемодиализа, гемосорбции и других детоксицирующих методов и средств.

Лечение хронических вирусных гепатитов: 1) соблюдение режима труда; 2) исключение физической и умственной перегрузки, приёма алкоголя, несбалансированного питания, контакта с гепатотропными ядами; 3) строгое соблюдение правил личной гигиены; 4) назначение соответствующей диеты, включающей механически и химически щадящую пищу; 5) назначение следующей лекарственной терапии:

- гепатопротекторы: силибинин, силибор, легалон, карсил, урсосан;
- иммуномодуляторы: левамизол, натрия нуклеинат, продигиозан, тактивин, тимуса экстракт, фитоадаптогены;
- противовирусные препарат: интерферон альфа, β -интерферон (как рекомбинантный, так и природного происхождения), ацикловир, рибавирин;
- анти-оксиданты (катерген, олифен, эмоксипин, мексидол);
- поли-витамины;
- безбелковые печёночные гидролизаты (сирепар, прогепар, рипазон и др.).

При лечении аутоиммунных гепатитов показаны противовоспалительные и иммуносупрессорные средства (глюкокортикоиды, аза-

тиоприн), а больные подлежат диспансерному наблюдению с соблюдением режима труда, ограничением физических и эмоциональных нагрузок.

Лечение цирроза печени: 1) щадящий режим жизни с ограничением физических нагрузок, больным рекомендуют чаще лежать, полностью исключить приём алкоголя и гепатотоксических веществ; 2) психотерапия; 3) диета с ограничением белков и поваренной соли; 4) комплексная терапия: поливитамины, гепатопротекторные средства, препараты крови и кровезаменители, средства дезинтоксикации (декстроза, аскорбиновая кислота, кобаламид, альбумин, плазма, глюкокортикоиды с азатиоприном).

Лечение холецистита: 1) соответствующая диета, лечебная физкультура и санаторно-курортное лечение; 2) антибактериальные средства (тетрациклин, котримоксазол); 3) желчегонные препараты, стимулирующие желчеобразование (*холеретики*: жёлчь + чеснок + крапивы листья + активированный уголь; жёлчь + порошок из рапсеас и слизистой тонкой кишки, бессмертника песчаного цветки, кукурузы столбики и рыльца, препараты шиповника) и желчевыделение (*холекинетики* :магния сульфат, сорбитол); 4) спазмолитики (атропин, метоциния йодид, дротаверин, папаверин, аминофиллин и т.д.).

Лечение желчнокаменной болезни осуществляют с использованием консервативного метода (включающего средства, используемые для терапии холецистита) и основного метода: 1) *хирургическое лечение* (холецистэктомия с лапаротомией или лапароцентезом); 2) *литотрипсия* (от греч. *lithos* – камень, *tripsis*) – раздробление, то есть разрушение известковых, пигментных и смешанных конкрементов ультразвуком; 3) *хелотерапия* – медикаментозное растворение холестериновых камней с помощью лекарственных препаратов: урсодезоксихолевая кислота и др.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите и охарактеризуйте морфологические и физиологические особенности печени.
2. Каковы отличительные особенности патологии печени?
3. Какова этиология нарушений деятельности печени?
4. Дайте классификацию основных видов патологии печени.
5. Назовите и охарактеризуйте основные клинико-биохимические синдромы, возникающие при патологии печени.
6. Дайте определение понятию «печеночная недостаточность». Назо-

вите и охарактеризуйте ее проявления.

7. Перечислите и охарактеризуйте основные клинико-патолофизиологические синдромы при патологии печени.

8. Дайте определение понятиям «желтуха», «холемия», «гипохолия», «ахолия».

9. Назовите и охарактеризуйте основные виды желтух.

10. Назовите и кратко охарактеризуйте основные заболевания печени и желчевыводящих путей.

11. Каковы принципы профилактики и лечения острых вирусных гепатитов?

12. Каковы принципы профилактики и лечения невирусных гепатитов?

13. Каковы принципы лечения хронических вирусных гепатитов?

14. Каковы принципы профилактики и лечения циррозов печени?

15. Каковы принципы лечения холециститов и желчекаменной болезни?

ЛЕКЦИЯ 28

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Патология почек – важный раздел учебной медико-биологической дисциплины «Патофизиология», изучающий закономерности возникновения, течения, клинических проявлений и исхода наиболее часто встречающихся структурных, метаболических и функциональных нарушений почек, а также принципы их профилактики и лечения.

Различные же конкретные виды патологии почек у конкретных больных изучает *нефропатология* (нефрология) – важная составная часть внутренних болезней человека.

Патология почек проявляется разнообразными видами нефропатий (*nephropathia*, от греч. *nephros* – почка, *pathos* – страдание). Термином «нефропатия» обозначают различные воспалительные, дистрофические, деструктивные и опухолевые поражения почек.

1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

К ним относятся следующие: 1) нефропатии отмечаются приблизительно у 2% населения Земного шара и составляют 6 % среди всех видов заболеваний; 2) почечная патология развивается преимущественно (более 60 %) в молодом 20-40-летнем возрасте; 3) почечные заболевания имеют затяжной и прогрессирующий характер течения; 4) лечение почечных болезней представляет большие затруднения; 5) больные с почечной патологией нуждаются в квалифицированной и длительной медицинской помощи, соблюдении строгой диеты и щадящего образа жизни; 6) среднегодовой прирост рака почек в последние годы увеличивается и достиг 8 %; 7) клеточно-тканевые структуры почек достаточно устойчивы к гипоксии, но весьма чувствительны, как к промышленным и природным ядам, так и ко многим лекарственным препаратам (сульфаниламиды, антибиотики: стрептомицины, неомицины, канамицины, тетрациклины), к недоброкачественной пище, к пищевым добавкам (специи, соль) и др.; 8) почечные заболевания приводят к частой утрате трудоспособности, тяжелой инвалидизации и высокой летальности, особенно у лиц молодого возраста.

2. РОЛЬ НЕФРОПАТИЙ В ПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА

Почечная патология сопровождается возникновением следующих расстройств: 1) кислотно-основного состояния; 2) осмотического давления; 3) уровня метаболитов (главным образом, азотистых) в крови и тканях; 4) регуляция АД; 5) секреции эритропоэтинов и ингибиторов эритропоэтинов (а значит – регуляция эритропоэза в костном мозге, количества эритроцитов в крови и ОЦК); 6) секреции ренина (а значит – активности РААС), простагландинов (особенно PGE, PGA, PGI), кининов, серотонина и других ФАВ, регулирующих АД, тонус сосудов и т.д.; 7) мочеобразование и мочевыделение; 8) растворения камнеобразующих неорганических и органических соединений и выведение их с мочой и др.

Выраженная, а тем более прогрессирующая патология почек всегда приводит к нарушениям различных видов гомеостаза организма, его адаптации и резистентности, снижению работоспособности и высокой летальности почечных больных.

3. ЭТИОЛОГИЯ НЕФРОПАТИЙ

По происхождению причины нефропатий делят на: первичные и вторичные, наследственные и приобретенные, внутриутробные и постнатальные.

Первичные нефропатии бывают следующих видов:

1) аномалии развития (агенезии, аплазии) почек, в том числе количественные (отсутствие части почки, одной или двух почек, наличие дополнительной части или целой почки); расположения (дистопии) почек (одностороннее или двустороннее либо опущение, либо расположение органа выше нормального); формы почек (например, подковообразная, S-образная почка); размеров почек (увеличение, уменьшение); структуры почки (коркового или мозгового вещества);

2) наследственные тубулопатии (структурные или метаболические дефекты различных отделов канальцев почек, сопровождающиеся расстройствами процессов диффузии, реабсорбции, секреции и экскреции). В частности, наследственные энзимопатии эпителия канальцев проявляются расстройствами энергетического и пластического обменов, сопровождаются развитием протеинурии (главным образом глобулинурии и альбуминурии), сахарного диабета (особенно глюкозурии, а также пентозурии, фруктозурии), солевого (натрие-

вого, калиевого, фосфатного, кальциевого, хлорного) и водного (несахарного) диабета и др.;

3) наследственные повреждения различных структур клубочков почек и др.

Вторичные виды нефропатий бывают острыми и хроническими. Они представлены, *во-первых, самостоятельными заболеваниями клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов почек* (гломерулонефриты, интерстициальные нефриты (в том числе, лекарственные и токсические), нефрозы, нефрозонефриты, вторичный васкулит (в том числе, лекарственный, вирусный и др.), ишемический некроз почек (чаще всего, мозгового вещества), опухоли почек (доброкачественные и злокачественные); *во-вторых, сопутствующими заболеваниями почек* (амилоидоз, саркоидоз, системные коллагенозы, сердечно-сосудистые болезни, эндокринопатии и др.).

Приобретенные в процессе онтогенеза нефропатии встречаются наиболее часто. Они могут быть вызваны самыми различными патогенными факторами и неблагоприятными условиями.

По природе причины вторичных нефропатий делят на биологические, химические, физические, психогенные и социальные.

Биологические причины: 1) инфекционные факторы (вирусы, микоплазмы, риккетсии, бактерии, грибы, паразиты); 2) противпочечные антитела; 3) иммунные комплексы; 4) аллергены; 5) Т- и В-лимфоциты-киллеры; 6) гормоны и ФАВ (их избыток, недостаток, нарушение соотношения) и т.д.

Химические причины: 1) соли тяжёлых металлов (свинца, ртути, сулемы, урана, хрома, мышьяка и др.); 2) органические соединения (четырёххлористый углерод, хлороформ и др.); 3) токсины грибов, пищевых продуктов; 4) лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, салицилаты и др.).

Физические причины: 1) проникающая радиация (в том числе радионуклиды, продукты радиоактивного распада); 2) СВЧ-воздействия (радарные установки); 3) травмы почек; 4) высокая и низкая температура окружающей среды и др.

К *психогенным причинам* относят факторы, вызывающие стойкое психоэмоциональное напряжение, стресс, невроз.

К *социальным причинам* относят следующие факторы: плохие условия жизни, работы, отдыха, нищету и др.

Патогенные факторы действуют на почки прямо и опосредованно.

При прямом (непосредственном) влиянии патогенных факторов могут страдать практически все структуры почек (паренхима, интерстициальная ткань, кровеносные и лимфатические сосуды, юкстагломерулярный аппарат и др.).

Опосредованное действие патогенных факторов на почку и мочевыводящие структуры реализуется через нарушение деятельности различных как регуляторных, так и исполнительных систем. В том числе мочевыводящих структур.

В формировании почечной патологии важное место занимают экзо- и эндоаллергены, как антигенного, так и гаптенного происхождения. Эндогенные аллергены, повреждая ткань почек, обычно видоизменяют структуру почечных белков. Против них организм начинает синтезировать антитела (АТ), которые соединяются с антигенами (АГ) и образуют совместно с факторами комплемента губительный для почек комплекс (АГ+АТ+факторы комплемента).

Помимо специфических факторов (аутоантигенов, аутоантител и их комплексов), раздражающих и повреждающих клеточно-тканевые структуры почек, существует также много неспецифических факторов, ответственных за возникновение перекрестной сенсибилизации.

При развитии тех или иных повреждений почек нарушаются различные их гомеостатические функции. Среди них особое значение занимают расстройства экскреторной (мочеобразовательной и мочевыделительной) функции почек.

4. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Нарушения мочеобразования возникают в результате нарушения в почках одного, нескольких или всех основных внутрипочечных процессов: 1) *филтрации* плазмы крови (образование первичной мочи) в клубочках нефронов; 2) *реабсорбции* (активного и пассивного транспорта воды, ионов, различных веществ из первичной мочи в кровь); 3) *секреции* (транспорта ионов и различных веществ из клеток эпителия канальцев и клеточно-тканевых структур, главным образом коркового слоя, в просвет канальцев почек); 4) *инкреции* (синтеза и высвобождения разных ФАВ: эритропоэтина, ренина, урокиназы, простагландинов, кининов и др.); 5) *эскреции* (выведения из организма путем филтрации и секреции воды, ионов, метаболитов, ФАВ и др. из крови в просвет канальцев).

Расстройства этих основных процессов, лежащих в основе различных видов нефропатий, в том числе заболеваний почек, проявляются как почечными, так и внепочечными синдромами.

5. ПОЧЕЧНЫЕ СИНДРОМЫ

Почечные синдромы характеризуются следующими основными изменениями: 1) суточного и парциального количества мочи – диуреза (от греч. *diureo* – отделять мочу), 2) ритма мочеиспускания, 3) качественного состава мочи, 4) удельного веса мочи.

Эти изменения лежат в основе острой и хронической почечной недостаточности, нефритического и нефротического синдромов, синдрома тубулярной недостаточности, синдрома уремии и др.

5.1. Изменения количества мочи (диуреза)

Изменения диуреза бывают следующих видов: полиурия, олигурия, анурия.

Полиурия (от греч. *polys* – много, множество; *uron* – моча) – состояние, характеризующееся увеличением диуреза выше соответствующих нормальных величин (более 1-2 л в сутки), как правило, со снижением удельного веса мочи.

Полиурия возникает в результате: 1) гипергидратации организма (вследствие избыточного поступления жидкости алиментарным, перектальным или парентеральным путями); 2) резкого усиления кровотока через корковое вещество почки; 3) повышения гидростатического давления в сосудах клубочков; 4) уменьшения онкотического давления крови в сосудах и тканях почек; 5) увеличения коллоидно-осмотического давления канальцевой мочи и др.; 6) снижения реабсорбции воды (вследствие недостатка АДГ и/или уменьшения чувствительности рецепторов к АДГ дистальных извитых канальцев почки слизистой мочевого пузыря); 7) снижения реабсорбции ионов натрия (в результате недостатков альдостерона, избытка натрийуретического гормона, окислительных ферментов в дистальных извитых канальцах почек).

Олигурия (от греч. *oligos* – малый, немногочисленный; *uron* – моча) – состояние, характеризующееся снижением суточного диуреза ниже соответствующих нормальных величин (или менее 1 л в сут.),

как правило, с увеличением удельного веса мочи. При олигурии суточный диурез может снижаться до 200-150 мл.

Олигурия возникает вследствие: 1) обезвоживания организма; 2) выраженного спазма приносящих артериол почек; 3) артериальной гипотензии; 4) повреждения и закупорки капилляров клубочков и капсулы Шумлянского-Боумана; 5) усиления реабсорбции воды, катионов натрия, кальция, различных анионов в разных (особенно дистальных отделов) канальцев нефронов и слизистой мочевого пузыря.

Анурия (от греч. *an* – отсутствие, *uron* – моча) – состояние, характеризующееся уменьшением мочевыделения ниже 50 мл в сут. или полным ее отсутствием.

Анурия возникает в результате: 1) сильного рефлекторного и гуморального спазма приносящих артериол (отмечаемого при значительном увеличении в крови содержания катехоламинов, вазопрессина, ангиотензина-2, ангиотензина-3, серотонина, особенно, при болевом синдроме); 2) резко выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 60-50 мм рт.ст.), характерной для массивной кровопотери, коллапса, шока, комы; 3) повреждения клубочков и канальцев почки (имеющих как воспалительный, так и дистрофический характер); 4) нарушения мочеиспускания (развивающегося при травмах, опухолях, мочевых камнях лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, уретры).

5.2. Изменения ритма мочеиспускания

Изменения ритма мочеиспускания бывают следующих видов:

Поллакиурия, или поллакизурия (от греч. *pollaxis* – много раз, часто; *uron* – моча) – частое мочеиспускание или частые позывы к мочеиспусканию. Обычно сопровождается полиурией, но может отмечаться нормурия и олигурия.

Оллакизурия (от греч. *Ollakis* – мало, редко; *uron* – моча) – редкое мочеиспускание или редкие позывы к мочеиспусканию. Обычно сопровождается олигурией.

Никтурия (от греч. *nyktos* – ночь, темнота; *uron* – моча) – такое нарушение суточной ритмики мочеиспускания, когда диурез обычно увеличивается ночью и уменьшается днем. В норме же дневной диурез в 3-4 раза выше, чем ночной.

5.3. Изменения качественного состава мочи

Под расстройствами качественного состава мочи понимают появление в моче веществ, которые не присутствуют в ней в норме, или резкое увеличение содержания в моче веществ, которые в норме определяют в незначительных количествах.

5.3.1. Протеинурия

Протеинурия – состояние, сопровождающееся увеличением (больше 60-80 мг/сут) в моче количества белков (как альбуминов, так и глобулинов). Обычными лабораторно-клиническими методами количество белка в моче здоровых людей не определяют, хотя специальными методами его находят (до 60-80 мг/сут).

Протеинурия бывает физиологической или функциональной, при которой белок в моче содержится до 0,1 г/л, и патологической (почечного и внепочечного происхождения), при которой белок в моче определяется более 0,1 г/л.

Физиологическая протеинурия характеризуется преимущественно альбуминурией, присутствием незначительных количеств α - и β -глобулинов и отсутствием γ -глобулинов. Она возникает при приеме большого количества белковой пищи, повышенной мышечной работе, ортостатической пробе, выраженном лордозе у детей, дегидратации и/или охлаждении. Важно отметить, что физиологическая протеинурия исчезает после устранения вызвавшей ее причины.

Патологическая протеинурия, сопровождающаяся повышенным содержанием в моче различных белков (альбуминов, α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, γ -глобулинов). Она может быть трех видов: преренальной, ренальной и постренальной.

Преренальная протеинурия развивается вследствие: 1) расстройства общего кровообращения, приводящего к уменьшению доставки крови к почкам или затруднению оттока от них; 2) усиленного как образования в организме патологических белков, так и выделения их из него; 3) «подвижной почки», приводящей к гипоксии последней; 4) гемолиза эритроцитов, сопровождающегося гемоглобинурией.

Ренальная протеинурия возникает при нефротическом или нефритическом синдроме в результате повреждения клубочков и/или канальцев.

Постренальная протеинурия возникает при воспалении, повреждении, опухолях различных мочевыводящих и семявыводящих структур, предстательной железы.

Важно отметить, что протеинурия может быть преходящей и постоянной, немассивной и массивной (выделение белка соответственно менее и более 0,1 г/кг массы тела за сутки).

Массивная протеинурия имеет самостоятельное клиническое значение, всегда приводит к развитию гипопротеинемии, изменению белкового спектра сыворотки крови, сопровождается различными клиническими расстройствами.

5.3.2. Гемоглобинурия

Гемоглобинурия – состояние, сопровождающееся появлением в моче гемоглобина (Hb), обычно возникающего либо при разрушении большого количества эритроцитов (обычно не менее шестой части всех эритроцитов), либо при недостаточности макрофагальной системы почек.

5.3.3. Гематурия

Гематурия – состояние, характеризующееся появлением в моче свежих (красных, неизмененных) или выщелоченных (серых, измененных) эритроцитов.

Различают почечную и внепочечную гематурию.

Почечная гематурия возникает в результате повреждения клубочков (мальпигиевых телец), а также канальцев почек. Развивается при нефритах, нефрозах, травмах, опухолях, гемофилии, капилляротоксикозе и характеризуется наличием в моче выщелоченных эритроцитов. Часто сочетается с протеинурией и бывает стойкой.

Внепочечная гематурия развивается вследствие альтеративных изменений структур мочевыводящего аппарата. Встречается при мочекаменной болезни (вследствие повреждения почечными камнями, воспалительными процессами, опухолями слизистых оболочек лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, уретры) и т.д. Характеризуется наличием в моче свежих (красных) эритроцитов, бывает нестойкой (проходит после ликвидации воспалительного процесса), может сочетаться или не сочетаться с протеинурией.

Следует отметить, что с суточной мочой здорового человека постоянно выделяются свежие эритроциты (до 0,5-2 млн.).

5.3.4. Цилиндрурия

Цилиндрурия – состояние, характеризующееся появлением в моче цилиндров, являющихся единственными элементами мочи только почечного происхождения и представляющими из себя белковые слепки канальцев почек.

Различают следующие виды цилиндров:

Стекловидные (гомогенные, гиалиновые) цилиндры – это свернувшиеся в трубочку белки. Их наличие в моче свидетельствует о повышенной проницаемости, как клубочков, так и канальцев. Образование этих цилиндров зависит не только от интенсивности выделения белков с мочой, но и от условий, способствующих свертыванию белка (желтуха, изменение рН крови и тканей).

Зернистые цилиндры – гиалиновые цилиндры, содержащие распавшиеся эпителиальные клетки канальцев.

Эритроцитарные и *лейкоцитарные* цилиндры – гиалиновые или зернистые цилиндры с адгезированными к их поверхности эритроцитами и лейкоцитами.

Эпителиальные цилиндры – цилиндры, представленные слущенными клетками эпителия канальцев почек.

Жировые цилиндры – это цилиндры, представленные дегенеративными и слущенными эпителиальными клетками канальцев, покрытых капельками жира.

Восковидные цилиндры – это цилиндры, возникающие при дистрофических процессах в канальцах почек (в частности они выявляются при амилоидозе, жировой дистрофии и т.д.).

Следует отметить, что в суточной моче здорового человека постоянно присутствуют гиалиновые цилиндры (в количестве до 20 000-100 000).

5.3.5. Лейкоцитурия

Лейкоцитурия – состояние, характеризующееся повышением в моче количества лейкоцитов. Она может быть слабо и сильно выраженной. Слабо выраженная лейкоцитурия больше характерна для

почечной патологии, особенно если она сопровождается протеинурией и гематурией (с выщелоченными эритроцитами). *Сильно выраженная лейкоцитурия* обычно развивается при инфицировании мочевыводящего аппарата (уретрите, цистите, пиелите, пиелонефрите).

Следует отметить, что *в суточной моче здорового человека постоянно обнаруживают лейкоциты (чаще в количестве до 1-2, реже до 3-4 млн).*

5.3.6. Бактериурия

Бактериурия – состояние, характеризующееся повышением в моче количества бактерий.

У здорового человека в осадке абсолютно свежей мочи бактерии присутствуют в количестве менее 10^6 в 1 мл. Такую концентрацию бактерий в моче не считают патологической. В случае наличия бактерий в 1 мл мочи в количестве 10^6 и больше, бактериурию считают патологической (об этом свидетельствует появление красного осадка при добавлении к моче трифенилтетразоля).

5.3.7. Эпителиурия

Эпителиурия – состояние, характеризующееся наличием эпителиальных клеток в моче. Обычно возникает при воспалительных процессах в мочевыводящих путях, когда слущивание эпителия происходит быстрее, чем в норме. По виду эпителиальных клеток в моче можно выяснить локализацию патологического процесса. Например, большие клетки плоского эпителия имеют пузырьное происхождение. Клетки переходного эпителия определяются в других частях мочевыводящих путей.

5.3.8. Кристаллурия

Кристаллурия – состояние, характеризующееся наличием осадков разных солей в моче.

В норме (у здорового человека) осадки солей в моче, как правило, отсутствуют. В единичных количествах могут встречаться лишь аморфные ураты (кристаллы мочевой кислоты) и оксалаты (кристаллы щавелевокислого кальция).

При различной патологии осадки солей представлены разными

видами. В развитии камней в почках и мочевыводящих путях наибольшее значение имеет появление в моче кристаллов мочевой кислоты, трипельфосфатов (образуются в щелочной среде), нейтральных фосфатов (образуются в щелочной и слабокислой среде), карбоната кальция (образуется в щелочной среде), а также увеличение содержания аморфных уратов и оксалатов.

Выпадение солей в осадок (развитие кристаллурии) происходит при: 1) значительном и стойком изменении реакции мочи, либо в кислую, либо в щелочную сторону; 2) нарушениях ее коллоидного состояния; 3) расстройствах условий растворимости солей.

5.4. Изменения удельной плотности мочи

Удельная плотность мочи главным образом зависит от количества выделенных с ней органических соединений (мочевины, глюкозы и др.) и электролитов (Na, K, Ca, Cl и др.). Последнее определяется характером и интенсивностью процессов клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, что в большой степени зависит от гормонального контроля (АДГ, альдостерона, натрийуретического фактора, глюкокортикоидов). В норме, в зависимости от количества и качества пищи и воды, удельная плотность мочи колеблется в широком диапазоне (1,015-1,030 и даже 1,002-1,030).

Стойкие изменения удельной плотности мочи как в сторону ее снижения (например, при пиелонефрите), так и в сторону повышения (например, при остром гломерулонефрите), – показатель нарушения способности почек соответственно концентрировать или разводить мочу.

При нефротическом синдроме относительная плотность мочи в течение суток часто определяется на низком и не меняющемся в течение суток уровне (от 1,008 до 1,012), не зависящем от объема пищи и питья. Такое состояние называют *изостенурией*, или *изогипостенурией* (от греч. *isos* – равный, *sthenos* – сила, *uron* – моча). Изостенурия – надежный показатель нарушения способности почек образовывать концентрированную мочу. Подобные сдвиги возможны и в условиях гипергидратации организма, когда относительная плотность мочи снижается и обычно составляет менее 1,009.

В условиях дегидратации организма удельная плотность мочи повышается и обычно составляет 1,030 и более. Это служит показателем нарушения способности почек образовывать гипотоническую

мочу (т.е., разводить ее).

6. ВНЕПОЧЕЧНЫЕ СИНДРОМЫ

6.1. Отеки

*Отеки – увеличение количества внеклеточной жидкости. Они могут иметь почечное и внепочечное происхождение. Почечные отеки развиваются, как правило, при нефротическом синдроме, хотя могут возникать и при нефритическом синдроме. Ведущим механизмом их образования считают гипопротеинемию (возникающую в результате протеинурии), а также повышение гидрофильности тканей, капилляропатию, активизацию РААС, повышение секреции и активности альдостерона, АДГ, сопровождающееся увеличением реабсорбции натрия и воды в канальцах почек. Все это приводит к увеличению количества интерстициальной жидкости (отека), особенно в подкожной клетчатке лица (*facies nephritica*).*

6.2. Артериальная гипертензия

Развивается вследствие ишемии почек различного генеза (например, при диффузном остром или хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите, сужении почечной артерии и ее ветвей в результате атеросклероза, тромбоза, эмболии, сдавления рубцом или опухолью и т.д.). Проявляется значительным повышением и систолического, и диастолического АД. Возникает в результате активизации прессорной (РААС, САС, $\text{PGF}_{2\alpha}$) и угнетения депрессорной (PGE , PGA , PGI , кинины) систем почек, задержки ионов натрия и воды, что приводит к набуханию эндотелия, особенно резистивных сосудов, а также к повышению тонуса миофибрилл артериол и чувствительности их α_1 -адренорецепторов к катехоламинам, увеличению (на 50-60 %) ОЦК. Все это приводит к перегрузке сердца, как объемом, так и сопротивлением.

6.3. Анемия

Развивается в результате снижения образования в почках эритропоэтинов и / или увеличения секреции их ингибиторов, а также нарушения экскреторной функции почек, приводящего к повышению

в организме содержания токсических, главным образом, азотсодержащих продуктов. Важное влияние на развитие анемии оказывают интенсивная гематурия, развитие геморрагического синдрома, дефицит железа, витаминов В₁₂ и С, а также трансферрина и транскобаламина. Все это нарушает дифференцировку, деление и созревание эритроидных клеток и приводит к развитию прогрессирующей гипохромной анемии.

6.4. Нарушения гемокоагуляции

Обычно отмечаются при остром и хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите, нефротическом синдроме. Сначала они проявляются *гиперкоагуляцией крови* и снижением активности фибринолитической системы крови. Позже, особенно при нарастании почечной недостаточности, развивается *гипокоагуляция крови* (в результате дефицита прокоагулянтов и тромбоцитов), активизируются как антикоагулянтная система (повышается образование гепарина, уменьшается активность гепариназы и др.), так и система фибринолиза. В итоге формируется и нарастает геморрагический синдром.

7. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Из группы заболеваний почек и мочевыводящих путей чаще всего возникает уретрит и цистит, менее часто – пиелит, пиелонефрит, почечная колика и мочекаменная болезнь, реже – нефриты, нефрозы, нефрокальциноз, нефросклероз, нефроптоз, опухоли и др. Распространенность этих заболеваний (особенно рака почек) в последние десятилетия повышается.

Уретрит (*urethritis*) – воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала, как правило, инфекционной природы (возбудители – гонококки, протей, кишечная палочка, трихомонада и др.). Сопровождается выделениями из мочеиспускательного канала, жжением, зудом, болями при мочеиспускании.

Цистит (*cystitis*) – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, чаще микробного происхождения. Факторами риска являются затруднения оттока мочи из мочевого пузыря, беременность, запоры, воспаление половых органов, уретриты, охлаждение, местные нару-

шения кровообращения.

Пиелит (*pyelitis*) – *воспаление слизистой оболочки почечной лоханки*. Пиелит без должного лечения обычно переходит в пиелонефрит.

Пиелонефрит (*pyelonephritis*, от греч. *pyeloso* – лохань, *nephros* – почка, *-itis* – суффикс, означающий воспалительный процесс) – *инфекционно-воспалительное заболевание с преимущественным поражением чашечно-лоханочных мочевыводящих структур и интерстициальной (соединительной) ткани почек*.

Пиелонефрит – наиболее частое заболевание почек. Его встречают в 2 раза чаще, чем гломерулонефрит (примерно у 50 % всех нефрологических больных). Около половины умерших от хронической почечной недостаточности (ХПН) страдали пиелонефритом. Женщины, в сравнении с мужчинами, чаще и в более молодом возрасте болеют пиелонефритом. Заболевание может быть первичным или вторичным, острым или хроническим.

Острый пиелонефрит

Заболевание вызывается разнообразными бактериями на фоне сниженного специфического и неспецифического иммунитета. Возбудители чаще проникают в почку восходящим путем (при уретритах, циститах, пиелитах, простатитах), а также гематогенно и лимфогенно, особенно, при мочекаменной болезни, затруднениях венозного оттока и мочеотделения. Прогноз обычно благоприятный.

Хронический пиелонефрит

Заболевание у женщин развивается в два раза чаще, чем у мужчин. При прогрессировании процесса участки воспаления замещаются соединительной тканью. Почки сморщиваются, уменьшаются в размерах, поверхность становится бугристой с рубцовыми втяжениями. В почечной ткани определяются лейкоцитарные инфильтраты и участки склероза. В клетках канальцев развиваются дистрофические и атрофические процессы.

Клиническая картина. В течение многих лет заболевание протекает скрыто. Сначала появляются такие симптомы как слабость, повышенная утомляемость, периодическая лихорадка, после перенесённых инфекций выявляют умеренную лейкоцитурию, цилиндрурию, протеинурию. Позже появляются дизурические явления, пастозность век по утрам, артериальная гипертензия (сначала транзиторного и умеренного характера, позже – постоянного, выраженного и даже

злокачественного характера), приводящая к головным болям, нарушениям зрения и деятельности сердца. Периоды рецидивов увеличиваются, периоды ремиссий сокращаются. Определяют выраженную лейкоцитурию и гематурию, умеренную протеинурию, цилиндрурию и бактериурию, повышение диуреза и натриуреза. Нарушается способность почек концентрировать мочу. *Прогноз* – неблагоприятный.

В большинстве случаев развивается ХПН с олигурией, канальцевым ацидозом, синдромом потери солей и резким ухудшением течения сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, атеросклероза, интоксикации и др.).

Почечная колика – болевой синдром, проявляющийся острыми сильными болями в поясничной области (чаще в момент движения конкрементов по мочевыводящим путям), иррадирующими по ходу мочеточников. Кроме обструкции мочеточников или просвета сфинктера мочевого пузыря, к колике приводят поликистоз почек, гидронефроз и др. Провоцирующие факторы почечной колики – прыжки, бег, длительная ходьба, поднятие тяжестей и др.

Опухоли почек (*ren*), **мочеточников** (*ureter*), **мочевого пузыря** (*vesicauritaria*), **мочеиспускательного канала** (*urethra*). Доброкачественные опухоли почек (фибромы, липомы и др.) встречаются в 5 % случаев, злокачественные – в 95 %. Чаще развивается аденокарцинома, клетки которой метастазируют в легкие, кости, печень, головной мозг, лимфатические узлы и другие органы.

Почечно-каменная болезнь (*nephrolitiasis*) – хроническое заболевание, обусловленное нарушениями обмена веществ, в результате чего образуются конкременты (камни) в чашечках и лоханках почек. Конкременты приводят к различным патологическим изменениям почек, мочевыводящих путей, количества и состава мочи и обычно сопровождаются почечной коликой.

Нефрокальциноз (*nephrocalcinosis*) – дистрофическое поражение почек, сопровождающееся образованием и отложением в их паренхиме нерастворимых фосфорно-кальциевых солей и приводящее к нефросклерозу с развитием почечной недостаточности.

Нефросклероз (*nephrosclerosis*) – замещение паренхимы почек соединительной тканью, приводящее к их уплотнению, сморщиванию и резкому нарушению гомеостатических функций.

Нефроптоз (*nephroptosis*) – патологическое состояние, характеризующееся опущением и значительной подвижностью почки (почек)

вследствие слабости ее связочного аппарата, а также нарушений гемо- и уродинамики.

Нефриты (*nephritis*, от греч. *nephros* – почка, *-itis* – суффикс, свидетельствующий о воспалительном характере процесса) – *группа заболеваний воспалительного происхождения (в том числе вследствие иммунного процесса), характеризующиеся, как правило, диффузным поражением различных почечных структур с вовлечением в патологический процесс сначала клубочков, потом канальцев нефронов, а позже – интерстициальной ткани и сосудов почки.*

Клиника болезней почек (главным образом нефритов) впервые подробно была описана английским врачом Ричардом Брайтом (1827). Термин нефрит предложил в 1840 г. Рейне. В России серьезным изучением патологии почек занимались профессора С.П. Боткин, С.С. Зимницкий, М.С. Вовси, Е.М. Тареев, Н.Р. Палеев, С.И. Рябов и др. В крупных городах России создана единая нефрологическая служба, включающая и НИИ нефрологии.

Среди различных (более 20) видов нефритов наиболее распространены острые и хронические диффузные гломерулонефриты. Их частота составляет 11-13 на 10 000 человек. Гломерулонефриты бывают первичными (наследственными) и вторичными (приобретенными, возникающими вследствие других заболеваний).

Острый диффузный гломерулонефрит (ОДГН)

В этиологии ОДГН наибольшее значение имеет стрептококковая инфекция (чаще всего 12-й штамм β-гемолитического стрептококка группы А), обычно возникающая на фоне предшествующего выраженного общего охлаждения организма и ослабленной его резистентности. Данный возбудитель обладает значительной тропностью к базальной мембране клубочков. Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, весной или в осенне-зимний период года, как правило, после перенесенной ангины, скарлатины, тонзиллита и другой кокковой и вирусной инфекции.

Патогенез заболевания обусловлен нарушениями иммунной системы, имеющими чаще аутоаллергическую природу. Важно отметить, что между белками стрептококков, противострептококковыми антителами и белками почек (особенно базальной мембраны клубочков, а также канальцев и соединительной ткани) существует большое сходство. Отсюда понятно, почему после перенесенного тонзиллита, скарлатины и других инфекционно-аллергических и токсических заболеваний (обычно уже через 2-3 нед) так часто вовлекаются в пато-

логический процесс почки. В результате прямого воздействия токсинов стрептококков, а также иммунных комплексов (АГ+АТ) на белки базальной мембраны и других структур почек образуются аутоантигены, обуславливающие синтез нефроцитотоксических аутоантител. Это еще больше повреждает клеточно-тканевые и сосудистые структуры почек. В связи с этим, патологический процесс прогрессирует и охватывает все большие объемы почечной ткани.

Клиническая картина ОДГН проявляется преимущественно в моносимптомной, реже (в 2-3 раза) в развернутой форме.

Для моносимптомной формы ОДГН характерен умеренный мочевого синдром: 1) небольшая (до 0,1 г/сут) протеинурия; 2) умеренная гематурия (до 5-20 эритроцитов в поле зрения); 3) умеренная лейкоцитурия (до 5-15 лейкоцитов в поле зрения); 4) умеренное снижение, как клубочковой фильтрации, так и удельной плотности мочи.

Для развернутой формы ОДГН характерны как почечные (протеинурия, гематурия и лейкоцитурия), так и внепочечные (артериальная гипертензия и отеки) синдромы, а также жалобы больного на общую слабость, снижение работоспособности, тупые ноющие, иногда сильные боли в поясничной области, дизурические явления.

К тяжёлым осложнениям ОДГН относят острую сердечную (левожелудочковую) недостаточность, эклампсию (*eclampsia*, от греч. *eclamsis* – внезапное возникновение судорожных припадков вследствие интоксикации), острую почечную недостаточность, гиперкалиемию, гипохромную анемию, гиперхолестеринемию. В их развитии большое значение отводят психоэмоциональным, физическим и холодовым нагрузкам, интоксикациям, инфекциям, нарушениям режима питания (например, избыток белков, жиров, солей, специй, воды), приёму антибиотиков (тетрациклина, неомицина, канамицина и др.).

Хронический диффузный гломерулонефрит (ХДГН) – *диффузное двустороннее воспалительное заболевание почек*. Этиология, патогенез, клиническое течение и исход могут быть различными.

ХДГН чаще (в 60-90 % случаев) возникает как самостоятельное скрытое медленно текущее первично хроническое заболевание, реже (в 10-40 % случаев) – как следствие недолеченного или пропущенного ОДГН. Среди умерших от заболеваний почек и мочевыводящих путей ХДГН встречаются у 20-25 % больных, среди них преобладают мужчины в возрасте 40-60 лет.

Этиология ХДГН может быть как инфекционной (преимущественно стрептококковой), так и неинфекционной (преимущественно

лекарственной, токсической, травматической) природы. Очень часто ХДГН возникает как осложнение инфекционного эндокардита, диффузных васкулитов и др. патологии.

Патогенез. Основную роль в механизмах развития ХДГН, как и ОДГН, играют расстройства иммунной системы. Наряду с повреждающим действием образующихся аутоантигенов и иммунных комплексов, в механизме развития ХДГН определенное значение имеет гиперчувствительность замедленного типа.

Клиническая картина ХДГН, как и ОДГН, проявляется в следующих основных вариантах течения: превалирование почечного (мочевого) синдрома (около 65 % больных), гипертензивного синдрома (около 30 % больных), нефротического (отечного) синдрома (около 3 % больных), смешанного синдрома (около 2 % больных).

Для ХДГН характерно нарушение азотовыделительной функции почек, приводящее к накоплению в крови и тканях азотсодержащих белковых и небелковых продуктов метаболизма (индикана, креатина, креатинина, аммиака). У больных возникают и усугубляются не только почечные (боли в области поясницы, дизурические явления), но и внепочечные (головные боли, повышенная утомляемость, разбитость тела, слабость и др.) симптомы.

Наиболее серьезными осложнениями ХДГН являются: 1) вторичные иммунодефициты, сопровождающиеся инфекционными заболеваниями (пневмония, бронхит, абсцессы, фурункулы и др.); 2) ранний атеросклероз; 3) инсульты; 4) гипертрофия и дилатация левого желудочка; 5) хроническая недостаточность почек; 6) уремия

Нефроз (нефротический синдром) – *группа невоспалительных дистрофических заболеваний и синдромов, характеризующихся первичным повреждением почечных канальцев и вторичным вовлечением в патологию клубочков и интерстиция почек.*

Понятие «нефроз» ввел Muller (1905), объединив все дегенеративные и невоспалительные заболевания почек. Для нефроза характерно повреждение почечных канальцев и клубочковых мембран. Чаще развивается липоидный нефроз, реже – амилоидный.

Этиология. По происхождению нефроз делят на первичный и вторичный. *Первичный* возникает из-за генетических дефектов метаболизма (например, липидов и/или белков). *Вторичный* развивается после перенесенных различных тяжелых заболеваний (гломеруло-нефрита, нефропатии беременных, сахарного диабета, сепсиса, красной волчанки, отравлений).

Патогенез. Основную роль в генезе различных форм нефроза (нефротического синдрома) отводят расстройствам иммунологических механизмов (в виде гиперчувствительности замедленного типа). В ответ на экзогенные или эндогенные антигены происходит синтез антител (преимущественно Ig M). Иммунные комплексы откладываются в области базальной мембраны канальцев клубочков и мезангиальных клеток, изменяют их структуру и резко повышают проницаемость (в том числе, для белков).

Клиническая картина характеризуется развитием и прогрессированием протеинурии, возникающей в результате усиления фильтрации белков в клубочках и угнетения реабсорбции альбуминов в проксимальных извитых канальцах. Это приводит к прогрессирующей гипопроteinемии, которая усиливается вследствие активизации катаболических процессов в организме. Одновременно развивается диспротеинемия (снижение содержания альбуминов, увеличение α_2 - и β -глобулинов) и гиперлипидемия (за счет повышения синтеза холестерина и понижения липолиза), активизация РААС, гипергидратация (внеклеточная и внутриклеточная), торможение гликогеноза в печени, гиперкоагуляция крови.

Прогноз зависит от характера и тяжести основного заболевания, иммунного статуса организма, возникновения различных осложнений, развития почечной недостаточности.

Нефрозонефриты – заболевания, проявляющиеся сочетанием нефроза (чаще всего, липидного) и диффузного гломерулонефрита.

Почечная недостаточность – состояние организма (клинический синдром или симптомокомплекс), при котором почки не способны выполнять свои многочисленные гомеостатические функции даже в состоянии физического покоя при базальном приеме белков (0,5 г/кг массы тела в сут) и нормальной деятельности остальных органов.

В зависимости от скорости развития выделяют острую и хроническую формы почечной недостаточности. В их основе чаще лежит тубулярная или тотальная недостаточность. Один из важных морфологических показателей почечной недостаточности – значительное (более чем в два раза) уменьшение количества функционирующих нефронов. При этом страдают все основные процессы в почках и нарушается постоянство внутренней среды организма.

Острая почечная недостаточность (ОПН) – очень тяжелая патология, нередко приводящая к летальному исходу. Встречаются с частотой 30-50 человек на 1 млн жителей в год. Только в США на до-

лю ОПН приходится 5 % всех больных, госпитализированных в больницы общего профиля, и от 10 до 30 % больных, поступивших в отделения интенсивной терапии.

В клиническом течении ОПН различают 4 или 5 стадий: инициальную (начальную), олигоанурии, нормализации диуреза, развития полиурии, восстановления (выздоровления).

Первая (начальная) стадия, определяемая первичным заболеванием, характеризуется незначительным снижением диуреза.

Вторая стадия (олигоанурии) характеризуется прогрессирующим снижением диуреза и значительными расстройствами основных жизненных функций (ЦНС, кровообращения, дыхания, метаболизма). Больные могут погибнуть в эту стадию заболевания.

При эффективных лечебных мероприятиях возникает третья стадия – восстановление нормального диуреза (хотя содержание азотосодержащих соединений еще не повышено).

Четвертая стадия – развитие полиурии (содержание азотосодержащих соединений нормальное или снижено). Однако при этом организм теряет значительное количество жидкости и электролитов, что сопровождается снижением ОЦК, гипокалиемией, гипоосмией, ацидозом, дегидратацией. Больные могут погибнуть и в эту стадию болезни.

При благоприятном течении заболевания может развиваться пятая стадия, характеризующаяся постепенным восстановлением основных гомеостатических функций почек.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) возникает в результате прогрессирования патологических процессов во всех структурно-функциональных элементах почек с нарушением процессов фильтрации, реабсорбции, секреции, экскреции и метаболизма.

Отмечается ХПН в различных регионах мира у более, чем 100 больных на 1 млн. населения. Причем, у мужчин она развивается в более ранние сроки, чем у женщин. К развитию ХПН и гибели больных быстрее приводит ХДГН, медленнее – хронический пиелонефрит.

В этиологии ХПН наибольшее значение имеют прогрессирующие воспалительные, сосудистые, опухолевые, дистрофические и др. хронические заболевания: гломерулонефрит, пиелонефрит, интерстициальный нефрит, системная красная волчанка, склеродермия, поликистоз, гидронефроз, амилоидоз, опухоли почек, гипертоническая болезнь и др.

В патогенезе ХПН важное место принадлежит развитию структурной, метаболической и функциональной неполноценности нефронов в результате прогрессирования фибропластических, склеротических изменений в них, запустевания и атрофии одних и компенсаторной гипертрофии других нефронов. Макроскопически почки уменьшены в размерах и сморщены.

В клиническом течении ХПН также выделяют следующие стадии: 1) инициальная (латентная); 2) полиурии; 3) нормализации диуреза с последующим развитием прогрессирующей олигурии; 4) терминальная (предсмертельная анурия).

Начальные клинические признаки ХПН возникают при снижении числа функционирующих нефронов (ЧФН) до 50-30 % от исходного их количества. Выраженные клинические признаки – при еще большем снижении ЧФН (до 25-10 % от нормы). Терминальная стадия ХПН в виде уремии появляется при снижении ЧФН и клубочковой фильтрации почек ниже 10 % от нормы.

Клиника ХПН значительно более многообразна, чем ОПН. Основные проявления ХПН обусловлены азотемией (задержкой в крови и тканях аммиака, мочевины, креатина, креатинина, мочевой кислоты, аминокислот, дипептидов, олигопептидов, особенно молекул средней массы, полипептидов, гуанидинов, полиаминов, пуриновых производных, ФАВ, гормонов).

Интоксикация организма обуславливает анорексию (отсутствие аппетита), диспептические явления (тошнота, рвота, понос), снижение массы тела (из-за активации катаболических процессов), кожный зуд, головную боль, энцефалопатию, прогрессирующую слабость, апатию, расстройства кровообращения, дыхания, систем детоксикации. Развиваются тяжелые перикардиты, миокардиты, плевриты, артриты (из-за накопления флогогенных факторов), анемии (из-за дефицита эритропоэтина и ускорения распада эритроцитов), гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия. Все это приводит к появлению и прогрессированию судорог и азотемической комы.

Исход ХПН – всегда неблагоприятный.

8. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Они заключаются в следующем:

1. Предупреждение возникновения и эффективное лечение различных острых и хронических инфекций в органах ротовой полости,

дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем, а также в коже.

2. Недопущение развития, как иммунодефицитов, так и аллергических реакций и заболеваний.

3. Осуществление закаливания организма к действию низких температур и влажного воздуха.

4. Избегание, как переохлаждения, так и перегревания организма.

5. Соблюдение гигиены кожи и слизистых оболочек, особенно области промежности, наружных половых органов, пищеварительной и мочевыделительной систем, своевременно их санировать.

6. Недопущение длительных задержек мочеиспускания и дефекации.

7. Осуществление регулярного питания с использованием качественной и разнообразной пищи приемом не менее 1,5 л жидкости (воды) в сутки, ограничение и исключение приема консервированных продуктов и специй.

8. Предупреждение развития гиподинамии.

9. Соблюдение активного (подвижного) образа жизни.

10. Сохранение хорошего психоэмоционального состояния организма.

11. Предупреждение развития длительных и/или интенсивных стрессов, имеющих отрицательное биологическое и социальное значение для организма.

9. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Лечение наиболее распространенных и тяжело протекающих острых и обострений хронических болезней почек (гломерулонефритов и пиелонефритов, нефрозов и др.) проводят в условиях специализированного стационара, где почечные больные должны соблюдать постельный и эмоционально-щадящий режим, находиться в теплом и сухом помещении.

Лечение разнообразной почечной патологии включает этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы терапии.

Этиотропная терапия призвана устранить или снизить патогенное действие причинных факторов и неблагоприятных внешних и внутренних условий, приводящих к развитию того или иного почечного заболевания, а также другие болезни, вторично вызывающие почечную патологию или существенно влияющие на ее развитие. Важна

тщательная санация очагов как острой, так и хронической инфекции.

Патогенетическая терапия призвана разорвать цепь механизмов (основного звена, ведущих и второстепенных звеньев) развития почечного заболевания. Для этого используется мероприятия и средства заместительного, стимулирующего, тормозящего и корригирующего лечения в целях: 1) нормализации состояния нарушенных регуляторных (нервной, эндокринной, гуморальной, иммунной) и жизненно важных исполнительных (сердечно-сосудистой, лимфатической, дыхательной, пищеварительной и др.) систем; 2) ликвидации или ослабления воспалительных и деструктивных процессов: метаболических расстройств, эндогенной интоксикации, нарушений реологических свойств крови и т.д.

Саногенетическая терапия призвана активизировать восстановление нарушенных структур, метаболических процессов, функций, а также репаративной регенерации поврежденных клеточно-тканевых структур, прежде всего, почек и мочевыводящих путей, а также других органов и систем организма, вовлеченных в патологию.

Симптоматическая терапия направлена на ликвидацию или ослабление разнообразных объективных и субъективных расстройств, вызванных как основным, так и сопутствующими заболеваниями. В частности, с этой целью используют лекарственные и нелекарственные средства для ослабления и ликвидации отеков, анемий, артериальных гипертензий, тромбогеморрагических расстройств, рвоты, диареи, головных болей, а также дерматитов, стоматитов, гастритов, энтеритов, колитов, дерматитов и других заболеваний.

Больные с острыми и, особенно, с хроническими болезнями почек должны находиться под тщательным систематическим диспансерным врачебным наблюдением. Вне приступов обострения их следует направлять на санаторно-курортное лечение в места с сухим теплым и жарким климатом.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что означает термин «нефропатии» и каковы особенности патологии почек?
2. Назовите и охарактеризуйте основные виды нефропатий.
3. Назовите и охарактеризуйте основные механизмы нарушений экскреторной функции почек.
4. Назовите и охарактеризуйте основные почечные синдромы.
5. Назовите и охарактеризуйте основные виды нарушений диуреза.

6. Назовите и охарактеризуйте основные виды нарушений качественного состава мочи.
7. Назовите и охарактеризуйте основные внепочечные синдромы при патологии почек.
8. Дайте классификацию основных болезней почек.
9. Каковы этиология, патогенез, основные клинические проявления и осложнения острого и хронического диффузного гломерулонефрита?
10. Каковы этиология, патогенез, клиническая картина и прогноз острого и хронического пиелонефрита?
11. Каковы этиология, патогенез, клиническая картина и прогноз нефротического синдрома?
12. Дайте определение понятия «почечная недостаточность», назовите и охарактеризуйте ее основные проявления.
13. Назовите последовательно развивающиеся стадии острой и хронической почечной недостаточности.
14. Перечислите и кратко охарактеризуйте другие синдромы и заболевания почек и мочевыделительных путей.
15. Каковы принципы профилактики болезней почек?
16. Каковы принципы лечения основных болезней почек?

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.
ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙ-
СКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

ЧАСТЬ 4

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

Рязань, 2018

УДК 616-092 (075.8)
ББК 52.52
К-39

Под ред. проф. Ю.Ю Бяловского, проф. В.В. Давыдова

**Рецензенты: д.м.н., проф. М.М. Лапкин,
д.м.н., проф. О.М. Урясьев**

Авторы-составители: Ю.Ю. Бяловский, В.В. Давыдов,
И.И. Дедов, А.В. Дергунов, Г.Н. Крыжановский, В.И. Николаев,
В.Н. Цыган, В.А. Черешнев, С.А. Шустова

К-39 Курс лекций по патофизиологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов: в 4-х ч. / Ю.Ю. Бяловский [и др.]; под ред. Ю.Ю. Бяловского, В.В. Давыдова. – Рязань, 2018. – Ч. 4. – 260 с.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов 2-3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов медицинского университета. Составление пособия проводилось с учетом актуализированных ФГОС ВО для укрупненных групп специальностей «Клиническая медицина, Науки о здоровье и профилактическая медицина, Фармация. В пособие вошли тематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля.

Табл. 5. Рис. 19.

©Авторы, 2018
©ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Часть 4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

- Лекция 29.** Патопфизиология системы иммунобиологического надзора (Шустова С.А., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.) 4
- Лекция 30.** Патопфизиология эндокринной системы (Дедов И.И., Давыдов В.В.) 51
- Лекция 31.** Патопфизиология нервной системы (Крыжановский Г.Н., Давыдов В.В.) 93
- Лекция 32.** Патопфизиология боли и обезболивания (Черешнев В.А., Давыдов В.В., Бяловский Ю.Ю.) 130
- Лекция 33.** Стресс и его роль в адаптации и дезадаптации организма (Давыдов В.В., Николаев В.И., Бяловский Ю.Ю.) 155
- Лекция 34.** Патопфизиология экстремальных и терминальных состояний (Черешнев В.А., Давыдов В.В., Цыган В.Н.) 182
- Лекция 35.** Патопфизиология наркомании и токсикомании (Порядин Г.В., Бяловский Ю.Ю., Давыдов В.В., Шустова С.А.) 219

ЛЕКЦИЯ 29

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

1. ПОНЯТИЕ О СИСТЕМЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

В процессе эволюционного развития организм выработал систему защиты от появления в нем чужеродных (антигенных) веществ и соединений, которая получила название *системы иммунобиологического надзора* (ИБН) или *иммунной системы* (ИС). Механизмы защиты бывают специфическими и неспецифическими.

К факторам неспецифической резистентности организма относятся система комплемента, пропердин, натуральные киллеры, фагоциты, интерферон и другие цитокины (лимфокины и монокины), белки острой фазы, лизоцим, защитные факторы слизистых и кожи.

Специфическая резистентность представлена иммунными реакциями. Совокупность иммунных реакций организма, направленных на поддержание генетического постоянства внутренней среды, составляют иммунологическую реактивность. К иммунным реакциям относятся клональная активация лимфоцитов, антителообразование, гиперчувствительность, иммунологическая память, иммунологическая толерантность, идиотип-антиидиотипическое взаимодействие.

Основная функция системы ИБН состоит в определении носителей чужеродно генетической информации и запуске реакций, направленных на их уничтожение. Носитель чужеродной генетической информации называется антигеном (АГ).

2. СТРУКТУРА И КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

2.1. Структура иммунной системы

Иммунная система представлена лимфоидной тканью, в которой выделяют центральные и периферические органы.

В *центральных органах* (костный мозг, тимус) происходит лимфопоэз и антигеннезависимое созревание лимфоцитов. В костном мозге находятся ранние предшественницы Т- и В-лимфоцитов (преТ- и преВ-клетки). ПреВ-клетки созревают в В-лимфобласты, которые

размножаются и дифференцируются в В-лимфоциты в костном мозге. Т-лимфобласты размножаются и дифференцируются в Т-лимфоциты в тимусе под влиянием биологически активных тимических факторов.

Тимус (вилочковая железа) к моменту рождения человека весит около 11 грамм, окончательно созревает к пяти годам и достигает максимального размера (30-40 грамм) к двенадцати годам жизни. После полового созревания тимус подвергается инволюции и замещается жировой и соединительной тканью.

Т-лимфоциты в тимусе «учатся» распознавать чужеродные АГ. «Обучение» состоит из двух этапов и включает «положительную» и «отрицательную селекцию».

«Положительную» селекцию осуществляют эпителиоциты тимуса, которые «предъявляют» Т-лимфоцитам различные молекулы в комплексе с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС).

Т-лимфоциты, рецепторы которых эффективно связались с экспрессированными на эпителиальных клетках молекулами МНС, активируются и получают от эпителиоцитов сигнал на выживание и размножение, а нежизнеспособные или ареактивные Т-лимфоциты погибают.

«Отрицательную» селекцию проводят дендритные клетки тимуса, которые удаляют аутореактивные клоны Т-лимфоцитов путем индукции у них апоптоза.

Более 99 % Т-лимфоцитов погибает в тимусе при селекции, а 1 % клеток превращается в зрелые лимфоциты, распознающие чужеродные биополимеры.

К периферическим органам иммунной системы относятся:

- 1) лимфатические узлы, лимфатические протоки и селезенка;
- 2) скопления лимфоидной ткани слизистых оболочек (Mucous-Associated Lymphoid Tissue – MALT): евстахиева труба; носоглотка и миндалины; бронхи и грудные железы (у женщин); лимфоидная ткань желудка и пейеровы бляшки тонкого кишечника; аппендикс, солитарные фолликулы толстого кишечника и лимфоидная ткань мочеполовой системы.
- 3) лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (Skin-Associated Lymphoid Tissue – SALT).

В периферических органах Т- и В-лимфоциты контактируют с антигеном, в результате чего образуется клон специфических лимфоцитов или антител (представляющий антигензависимый этап созревания лимфоцитов), которые осуществляют реакции по уничтожению конкретного АГ.

2.2. Клетки иммунной системы

1. **Антигенпрезентирующие клетки (АПК):** макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты; взаимодействуют с АГ неспецифично.

2. **Регуляторные клетки:** Т-индукторы, Т-хелперы, естественные регуляторные Т-клетки; регулируют иммунный ответ, выделяя медиаторы (цитокины) и лиганды.

3. **Эффекторные клетки:** плазматические клетки (образуются из В-лимфоцитов), цитотоксические Т-клетки (Т-киллеры); эффекторные Т-клетки воспаления с фенотипом CD4⁺ (Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа); нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, натуральные киллеры (НК), макрофаги; являются непосредственными исполнителями иммунного ответа.

4. **Клетки памяти:** Т-клетки памяти с фенотипом CD8⁺; Т-клетки памяти с фенотипом CD4⁺; долгоживущие плазматические клетки; В-клетки памяти; живут долго, сохраняя информацию об АГ многие годы (10 и более лет).

5. **Нулевые лимфоциты** (ни Т-, ни В-), составляющие около 50 % всех лимфоцитов костного мозга и 5 % лимфоцитов крови (функция их до сих пор не ясна).

Иммуноциты обеспечивают специфическое распознавание АГ, развитие клеточного и гуморального иммунного ответов, иммунологической памяти, гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, формирование иммунологической толерантности.

Неиммунные Т-лимфоциты живут несколько месяцев или лет, а В-лимфоциты – несколько недель или месяцев. Активированные лимфоциты живут всего несколько суток.

Для распознавания АГ лимфоциты имеют на своей поверхности специальные рецепторы. Рецепторы В-лимфоцита (BCR – от англ. B-cell receptor) и особого $\gamma\delta$ Т-лимфоцита (происходящего из автоном-

ного ростка стволовых клеток, мигрировавших в покровные ткани на ранних этапах эмбриогенеза; в созревании минуют тимус) отличаются чужеродные АГ, а рецепторы Т-лимфоцита (TCR – от англ. T-cell receptor) распознают «измененные свои клетки».

На поверхности лимфоцитов также есть специальные молекулы, которые служат их маркерами и называются CD-антигены (Cluster of Differentiation, или Definition).

Т-лимфоциты обеспечивают развитие клеточного иммунного ответа, но также запускают гуморальный иммунный ответ. Они циркулируют в крови, составляют 60-70 % от числа периферических лимфоцитов и находятся в паракортикальных зонах лимфоузлов и периартериолярных пространствах селезенки.

Каждый Т-лимфоцит экспрессирует TCR, состоящий из двух цепей – α и β , и имеет один из корецепторов – CD4 или CD8, необходимые для распознавания антигенов гистосовместимости II и I классов соответственно (HLA II и HLA I). Общим маркером Т-лимфоцитов является молекула CD3, которая ассоциирована с TCR и служит для проведения сигнала внутрь клетки. Образование и выделение TCR на мембране Т-лимфоцитов происходят в антигеннезависимом периоде. Каждый Т-лимфоцит распознает только один АГ, т.к. экспрессирует только один вариант TCR.

Приблизительно 60 % зрелых Т-лимфоцитов экспрессируют молекулу CD4, а 30 % имеют CD8 рецептор. Таким образом в норме соотношение $CD4^+$ клеток к $CD8^+$ лимфоцитам составляет 2 : 1.

$CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты выполняют различные функции: $CD4^+$ – являются иммунорегуляторами, а $CD8^+$ – эффекторами.

$CD4^+$ Т-лимфоциты называются «хелперы» (от англ. to help – помогать) или «помощники»: выделяя цитокины, они влияют на все клетки, участвующие в иммунном ответе. В зависимости от вида продуцируемых цитокинов Т-хелперы делятся на два типа.

Т-хелперы 1 типа (T_{h1}) синтезируют интерлейкины-2 и 3 (IL-2, 3), γ -интерферон (IFN- γ) и индуцируют развитие клеточного иммунного ответа.

Т-хелперы 2 типа (T_{h2}) продуцируют IL-4, 5, 6, 9, 10, 13 и обеспечивают гуморальный иммунный ответ.

$CD8^+$ Т-лимфоциты являются эффекторными клетками (Т-киллеры), которые обладают секреторной активностью и прямой цитотоксичностью. Они анализируют клетки собственного организма в

поисках измененной структуры комплекса АГ – HLA I класса.

Мишенями Т-киллера являются мутантные клетки, клетки, пораженные вирусом или внутриклеточно паразитирующей бактерией, клетки аллогенного трансплантата. Эффекторную функцию Т-киллера стимулирует T_{H1} .

Выделяют также Т-супрессоры и Т-антисупрессоры, существование которых оспаривается до сих пор.

В организме Т-лимфоциты обеспечивают развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), трансплантационный, противоопухолевый и противобактериальный иммунитет (туберкулез, сифилис и др.), определяют силу и продолжительность иммунной реакции.

В-лимфоциты составляют 10-20 % от количества циркулирующих в крови лимфоцитов. Они также присутствуют в костном мозге, в периферической лимфоидной ткани (лимфоузлы, селезенка, скопления лимфоидной ткани слизистых и кожи) и отвечают за развитие гуморальных иммунных реакций.

Каждый В-лимфоцит имеет ВСR, который состоит из мономерных Ig M и Ig D. Под действием антигенного стимула В-клетки дифференцируются (бласттрансформируются) и превращаются в клетки-антителопродуценты – плазмциты, секретирующие иммуноглобулины (Ig). Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов начинается в костном мозге, а затем происходят в периферических органах иммунной системы, куда они отселяются на стадии предшественников.

Эффекторными молекулами гуморального иммунного ответа являются иммуноглобулины – антитела (АТ).

Ig M (5-10 % от всех сывороточных иммуноглобулинов) продуцируется первым и в наивысших концентрациях при первичном иммунном ответе; появляется в крови в начале иммунного ответа и затем замещается Ig G. Ig M являются основными рецепторами для распознавания АГ на поверхности зрелых В-лимфоцитов. В сыворотке крови существуют в виде пентамеров (имеют 5 мономерных субъединиц). Не проникают через плаценту. Связывают комплемент и активируют его по классическому пути. Вызывают агглютинацию корпускулярных и преципитацию растворимых АГ.

Ig G составляет 75-80 % от всех сывороточных иммуноглобулинов. Вырабатываются и при первичном, и при вторичном иммунном ответе вслед за Ig M; способны проникать в ткани, а также через плаценту; связывают и активируют комплемент по альтернативному пу-

ти.

Ig A составляют 7-15 % общего количества сывороточных иммуноглобулинов, но также определяется в секретах (в слюне, вагинальном секрете, сперме, бронхиальном секрете, в пищеварительном тракте) и грудном молоке. Ig A содержит «секреторный» компонент, который защищает молекулу от разрушения протеолитическими ферментами. Ig A осуществляет свое действие чаще местно, чем в системной циркуляции.

Ig E определяются в плазме еще в меньших количествах и составляют от 0,05 до 0,003 %. Ig E представляют собой цитотфильные АТ, которые фиксируются на мембранах тучных клеток тканей и базофилах крови. Ig E ответственен за развитие анафилактических реакций: при связывании АГ с Ig E, фиксированных на мембранах клеток, происходит их дегрануляция и выброс биологически активных веществ.

Ig D (1 %) присутствует в плазме в низкой концентрации. Его роль в иммунном ответе не совсем ясна. Предполагается, что он необходим для созревания и дифференцировки В-лимфоцитов: Ig D экспрессируется на мембране В-лимфоцитов, формируя рецептор (BCR).

Макрофаги (А-клетки) в иммунном ответе осуществляют процессинг АГ и его презентацию иммунокомпетентным клеткам; продуцируют цитокины, влияющие на функции лимфоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов, а также участвуют в удалении из организма АГ.

3. ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Иммунный ответ – процесс взаимодействия клеток иммунной системы, индуцируемый антигеном и приводящий к образованию эффекторных клеток и /или молекул для элиминации данного антигена.

Иммунный ответ всегда специфичен, хотя и сопровождается различными неспецифическими реакциями (фагоцитоз, активация комплемента, натуральных киллеров и др.).

Основу межклеточной кооперации в иммунном ответе составляет взаимодействие нескольких видов иммуноцитов и других клеток организма с участием цитокинов. Иммунная реакция начинается после распознавания АГ, которое осуществляют лимфоциты при помощи

TCR и BCR рецепторов. Если чужеродность АГ установлена, запускается пролиферация клона специфичных к данному АГ лимфоцитов-эффекторов, способных уничтожить АГ. Это приводит к накоплению Т- и В-клеток иммунологической памяти. Иммунный ответ продолжается в среднем около трех недель. Как уже было сказано, выделяют клеточный и гуморальный иммунный ответ.

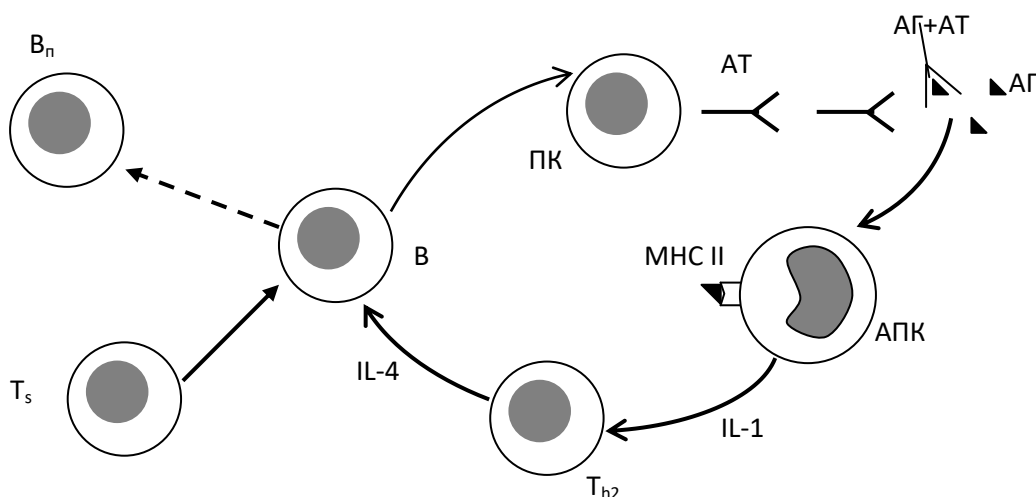


Рис. 1. Кооперация клеток в гуморальном иммунном ответе: $B_{п}$ – В клетка памяти; АТ – антитело; АГ – антиген; АПК – антиген презентующая клетка; T_{h2} – Т хелпер ($CD4^{+}$); В – В лимфоцит; T_s – Т супрессор ($CD8^{+}$); ПК – плазмоцит; ИЛ – интерлейкин

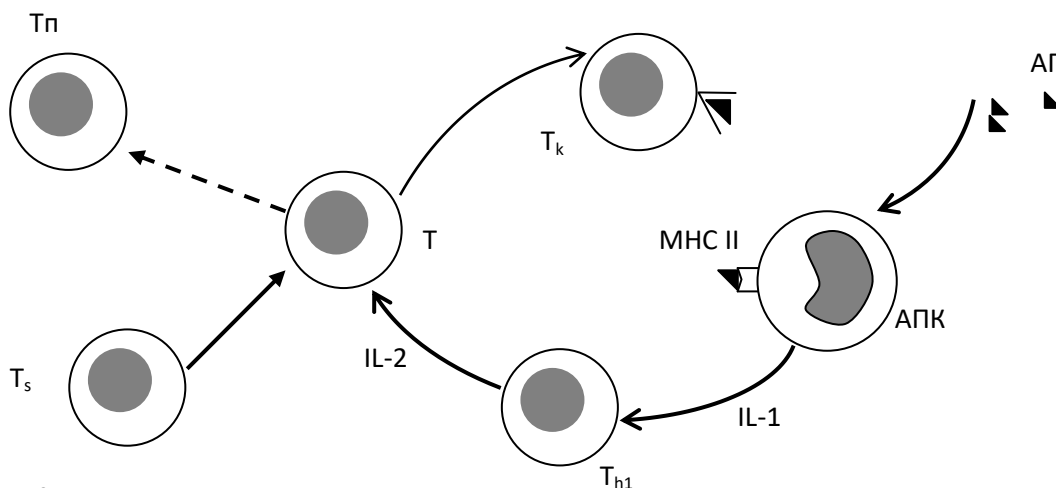


Рис. 2. Кооперация клеток в клеточном иммунном ответе: $T_{п}$ – Т клетки памяти; АГ – АГ; АПК – АГ презентующая клетка; T_{h1} – Т хелпер ($CD4^{+}$); Т – Т-лимфоцит; T_s – Т супрессор ($CD8^{+}$); T_k – Т-киллер; ИЛ – интерлейкин; МНС II – молекула гистосовместимости II класса)

Гуморальный (В-клеточный) иммунный ответ регулируется Т-хелперами типа 2 (Th2) и заканчивается образованием плазматических клеток, продуцирующих АТ и В-лимфоцитов памяти (рис. 1).

Клеточный (Т-клеточный) иммунный ответ регулируется Т-хелперами типа 1 (Th1) и приводит к формированию эффекторных CD4⁺ Т-клеток воспаления и цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также соответствующих им Т-клеток памяти (рис. 2).

3.1. Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз АГ, его процессинг и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид / HLA I или антигенный пептид / HLA II и других антигенных стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность иммуноцитов (приводящая к деструкции АГ).

3.2. Эндоцитоз, процессинг и презентация антигена

АПК (макрофаг, дендритная клетка или В-лимфоцит обнаруживает, поглощает АГ с помощью процесса *эндоцитоза* и расщепляет их с помощью ферментов (*процессинг*), в результате чего высвобождается антигенная детерминанта, которая загружается на молекулы HLA I или HLA II и выводится на мембрану АПК для представления (*презентации*) лимфоцитам, которые распознают АГ.

3.3. Распознавание антигена

Распознавание антигена длится нескольких часов. Некоторые АГ (Т-независимые) распознаются с помощью BCR В-клеток и не требуют помощи со стороны Т-хелперов. Большинство нативных АГ являются Т-зависимыми и распознаются CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-клетками (для активации клеточного ответа), а также CD4⁺ Th2 (для включения гуморального ответа).

3.4. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов

Во время распознавания АГ лимфоциты воспринимают три типа обязательных сигналов: один специфический и два неспецифических. Специфическим сигналом является комплекс антигенный пептид / HLA I или антигенный пептид / HLA II. В качестве неспецифических сигналов выступают цитокины и костимулирующие молекулы. T_{h1} выделяют IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α/β (для пути T_{h1}), а T_{h2} продуцируют IL-4, IL-13 (для пути T_{h2}).

Активация иммуноцитов приводит к транскрипции генов IL-2 и генов структурных белков, необходимых для осуществления митозов лимфоцитов.

3.5. Клональная экспансия лимфоцитов и созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти

Активированные лимфоциты делятся и созревают в периферических органах иммунной системы. Пролиферирующие В-лимфоциты образуют вторичные фолликулы в лимфатических узлах, при этом размножение клеток регулируется IL-2, 4, 5, 6, 10, 13, 14, IFN- γ , TNF и другими цитокинами. В процессе созревания В-клетки претерпевают морфологические изменения (плазмобласт \rightarrow проплазмоцит \rightarrow плазмоцит) и мигрируют в костный мозг и MALT для синтеза антител. Уже к концу первых суток начинается синтез Ig M, а на 5-7 сутки – Ig G.

Клональная экспансия и созревание Т-клеток протекают в паракортикальных зонах лимфатических узлов и периартериолярных пространствах селезенки. Лимфоциты, распознавшие АГ, начинают пролиферировать и превращаются в лимфобласты. Процесс регулируется цитокинами (IL-2, 7, 9, 12, 15, IFN- γ , TNF и др.) и адгезивными молекулами.

В процессе иммунного ответа наряду с эффекторными клетками формируются Т- и В-клетки памяти, которые остаются жизнеспособными в течение длительного времени (вплоть до пожизненного) и обеспечивают развитие иммунологической памяти, т.е. способности иммунной системы реагировать ускоренно и усиленно (по вторичному типу) при повторном контакте с АГ.

3.6. Эффекторная активность иммуноцитов

Эффекторная активность иммуноцитов приводит к уничтожению АГ.

При гуморальном иммунном ответе деструкция АГ осуществляется следующими механизмами:

1) *нейтрализация АГ антителами* при образовании иммунных комплексов «антиген + антитело» (АГ + АТ);

2) *комплементзависимый лизис АГ*: комплексы АГ + АТ связывают и активируют комплемент по классическому пути;

3) *фагоцитоз растворимых комплексов АГ + АТ* (АТ своим Fab фрагментом связывается с АГ, а через Fc фрагмент – с Fc рецептором макрофага, что приводит к его активации и поглощению АГ (рис. 3).

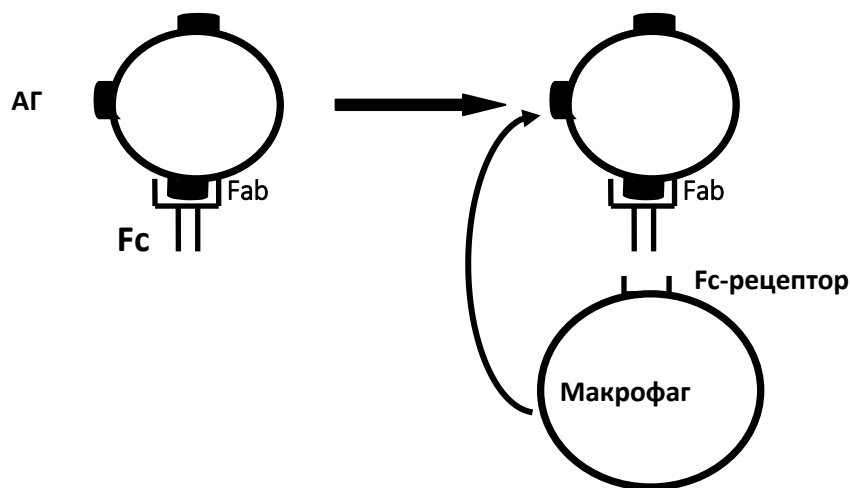


Рис. 3. Элиминация антигена путем активации фагоцитоза

4) *антителозависимая клеточная цитотоксичность* реализуется клетками-киллерами (К-клетками), которые разрушают чужеродные клетки, покрытые антителами (Ig G), через присоединение к Fc-фрагменту Ig G. К-киллерами могут быть гранулоциты, макрофаги, тромбоциты и особенно натуральные киллеры (NK);

5) *активация NK*. Она происходит тогда, когда АТ связывается специфическим Fab фрагментом с АГ, а неспецифическим Fc фрагментом – с Fc рецептором NK. Для уничтожения АГ активированные NK выделяют агрессивные субстанции.

3.7. Механизмы деструкции АГ цитотоксическими Т-лимфоцитами при клеточном иммунном ответе

К ним относятся следующие:

1. *Секреция Т-лимфоцитами перфоринов*, встраивающихся в цитоплазматическую мембрану клетки-мишени. Перфорины полимеризуются в присутствии ионов Ca^{2+} и образуют в мембране каналы, через которые внутрь клетки поступают ионы Na^+ и вода (осмотический лизис клетки-мишени) и / или гранзимы и гранулизин. Мишенью для гранзимов являются внутриклеточные ферменты, инициирующие апоптоз, а гранулизин повреждает мембрану митохондрий клеток-мишеней и также стимулирует их апоптоз.

2. *Синтез Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IFN- γ)*, который ингибирует репликацию вирусов, активирует экспрессию HLA I / II и процесс распознавания вирусов и вирусинфицированных клеток Т-лимфоцитами.

3. *Секреция Т-лимфоцитами и воздействие на клетку-мишень ФНО- β* (лимфотоксин) и гранзимов, запускающих перфорин-гранзимовый путь апоптоза.

4. *Индукция Т-лимфоцитами рецепторзависимого апоптоза*. Его развитие обуславливается лиганд-рецепторным взаимодействием между Fas-рецептором (CD95), экспрессируемым клеткой-мишенью, и Fas-лигандом (Fas-L) Т-киллера, либо посредством секреции Т-киллером ФНО α , активирующего соответствующий ассоциированный домен смерти (TRADD – TNF-R-associated death domain) при связывании со специфическим рецептором на клетке-мишени.

5. *CD4⁺ Т-лимфоциты*, ответственные за ГЗТ, с помощью секретлируемых цитокинов (прежде всего IFN- γ) *инициируют миграцию макрофагов и нейтрофилов* в очаг иммунного воспаления и их активацию в очаге. Активированные макрофаги и нейтрофилы разрушают клетки-мишени путем фагоцитоза.

4. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Они могут быть следующих видов:

1. Иммунодефицитные состояния (иммунодефициты) (ИД)
2. Патологическая толерантность
3. Аллергические реакции

4. Реакция «трансплантант против хозяина» (РТПХ)
5. Аутоиммунность

4.1. Иммунодефициты и их классификация

ИД – типовая форма патологии, характеризующаяся снижением эффективности или полной неспособностью иммунной системы осуществлять реакции обнаружения, деструкции и элиминации чужеродного АГ. Основная черта всех ИД – неадекватная восприимчивость к инфекциям, повышенная частота аллергии и аутоиммунных проявлений, склонность к опухолям.

По происхождению ИД бывают первичными и вторичными. Первичные иммунодефициты генетически детерминированы и, как правило, начинаются в раннем детстве. Вторичные иммунодефициты не имеют генетического дефекта, приобретаются в онтогенезе.

По преимущественному поражению клеток иммунной системы ИД делятся на: А-клеточные (фагоцитарные), В-клеточные (гуморальные), Т-клеточные и комбинированные.

4.1.1. Первичные ИД

Они бывают – с дефицитами и дефектами:

- с дефицитом АГ (В-клеточные, гуморальные),
- с дефицитом Т-лимфоцитов (клеточные),
- комбинированные Т- и В-дефициты (комбинации Т- и В-иммуноцитов),
- с дефицитом компонентов системы комплемента,
- с дефектами фагоцитов,
- с дефектами НК,
- с дефектами молекул адгезии.

4.1.1.1. Первичные В-клеточные ИД

Они бывают следующих видов:

- агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток,
- общая переменная иммунная недостаточность,
- агаммаглобулинемия с гипер-Ig М,
- транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста,

– селективный дефицит Ig A и др.

Характеристика первичных В-клеточных ИД

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (болезнь Брутона)

Имеет 2 типа наследования: X-сцепленный (85 %) и аутосомно-рецессивный (15 %). Наиболее распространен X-сцепленный тип заболевания: патологический ген *btk* находится в X-хромосоме и кодирует В-лимфоцитспецифичную (брутоновскую) тирозинкиназу. Характеризуется нарушением дифференцировки пре-В-лимфоцита в В-лимфоцит. Клинически болезнь проявляется у мальчиков в возрасте старше 6 месяцев, когда запас материнских антител истощается, а собственные иммуноглобулины еще не вырабатываются.

Заболевание характеризуется значительным снижением числа В-лимфоцитов в крови вплоть до их отсутствия, снижением уровней иммуноглобулинов всех классов (гипо- или агаммаглобулинемия). Герминативные центры в лимфоузлах, пейеровых бляшках, солитарных фолликулах, миндалинах неразвиты и рудиментарны. Характерно отсутствие плазматических клеток. У пациентов наблюдается гипоплазия небных миндалин и периферических лимфоузлов. Отмечается сохранность Т-лимфоцитов и клеточно-опосредованных иммунных реакций. У больных со второго полугодия жизни возникают повторные гнойные инфекции (бронхолегочные заболевания и гнойные инфекции ЛОР-органов).

Лечение включает противомикробную химиотерапию и заместительную терапию внутривенными инфузиями донорских препаратов сывороточных Ig каждые 3-4 недели пожизненно.

Общая переменная иммунная недостаточность

Данный ИД имеет гетерогенную природу, может манифестировать в раннем детстве, в подростковом возрасте или у молодых людей как у мужчин, так и у женщин. Генетический дефект не ясен. Характерно нарушение способности В-лимфоцитов дифференцироваться в плазматиты, в связи с чем отмечается стойкое снижение суммарной концентрации всех иммуноглобулинов в сыворотке крови (ниже 300 мг/дл) на фоне нормального или умеренно сниженного количества В-клеток; в некоторых случаях наблюдается увеличение содержания Т-супрессоров.

В клинической картине преобладают рецидивирующие бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пазух носа; часто встречается лямблиоз.

Лечение состоит в противомикробной химиотерапии, при неэффективности которой проводится заместительная терапия препаратами донорских иммуноглобулинов.

Агаммаглобулинемия с гиперпродукцией Ig M

Этот ИИ включает аутосомно-рецессивный вариант (30 % случаев), связанный с мутацией в гене AID, и X-сцепленную форму (70 %), характеризующуюся аномалией CD40-лиганда. Недостаток CD40-лиганда в Т-лимфоцитах делает невозможным переключение синтеза классов иммуноглобулинов с Ig M на другие изотипы в В-лимфоцитах.

Заболевание стартует в раннем детском возрасте и характеризуется значительным снижением в сыворотке крови концентрации Ig G, A и E на фоне повышения уровня Ig M. Количество В-клеток обычно нормальное или субнормальное.

Клинические проявления сходны с другими гуморальными ИД. Терапия аналогична лечению агаммаглобулинемии Брутона.

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия

Характеризуется снижением у детей в возрасте 1-5 лет содержания сывороточных иммуноглобулинов Ig G, A и M. В клинической картине преобладают «малые» инфекции (повторные ОРЗ, отиты, фурункулез и др.), но течение может быть и бессимптомным.

Селективный дефицит иммуноглобулина A

Самый частый из первичных иммунодефицитов (частота 1 : 1000). Генетический дефект не ясен, наследование вариабельно. Характеризуется нарушением конечной дифференцировки плазматических клеток, секретирующих Ig A. В связи с этим уровень сывороточного Ig A очень низкий (<0,05 мг/мл) при нормальных значениях других иммуноглобулинов.

Характеризуется склонностью к частым вирусным и бактериальным воспалительным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей, но может иметь и бессимптомное течение. Реакции клеточного иммунитета не нарушены.

Лечение заключается в применении противомикробных средств, специфическая терапия не используется. Специфический Ig A не может быть применен, т.к. это может спровоцировать анти-Ig A-

аутоиммунный ответ или аллергическую реакцию.

4.1.1.2. Первичные Т-клеточные ИД

Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)

Они представляют гетерогенную группу генетических дефектов стволовых лимфоидных клеток, приводящих к нарушению образования и Т-, и В-лимфоцитов. Клинические проявления начинаются с первых недель или месяцев жизни и характеризуются остановкой развития и роста, развитием и тяжелым течением инфекций, вызванных широким спектром микроорганизмов (*Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, вирусы *Varicella zoster*, парагриппа, респираторно-синцитиальный, адено- и цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр).

ТКИД характеризуется нарушением опускания тимуса с шеи в средостение. Отмечается лимфоцитопения (дефицит Т- и В-лимфоцитов) и анергия Т-клеток *in vitro* и *in vivo*. Уменьшено количества лимфоцитов в тимусе, лимфоузлах, селезенке, лимфоидной ткани кишечника. Выявляется неспособность лимфоцитов пролиферировать в ответ на специфический АГ, а также отсутствие гуморального ответа в связи со снижением содержания иммуноглобулинов.

Молекулярные дефекты ТКИД разнообразны. Самым частым вариантом (60 % случаев) является дефект гена рецепторов для цитокинов (IL-2, 4, 7, 9, 15), локализованный в X хромосоме. 15 % случаев связаны с дефектом гена фермента метаболизма пуринов – аденозиндезаминазы (АДА). В 2 % случаев имеется дефект гена пуриннонуклеозидфосфорилазы (PNP).

В случае ***X-сцепленного ТКИД*** болеют мальчики. У пациентов отсутствуют Т-лимфоциты на фоне нормального количества В-лимфоцитов и выраженной гипогаммаглобулинемии. Лечение состоит в трансплантации HLA-совместимого костного мозга.

ТКИД с дефицитом аденозиндезаминазы и пуриннонуклеозидфосфорилазы

Характеризуется накоплением токсичных метаболитов метилирования (S-аденозилгомоцистеин) и пуринового обмена (dATP, dGTP), подавляющих пролиферацию Т-клеток и индуцирующих их апоптоз. Количество Т-, В-лимфоцитов и иммуноглобулинов снижено при сохранности НК. Пациенты отстают в развитии и страдают рес-

пираторными инфекциями, диареей. Для лечения используется введение препарата АДА; трансплантация костного мозга и трансфекция гена АДА в лимфоциты периферической крови.

Синдром Ди Джорджи (гипо- или аплазия тимуса)

Причиной является делеция 22 хромосомы, которая приводит к нарушению формирования 3-4-го жаберных карманов во внутриутробном периоде. Характеризуется нарушением развития тимуса, паращитовидных желез, дуги аорты и структур лица. Гипоплазия тимуса сочетается с недоразвитием или полным отсутствием паращитовидных желез, что сопровождается развитием гипокальциемии и судорогами. Кроме этого типичными являются пороки развития лица, ушей, сердца и аорты.

ИД является следствием нарушения или полного отсутствия вилочковой железы. При этом количество Т-лимфоцитов в крови, в тимус зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки снижено. Нарушен клеточный иммунный ответ, поэтому больные подвержены вирусным, грибковым и протозойным инфекциям, а также заболеваниям, вызванным внутриклеточными бактериями (возбудителями туберкулеза, лепры, бруцеллеза и др.). Гуморальные иммунные реакции сохранены. Лечение симптоматическое.

Алимфоцитоз (синдром Незелофа) наследуется аутосомно-рецессивно. Тимус недоразвитый и не способен поддерживать Т-клеточную дифференцировку, поэтому развивается количественная и качественная недостаточность Т-лимфоцитов. Проявляется задержкой роста, развитием сепсиса с появлением гнойных очагов в коже, легких и других органах. Характерны опустошение тимусзависимых зон в лимфоузлах, развитие лимфопении за счет уменьшения Т-клеток, снижение реакции бласттрансформации лимфоцитов. Содержание иммуноглобулинов в периферической крови нормальное. Лечение симптоматическое.

Иммунный дефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта-Олдрича)

Наследуется рецессивно сцеплено с X-хромосомой. Основу составляет дефект генов *WAS (Wiskott-Aldrich syndrome)* и *WASP*.

Синдром характеризуется нарушением активации CD4⁺ и CD8⁺-клеток, уменьшением продукции Ig M к капсулярным бактериям (не вырабатываются антитела к полисахаридам). Концентрация Ig G в сыворотке нормальная на фоне повышения содержания Ig A и Ig E. В

периферической крови, как правило, нормальный уровень Т- и В-лимфоцитов, но может быть лимфоцитопения и низкая активность Т-лимфоцитов в ответ на полисахаридные АГ.

Диагностируется у мальчиков в раннем возрасте (с 6-ти месячного возраста). Заболевание начинается с геморрагических проявлений из-за тромбоцитопении: диарея с кровью, петехии на коже и слизистых. С первого года жизни появляется прогрессирующая экзема, склонная к переходу в нейродермит.

Противоинфекционная устойчивость постепенно снижается, часто развиваются отиты, ангины, назофарингиты, конъюнктивиты. В итоге заболевание, как правило, заканчивается развитием фатальной инфекции или лимфопролиферативным процессом (с образованием лимфом). Лечение симптоматическое.

Луи-Бар синдром (атаксия – телеангиэктазия)

Это – комплексное заболевание иммунной, нервной и эндокринной систем, наследуемое аутосомно-рецессивно. Основу составляет дефект гена *ATM*, кодирующего ДНК-топоизомеразу.

Атаксия связана с прогрессирующей дегенерацией клеток Пуркинье в мозжечке и обнаруживается уже в 2-4-месячном возрасте. Телеангиэктазии конъюнктивы, кожи, слизистых появляются к 3-6 годам. Иммунные нарушения состоят в развитии гипоплазии тимуса, лимфатических узлов, селезёнки, миндалин, функциональной недостаточности Т-лимфоцитов (число Т-лимфоцитов у большинства пациентов нормальное). Уровни Ig A, Ig E, Ig G₂ снижены. Типично развитие эндокринологических расстройств: гипоплазии или аплазии яичников, снижение толерантности к глюкозе, низкорослость.

Иммунодефицит проявляется инфекционным синдромом и высокой частотой новообразований (лимфомы и карциномы). Лечение симптоматическое.

4.1.1.3. Первичные дефициты системы фагоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь характеризуется наличием генетически детерминированных метаболических дефектов в фагоцитах (макрофагах, нейтрофилах), которые поглощают патогены, но не могут их расщепить и уничтожить. Фагоцит становится резервуаром для сохранивших жизнеспособность микроорганизмов, которые могут выходить из фагоцитов и стимулировать развитие грану-

лем. Данная патология имеет несколько генетических дефектов, которые связаны с НАДФН-оксидазной системой генерации активных форм кислородных радикалов. Лечение заключается в антибиотикотерапии. В редких случаях прибегают к трансплантации костного мозга.

Синдром Чедиака-Хигаси наследуется аутосомно-рецессивно, но точный генетический дефект неизвестен. Синдром характеризуется нарушением структуры внутриклеточных гранул фагоцитов и меланоцитов. Гранулы сливаются, образуя крупные, но функционально недееспособные гранулы. Проявлениями являются рекуррентные бактериальные инфекции, частичный глазокожный альбинизм (слившиеся гранулы меланоцитов не содержат меланина), склонность к кровоточивости, патологические проявления со стороны нервной системы (в нейронах также могут сливаться везикулы). Лечение симптоматическое.

Болезни с дефицитом молекул адгезии лейкоцитов (LAD – leucocyte adhesion deficiency) – очень редкая прижизненная патология, имеющая два клинически неразличимых варианта LAD-1 и LAD-2. При LAD-1 нарушен синтез интегринов, обеспечивающих адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам, агрегацию нейтрофилов, хемотаксис лейкоцитов, фагоцитоз, адгезию Т-лимфоцитов к АПК, В-лимфоцитам и клеткам-мишеням. При LAD-2 генетический дефект другой: на лейкоцитах отсутствует лиганд для взаимодействия с E- и P-селектинами на активированном эндотелии, что приводит к нарушению миграции лейкоцитов в очаг инфекции. Проявляются в плохом заживлении ран и развитии рекуррентных бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных инфекциях. Лечение симптоматическое.

4.1.1.4. Дефициты системы комплемента

Описаны практически для всех компонентов комплемента человека (C1q, C1r, C1s, C2-C9, пропердина) и подразделяются на:

- 1) дефекты ингибиторов системы комплемента;
- 2) генетически детерминированные дефекты строения фракций системы комплемента;
- 3) наследственный абсолютный дефицит определенных фракций системы комплемента.

Дефект синтеза ингибитора C1-эстеразы (наследственный ангионевротический отек) проявляется отеком в области гортани или желудочно-кишечного тракта, в основе которых лежат пароксизмы неограниченной активации системы комплемента.

Дефицит компонентов C1-C4 может быть обусловлен недостаточным синтезом или избыточным их катаболизмом и проявляется в болезнях иммунных комплексов – системных васкулитах и повреждениях почек (системная красная волчанка). При дефиците фракции C3 также отмечается недостаточность иммунной адгезии фагоцитов, т.к. C3b является опсоином, а также и повышенная восприимчивость к инфекции, вызываемой *Neisseria spp.*

Семейная дисфункция фракции комплемента C5 встречается при синдроме Лейнера, при котором больные страдают от системного себорейного дерматита, тяжелого поноса и частых бактериальных инфекций при инвазии во внутреннюю среду преимущественно грамотрицательных микроорганизмов.

4.1.1.5. Принципы профилактики и терапии первичных ИД

Принципы профилактики первичных иммунодефицитов

Среди населения, особенно среди беременных, целесообразно проводить профессиональное медико-генетическое консультирование. При выявлении внутриутробной и постнатальной недостаточности иммунной системы, отмечаемой при разнообразных токсикозах беременных, необходимо предпринять следующие действия: 1) провести роды при помощи кесарева сечения; 2) поместить новорожденного в стерильные условия; 3) обеспечить гнотобиотическое содержание ребёнка; 4) резко ограничить широкое использование антибиотиков, цитостатиков и других лекарственных средств; 5) исключить контакт с бытовыми и промышленными ядами, т.к. они способны вызвать развитие тератогенных нарушений и мутаций.

Принципы терапии первичных иммунодефицитов

Прежде чем начать конкретное лечение ИД, необходимо выяснить его тип и степень, а также уровень повреждения иммунной системы и механизмы развития иммунной недостаточности. Для лечения ИД используют преимущественно этиотропное и патогенетическое лечение.

Этиотропная терапия направлена на устранение или ослабление действия патогенных факторов, в том числе лекарственных, бытовых и производственных, способных вызвать повреждения различных звеньев иммунной системы, а также на повышение устойчивости (резистентности) организма к действию этих факторов.

Патогенетическая терапия. При комбинированном ИД восстановительное патогенетическое лечение сводится к проведению трансплантации эмбриональных тканей костного мозга, вилочковой железы, печени, в том числе стволовых клеток, части совместимого костного мозга либо отдельных его фракций.

При преимущественно гуморальном ИД, а также при некоторых комбинированных формах ИД целесообразно проводить заместительную патогенетическую терапию путём внутривенного введения совместимой свежей плазмы крови, содержащей либо многие иммуноглобулины, либо конкретные недостающие иммуноглобулины, в том числе, γ -глобулины. Также назначают антитоксические, антигриппозные и другие сыворотки.

Возможна активная иммунизация соответствующими вакцинами. Целесообразно проводить фармакологическую коррекцию эффекторного звена иммунной системы иммуномодуляторами, медиаторами иммунной системы, гормонами, адаптогенами, а также соответствующую противомикробную и противогрибковую терапию.

Необходимо выводить из организма разные ингибирующие факторы, связывающие АТ и блокирующие эффекты иммунокоррекции, путём проведения гемосорбции, гемодиализа, плазмо- и лимфофереза.

При избирательной недостаточности Ig A не рекомендуют введение плазмы и комплекса иммуноглобулинов.

*При избирательном (или преимущественном) клеточном иммунодефиците **противопоказано** переливание свежей крови и препаратов крови.*

*При одновременном наличии тромбоцитопении и ИД необходимо **избегать** проведения хирургических и стоматологических вмешательств, а также внутривенных и внутримышечных инъекций.*

4.1.2. Вторичные иммунодефициты

Вторичные ИД – нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых и которые не являются генетически детерминированными; клинически проявляются рецидивирующими инфекциями, плохо поддающимися традиционным методам лечения (табл.1).

Таблица 1

Причины и механизмы развития вторичных иммунодефицитов

Причины ИД	Механизм формирования ИД
Белково-калорийное голодание	Гипогаммаглобулинемия
Дефицит железа	Нарушение функции Т-лимфоцитов
Постинфекционный (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы, герпесвирусы человека 6-го и 7-го типов (и др.)	Гиперстимуляция иммунной системы суперАГами патогенов и массовая поликлональная гибель (апоптозом) активированных лимфоцитов
Болезнь Ходжкина	Нарушение функции Т-лимфоцитов
Множественная миелома	Нарушение синтеза иммуноглобулинов
Лимфома или лимфолейкоз	Снижение количества нормальных лимфоцитов
Поздние стадии злокачественных опухолей	Снижение функции Т-лимфоцитов, др. неизвестные механизмы
Опухоли тимуса	Гипогаммаглобулинемия
Хроническая почечная недостаточность	Неизвестен
Сахарный диабет	Неизвестен
Вызванный лекарствами иммунодефицит (кортикостероиды, противоопухолевые препараты)	Угнетение лимфопоэза
ВИЧ-инфекция (СПИД)	Снижение количества Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов

4.1.2.1. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

Он вызывается вирусом-возбудителем, который был выделен в 1983 г. Является ретровирусом, имеющим фермент «обратная транскриптаза», которая при проникновении вируса в клетку-мишень обеспечивает синтез ДНК по матрице вирусной РНК. Другой вирусный фермент, интеграз, встраивает вирусную ДНК (провирус) в геном человека. С участием вирусной ДНК происходит синтез мРНК (трансляция белков вируса и синтез геномной РНК вируса).

Оболочка вируса – мембрана клетки человека, в которую встроены оболочечные белки вируса gp120 (самый наружный) и gp41 (трансмембранный).

Пути заражения ВИЧ: парентеральное введение крови или продуктов крови, слизистые контакты, трансплацентарно, грудное вскармливание.

Основными клетками-мишенями вируса являются клетки, несущие на мембране CD4 молекулу и рецепторы для хемокинов семейства «CC» (так называемый рецептор CC-CCR5). Вирус инфицирует нейроны, CD4⁺ Т-лимфоциты, клетки эндотелия, дендритные клетки, моноциты, гистиофаги, фибробласты, В-лимфоциты, CD8⁺ Т-лимфоциты, промиелоциты, мегакариоциты, хондроциты, стволовые кроветворные клетки.

В основе СПИДа лежит выраженная иммуносупрессия, первично вызванная нарушением клеточно-опосредованных иммунных реакций. Выделяют несколько механизмов иммунодепрессии при ВИЧ-инфекции (рис. 4).

ВИЧ оказывает прямое цитопатогенное действие на CD4⁺ Т-лимфоциты, вызывая их гибель. Кроме этого белок gp120 конкурентно блокирует корецептор CD4, а также, связываясь с неинфицированными Т-хелперами, превращает их в мишень для цитотоксических лимфоцитов и антителозависимой клеточной цитотоксичности. Суперантигены ВИЧ индуцируют поликлональную активацию и апоптоз Т-лимфоцитов. ВИЧ стимулирует образование синцития.

В макрофагах ВИЧ угнетает хемотаксис, ухудшает презентацию АГ, ингибирует синтез молекул МНС I, нарушает фагоцитоз, опосредованный через Fc-рецептор, снижает эффективность всех бактерицидных механизмов.

На уровне $CD8^+$ Т-лимфоцитов ВИЧ первоначально вызывает лимфоцитоз с постепенным ухудшением функционирования цитотоксических лимфоцитов. Также значительно нарушается функция НК.

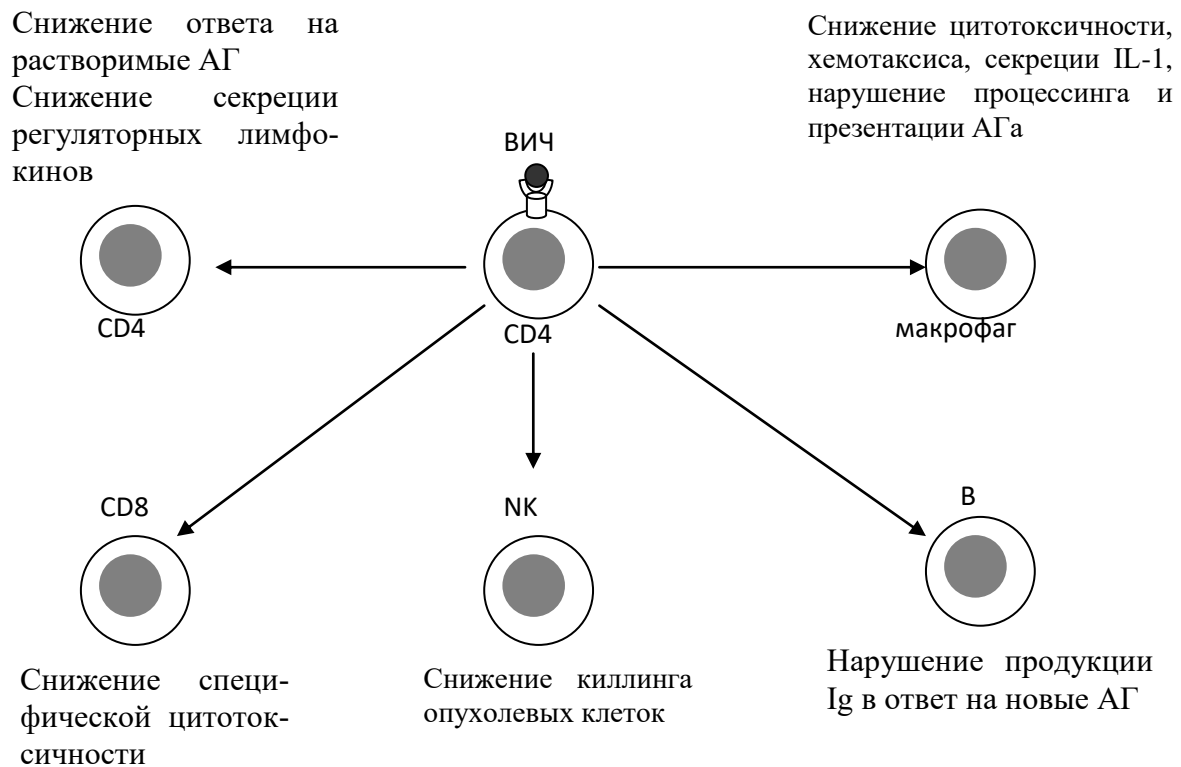


Рис. 4. Эффекты действия ВИЧ

ВИЧ вызывает поликлональную активацию В-лимфоцитов с развитием гипериммуноглобулинемии (Ig G₁, Ig G₃, Ig A, Ig E): количество антител растет, но при этом способность к индукции антигенспецифичного гуморального ответа снижается. Кроме того, описан феномен усиления инфекции антителами, когда противовирусные антитела, связывая вирусы в комплексы, помогают им инфицировать клетки, имеющие Fc-рецепторы.

ВИЧ также поражает стволовые кроветворные клетки и тимоциты, ингибируя кроветворение и усугубляя иммунодефицит.

Клинически в развитии ВИЧ-инфекции можно выделить несколько периодов (по манифестации индикаторных болезней и числу $CD4^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови).

Острая фаза (стадия сероконверсии, вiremии) длится несколько недель или месяцев после инфицирования. Клинически проявляется в

70 % случаев неспецифическим гриппоподобным синдромом. В крови обнаруживают вирус и вирусные АГ. Специфические АТ появляются в крови через 3-6 мес после заражения. Тогда же в организме появляются вирус-специфические CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты.

Гриппоподобный синдром саморазрешается и наступает многолетний *бессимптомный период* (до 10-12 лет). Больной остаётся сероположительным при отсутствии симптомов либо при их минимальной выраженности. Однако репликация вируса продолжается, прогрессивно уменьшается количество CD4⁺ клеток при сохраненной активности CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов.

Симптоматическая фаза (2-3 года) характеризуется развитием оппортунистических инфекций, неоплазм на фоне прогрессирующего уменьшения CD4⁺ клеток. Возможно развитие саркомы Капоши, кандидозов и лейкоплакий слизистых оболочек, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза с частым поражением головного мозга, заболеваний, вызванных микобактериями, цитомегаловирусами, криптококками (пневмонии, менингиты), герпес-вирусами.

Сокращение числа CD4⁺-лимфоцитов до 50 / мм³ и ниже приводит к полной дисфункции иммунной системы.

4.1.2.2. Принципы лечения СПИДа

Принципы лечения ВИЧ-инфекции основаны на политерапии, т.е. на применении комплекса последовательно назначаемых, различных по строению, механизмам и эффектам действия следующих средств:

- нейтрализующих вирус СПИДа;
- предотвращающих проникновение вируса в клетки организма;
- ингибирующих ранние этапы интеграции вирусной ДНК в геном клетки организма-хозяина;
- действующих в постинтегральной фазе жизни вирусных частиц;
- влияющих на отпочковывание (образование) вирусных частиц;
- действующих на заражённые вирусом клетки организма;
- активирующих или модулирующих различные звенья иммунной системы;
- обладающих способностью подавлять возбудители вторичной инфекции (например, другие вирусы и различные патогенные бактерии, грибы, простейшие и паразиты);

- ослабляющих расстройства различных физиологических и функциональных систем;
- активизирующих механизмы защиты, компенсации и приспособления.

4.2. Иммуннологическая толерантность организма

Иммуннологическая толерантность организма – отсутствие иммунного ответа организма на определенный (ые) антиген (ы).

АГ, вызывающие иммуннологическую толерантность, называются *толерогены*. Иммуннологическая толерантность специфична, т.е. развивается к строго определенным АГ. Иммуннологическая толерантность может быть *поливалентной* (ко всем антигенным детерминантам данного АГ) и *моновалентной* или *расщепленной* (избирательная невосприимчивость отдельных антигенных детерминант).

Выделяют физиологическую, патологическую и индуцированную иммуннологическую толерантность.

4.2.1. Физиологическая (естественная) толерантность

Физиологическая (естественная) толерантность – терпимость иммунной системы к АГ собственного организма.

Выделяют несколько механизмов естественной толерантности:

- 1) клонально-селекционный,
- 2) «изоляционный»,
- 3) анергия Т-лимфоцитов, не подвергшихся костимуляции («клональная анергия»),
- 4) апоптоз лимфоцитов, активизированных эндогенными АГ («клональная делеция»),
- 5) ликвидация аутоагрессивных Т-лимфоцитов в тимусе («центральная селекция»),
- 6) депрессия Т-киллеров Т-супрессорами.

4.2.1.1. Клонально-селекционный механизм

Клонально-селекционная теория (Ф. Бернет и Ф. Фенне) утверждает, что в организме существует гетерогенная популяция лимфоцитов, которые могут обеспечить ответ на любой АГ. Численность данной популяции составляет приблизительно 10^4 лимфоцитов. Каж-

дый из этих лимфоцитов запрограммирован на один АГ и называется преадаптированным лимфоцитом. Когда АГ попадает в организм, происходит селекция преадаптированных лимфоцитов, т.е. выбирается лимфоцит, несущий специфический рецептор к соответствующему АГ. При малой антигенной нагрузке АГ уничтожается специфическим антителом, вырабатываемым преадаптированным лимфоцитом. Если доза АГ большая, то погибает соответствующий лимфоцит.

Согласно данной теории, во время внутриутробного развития лимфоциты, преадаптированные к собственным АГ, уничтожаются или инактивируются (АГ много, а иммунная система неразвита). В лабораторных условиях этот феномен воспроизводится путём трансплантации эмбриону или плоду животного ткани или органа другого животного того же вида. Повторная трансплантация взрослому животному такого же трансплантата не приводит к его отторжению, т.е. имеется толерантность к данному АГ.

4.2.1.2. «Изоляционный» механизм

Объясняется присутствием в организме АГ, находящихся за полностью непроницаемыми структурно-физиологическими гематотканевыми барьерами, которые «изолируют» АГ от контакта с иммунными клетками, и иммунная система в норме не реагирует с данными АГ. К забарьерным (секвестрированным) АГ относятся структуры ЦНС (гематоэнцефалический барьер), хрусталик глаза (гематоофтальмический барьер), семенники (гематотестикулярный барьер), щитовидная железа (гематотиреоидный барьер).

4.2.1.3. «Клональная анергия»

Это – анергия лимфоцитов, не подвергшихся костимуляции – состояние лимфоцитов, когда они не погибают, а становятся неспособными взаимодействовать с АГ. Характерна, главным образом, для В-клеток, имеющих ВСР к растворимым аутоантигенам. Анергия Т-клеток происходит за счет снижения экспрессии ТСР и корецепторных молекул.

4.2.1.4. Апоптоз лимфоцитов, активированных эндогенными АГ («клональная делеция»)

Характеризуется удалением Т-лимфоцитов (в тимусе) и В-лимфоцитов (в костном мозге), способных реагировать с аутоантигенами: связывание АГ с TCR или BCR на мембране лимфоцита дает сигнал на апоптоз антигенспецифичного лимфоцита.

Этот феномен, обеспечивающий в организме ареактивность к аутоантигенам, получил название *центральной толерантности*.

4.2.1.5. Ликвидация аутоагрессивных Т-лимфоцитов в тимусе («центральная селекция»)

Состоит в том, что в тимусе лимфоциты, которые не «отличают» свое от чужого, не получают сигнал на выживание и в них инициируется апоптоз, т.е. остаются только лимфоциты, «распознающие» свое и чужое.

4.2.1.6. Механизмы периферической толерантности

Периферические аутореактивные Т-лимфоциты подвергаются апоптозу или становятся анергичными под супрессивным влиянием цитокинов профиля T_{H2} .

Патологическая иммунологическая толерантность – способность иммунной системы переносить действие различных чужеродных для него АГ.

Механизмы патологической толерантности

1. Активация Т- и В- супрессоров, ингибирующих созревание эффекторных иммуноцитов: Т-киллеров, НК, плазматических клеток.
2. «Экранирование» иммуноглобулинами чужеродных антигенных детерминант (клеток опухоли, трансплантата или вируссодержащих клеток).
3. Антигенная «перегрузка» иммунной системы избытком образующихся в организме или вводимых в него извне чужеродных АГ (синтез аномальных белков в печени, амилоидоз, денатурация белко-

вых молекул при ожогах, введение большого количества белоксодержащих растворов и др.).

4. Недостаточность костимуляции Т-лимфоцитов.

5. Гибель цитотоксических Т-лимфоцитов при экспрессии другими клетками (например, опухолевыми) Fas-лигандов. Последние, взаимодействуя с Fas-рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов, активируют программу их апоптоза.

Приобретенная толерантность может быть активной и пассивной. *Активная специфическая толерантность* создается путем введения в организм толерогена. *Пассивная толерантность* вызывается веществами, тормозящими активность иммуноцитов (антилимфоцитарная сыворотка, иммунодепрессанты, цитостатики).

Степень проявления иммунологической толерантности зависит от свойств макроорганизма и толерогена. Иммунологическую толерантность легче индуцировать в эмбриональном периоде развития организма и в первые дни после его рождения. Лучше всего она проявляется у животных со сниженной иммунореактивностью и с определенным генотипом.

Большое значение в индукции иммунологической толерантности имеют доза АГ и продолжительность его воздействия. Различают высокодозовую и низкодозовую толерантность.

Высокодозовая толерантность вызывается введением больших количеств АГ: чем больше доза, тем сильнее толерантность.

Низкодозовая толерантность вызывается очень малым количеством АГ, и отношение «доза-эффект» в этом случае имеет обратную зависимость.

В эксперименте толерантность возникает через несколько дней, а иногда часов после введения толерогена и, как правило, проявляется в течение всего времени, пока он циркулирует в организме. Эффект ослабевает или прекращается после удаления из организма толерогена.

4.3. Аутоиммунность и аутоиммунные болезни

Аутоиммунный процесс – срыв естественной толерантности с последующим возникновением иммунного воспаления, направленного против АГ собственных тканей и обусловленного образованием ау-

тоантител и аутореактивных лимфоцитов.

Аутоиммунный процесс приводит к развитию *аутоиммунного заболевания*. Повреждение клеток при аутоиммунных болезнях осуществляется механизмами гиперчувствительности II, III и IV типа (по: Gell и Coombs).

Различают следующие виды аутоантигенов:

- обычные (белки и другие макромолекулы, из которых построен человеческий организм);
- «секвестрированные» (мозг, хрусталик глаза, коллоид щитовидной железы, семенники);
- модифицированные (образующиеся при повреждениях, мутациях, опухолевом перерождении – холодовые, ожоговые, лучевые, опухолевые, клетка + токсин, клетка + микроб);
- перекрестно реагирующие – молекулярная мимикрия.

По механизму развития выделяют 2 группы аутоиммунных болезней:

- 1) вызванные изменениями в иммунной системе (иммунозависимые, антигеннезависимые),
- 2) вызванные изменениями вне иммунной системы (иммунонезависимые, антигензависимые).

4.3.1. Аутоиммунные болезни

Аутоиммунные болезни – заболевания, связанные с нарушением иммунологической толерантности, они представляют такую форму иммунного ответа организма на собственные (эндогенные) антигены (изменённые клетки и ткани), которая сопровождается повреждением структуры и функций клеток, тканей, органов.

К аутоиммунным заболеваниям относятся: 1) ревматизм, ревматический эндокардит, ревматический миокардит, ревматический перикардит, ревматоидный артрит (их основу составляют ревматические повреждения различных структур сердца, периферических суставов и др.); 2) *myasthenia gravis* (основу составляют повреждения холинорецепторов, в силу чего ацетилхолин оказывается неспособным стимулировать Н-холинорецепторы и активизировать скелетные мышцы); 3) гломерулонефрит (воспаление клубочков и других структур почек); 4) системная красная волчанка (основу составляют повреждения ядерной и цитоплазматической ДНК многих тканей и ор-

ганов, особенно кровеносных сосудов, кожи, почек и других); 5) склеродермия (основу составляет прогрессирующий склероз структур кожи, почек, лёгких и других органов) и многие другие.

Следует отметить, что у здорового человека образование аутоантител и активация аутологичных лимфоцитов не происходит в силу развития в процессе эмбриогенеза толерантности иммунной системы к антигенам собственных тканей организма.

Это происходит по таким причинам: 1) элиминация клона клеток, обладающих способностью к аутоагрессии; 2) полная супрессия иммунореактивных клеток; 3) блокада детерминант лимфоцитов с помощью АТ или иммунных комплексов (ИК).

Классификация аутоиммунных заболеваний

В зависимости от количества пораженных органов (преимущественной локализации патологического процесса) различают моноорганные, или органоспецифические (например, тиреоидит Хашимото), полиорганные, или органонеспецифические, системные аутоиммунные процессы (ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка).

По тяжести течения различают заболевания лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести.

По клиническому течению, скорости развития и длительности течения различают острые и хронические заболевания.

В зависимости от исхода заболевание может закончиться выздоровлением (полным или неполным) или смертью.

По механизму происхождения (в зависимости от первичного «полома» иммунной системы) аутоиммунные заболевания бывают иммунонезависимыми (т.е., возникающими при первично неизменённой иммунной системе, но зависимой от различных антигенов) и иммунозависимыми (т.е., возникающими при первичном «поломе» иммунной системы, но независимой от антигенов).

Иммунозависимые антигензависимые аутоиммунные заболевания обусловлены нарушениями в деятельности иммунной системы. Они развиваются вследствие мутаций в пролиферирующих иммунocyтах, нарушения нормального соотношения между хелперами и супрессорами или идиотип – антиидиотоп соотношениями, а также при отмене анергии Т-лимфоцитов к собственным АГ. В результате обра-

зуются аутоагрессивные клоны лимфоцитов, способные реагировать с собственными АГ.

Иммунонезависимые, но антигензависимые аутоиммунные повреждения лежат вне иммунной системы.

Причинами их развития являются:

1) *отмена естественной толерантности к забарьерным аутоантигенам* происходит при повреждении барьеров и выходе АГ в циркуляцию, где стартует иммунный ответ против них; подобный механизм развития описан для аутоиммунного тиреоидита Хашимото, рассеянного склероза, аутоиммунного орхита, симпатической офтальмии;

2) внедрение в организм АГ в, сходных с эндогенными – *молекулярная мимикрия* или реакция по сходству антигенных детерминант; некоторые инфекционные агенты имеют эпитопы, сходные с собственными АГ (табл. 2), поэтому при попадании в организм такого АГ образуются перекрестно реагирующие антитела, которые и повреждают собственные клетки и ткани.

Таблица 2

Примеры молекулярной мимикрии при аутоиммунной патологии человека

Заболевание	Собственные АГ	Чужеродные АГ
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	Вирус гепатита В, полимераза, фосфолипидный белок <i>Saccharomyces cerevisial</i> , белок CRM1
Инсулинзависимый сахарный диабет	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты	Coxsackie virus, белок 32-C
Первичный биллиарный цирроз	Пируватдегидрогеназный комплекс (PDC-E2)	<i>Escherichia coli</i> , белок PDC-E2
Ревмокардит	Белки кардиального миозина	Бета-гемолитический стрептококк, М-белок
Болезнь Chagas	Тяжелые цепи кардиально миозина	<i>Trypanosoma cruzi</i> , белок B13

3) *модификация молекул собственных АГ* характеризуется изменением структуры АГ и превращает его в чужеродный; модификация происходит при повреждениях, мутациях, опухолевом перерождении клетки, адсорбции на ее поверхности лекарств, токсинов, микробов.

В зависимости от числа пораженных органов аутоиммунные болезни бывают следующих видов:

- *Моноорганные* (органоспецифические): тиреоидит Хашимото, гемолитическая аутоиммунная анемия, буллезный пемфигоид, витилиго, аутоиммунный орхит и др.
- *Полиорганные* (системные, генерализованные): системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Гудпасчера.
- *Комбинированные* (Т-, В-лимфоцитарные): ревматоидный артрит, полимиозит, гломерулонефрит, дерматомиозит, склеродермия.
- В зависимости от доминирующего механизма развития аутоиммунные болезни бывают следующих видов:
- *В-клеточные (гуморальные)* – опосредуются антителами (тиреоидит Хашимото, гемолитическая аутоиммунная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная лейкопения, системная красная волчанка);
- *Т-клеточные*: синдром Шегрена (Sjogren)

4.2.1. Принципы терапии аутоиммунных заболеваний

Лечение аутоиммунных заболеваний бывает крайне сложным и далеко не всегда эффективным. Несмотря на это его необходимо своевременно начинать, обоснованно проводить, учитывая при этом: 1) причину (причинные факторы и неблагоприятные условия); 2) преимущественную локализацию аутоагрессивных повреждений, как тканей организма, так и звеньев иммунной системы; 3) вид аутоантигенов; 4) тип, характер, тяжесть и особенности клинического течения аутоиммунного заболевания; 5) конкретные механизмы развития заболевания (наличие или отсутствие первичного «полома» иммунной системы как зависимое, так и независимое от образования собственных аутоантигенов).

Этиотропное лечение направлено на устранение или ограничение действия на организм причинных факторов и неблагоприятных как внешних, так и (особенно) внутренних условий. В частности, из организма можно удалить и иммуноген, и адьювант (особенно если в его качестве выступают микроорганизмы). Этого достигают уничтожением или угнетением патогенных для организма микробов, т.е. санацией очагов микробного размножения, путем использования различных бактерицидных и бактериостатических средств (антибиотиков, сульфаниламидов и др.).

Патогенетическое лечение включает преимущественно заместительную и ингибирующую терапию, а также стимулирующее и корригирующее лечение.

Заместительная терапия успешно может быть осуществлена путем назначения недостающих биологически активных веществ (гормонов, витаминов, микроэлементов и др.). Например, для лечения аутоиммунного зоба вводят препараты тироксина, а для лечения аутоиммунной пернициозной анемии – цианокобаламин и т.д.

Ингибирующая терапия предназначена для успешного подавления процесса образования аутоиммунных антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов, проявляющих агрессивное действие против собственных нормальных клеточно-тканевых структур организма. Ингибирующая терапия включает использование различных иммунодепрессантов, блокаторов медиаторов и рецепторов иммунологических реакций, а также различных противовоспалительных средств и т.д.

Симптоматическое лечение направлено на устранение или ослабление неприятных субъективных ощущений, возникающих вследствие нарушений различных метаболических и физиологических процессов в разных тканях, органах и системах организма.

4.4. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)

При пересадке несовместимого трансплантата развивается реакция его отторжения: иммунная система формирует ответ на чужеродные АГ и запускает реакции по их уничтожению.

Если трансплантат содержит иммунокомпетентные аллогенные клетки, то при наличии у реципиента иммунодефицита может развиваться реакция «трансплантат против хозяина».

Реакция *«трансплантат против хозяина»* – типовая форма патологии иммунитета, развивающаяся в результате трансплантации реципиенту («хозяину») тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки, и характеризующаяся повреждением тканей и органов с развитием ИД.

Условия, способствующие развитию РТПХ:

- генетическая (антигенная) чужеродность донора и реципиента,
- наличие в трансплантате иммуноцитов,
- неспособность реципиента уничтожить или отторгнуть трансплантат.

Иммунные клетки донора запускают процесс против органов и тканей реципиента. РТПХ характеризуется поражением органов и тканей иммунной системы реципиента (иммунодефицит), повреждением кожи, желудочно-кишечного тракта (особенно в зоне расположения пейеровых бляшек), печени.

Если трансплантация осуществляется плоду или новорожденному организму, развивается так называемая *рант-болезнь*.

У взрослых РТПХ вызывает развитие *гомологической болезни*.

4.5. Аллергия

Аллергия – типовая форма патологии иммунной системы, развивающаяся при контакте с АГ и сопровождающаяся повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов, снижением адаптивных возможностей и нарушением жизнедеятельности организма.

Понятие «аллергия» (греч. *allos* – иной, другой + *ergon* – действие) ввел Клеменс фон Пирке (Clemens von Pirquet) в 1906 г.

АГ, вызывающий аллергию, называется *аллерген*.

По химической структуре аллергены могут быть белками, белково-полисахаридными комплексами (сывороточные, тканевые, бактериальные аллергены), полисахаридами или липосахаридами (аллергены домашней пыли, бактериальные аллергены).

По происхождению аллергены подразделяются на эндо- и экзоаллергены.

Экзоаллергены:

1) инфекционные – микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибки, паразиты) и продукты их жизнедеятельности;

2) неинфекционные: бытовые, лекарственные, эпидермальные, пыльцевые, пылевые, сывороточные, пищевые (животного и растительного происхождения).

В зависимости от пути проникновения в организм экзоаллергены бывают следующих видов:

- респираторные (пыльца, пыль, аэрозоли и т.д.);
- алиментарные (пищевые аллергены);
- контактные (медикаментозные мази, косметические кремы, красители, смолы и др.);
- парентеральные (лекарственные препараты и яды насекомых – пчел, комаров и др.);
- трансплацентарные (некоторые антибиотики, белковые препараты и др.).

Эндоаллергены (аутоаллергены) образуются в организме в результате нарушения естественной иммунологической толерантности (нарушения гистогематических барьеров) или действия физических, инфекционных и других экзогенных факторов с образованием денатурированных белков клетки, комплексов нормальных белков с экзогенными аллергенами, мутантных клеток.

4.5.1. Классификация аллергических реакций

Р. Кук (Robert A. Cooke) в 1930 г. классифицировал аллергические реакции по времени их развития после контакта организма с аллергеном на гиперчувствительность немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типа. Время развития реакции при ГНТ – менее 20-30 мин, при ГЗТ – более 6-8 час.

А.Д. Адо (1963) в зависимости от патогенеза разделил аллергические реакции на две группы: истинные и ложные.

Истинные аллергические реакции возникают при поступлении аллергена, как правило, в сенсibilизированный организм, т.е. в ее развитии лежит иммунный механизм. *Сенсibilизация* – процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к аллергену или процесс синтеза организмом специфических (аллергических) антител. Сенсibilизация организма может быть активной и пассивной.

Ложные аллергические реакции возникают при первом контакте с аллергеном без предшествующей сенсibilизации; принципиальное отличие от истинных – отсутствие иммунологической стадии, т.е. в

их развитии не принимают участие антитела или сенсibilизированные лимфоциты; высвобождаются те же медиаторы, что и при истинных аллергических реакциях (гистамин, лейкотриены, продукты активации комплемента, калликреин-кининовой системы), что объясняет схожесть клинических симптомов.

Philip Gell и Robin Coombs (1963) разработали классификацию типов гиперчувствительности по механизму развития иммунного повреждения:

- I тип – реагиновый и анафилактический (связаны соответственно с иммуноглобулином Ig E и Ig G), антитела фиксированы на поверхности тучных клеток)

- II тип – цитотоксический (антигены фиксированы на поверхности тучных клеток)

- III тип – иммунокомплексный (тканевое повреждение вызвано комплексами АГ+АТ)

- IV тип – клеточно-опосредованный

- V тип – антирецепторный

Первый, третий и пятый тип относятся к ГНТ, второй и четвертый – к ГЗТ.

4.5.2. Общий патогенез аллергических реакций

В течение аллергической реакции выделяют 3 стадии развития.

Имунологическая стадия (стадия сенсibilизации) начинается при первом контакте организма с аллергеном и включает обнаружение, процессинг и презентацию аллергена А-клетками лимфоцитам, которые осуществляют синтез аллергических антител и / или образование клонов сенсibilизированных лимфоцитов. Антитела и / или сенсibilизированные лимфоциты распределяются в организме, фиксируясь в тканях или циркулируя в биологических жидкостях. Также образуются Т- и В-лимфоциты иммунной памяти. В результате организм приобретает повышенную чувствительность к данному аллергену. Процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к аллергену называется *сенсibilизация*. Она может быть активной и пассивной. Активная сенсibilизация развивается в результате реакции иммунной системы на введение аллергена. Пассивная развивается в неиммунизированном организме путем введения ему готовых антител или лимфоцитов, взятых от иммунизированного соответ-

ствующим аллергеном организма.

При повторном попадании в организм специфического аллергена происходит образование комплекса «АГ+АТ» или комплекса «АГ+сенсibilизированный лимфоцит», что и обуславливает развитие следующей стадии аллергической реакции.

Патобиохимическая стадия (стадия биохимических реакций) характеризуется биосинтезом, освобождением, активацией и реализацией эффектов медиаторов аллергии, которые вызывают изменения в тканях-мишенях с развитием третьей стадии.

Стадия клинических проявлений (патофизиологическая стадия) состоит в развитии ответных реакций клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы. В органах-мишенях возникают патологические процессы, нарушающие жизнедеятельность различных уровней организации организма.

4.5.3. Гиперчувствительность I типа (анафилактические реакции, реакции рагинового типа)

Стадия иммунных реакций

Аллерген всегда экзогенный. Это могут быть ксеногенные сыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная и другие), пыльца растений, природные яды (пчелиный, змеиный яды, яд ос), лекарственные препараты (антибиотики, салицилаты, белковые гормоны, вакцины (коревая, гриппозная и др.). В норме человеческий организм толерантен к аллергенам окружающей среды. Но у некоторых людей отмечается высокая экспрессия специфических рецепторов $Fc\epsilon RI$ на тучных клетках и базофилах крови, что определяется геном на 11-й хромосоме. Поэтому при поступлении аллергенов в организм у них развивается аллергическая реакция.

При первичном попадании аллергена в организм АПК (дендритные клетки или В-лимфоцит) обеспечивают эндоцитоз, процессинг и презентацию аллергена в комплексе с HLA II T_{H2} , которые вырабатывают регуляторные цитокины (IL-4, IL-13). Костимулирующими молекулами являются CTLA-4, CD3OL, CD4OL, OX40 и др. Эффекторными клетками являются В-лимфоциты, которые дифференцируются в плазмциты, продуцирующие Ig E и Ig G₄.

Данные антитела обладают цитотропностью (гомоцитотропностью), имеют высокую аффинность к $Fc\epsilon RI$. Самой высокой способ-

ностью связывать Ig E обладают Fc_εRI рецепторы на тучных клетках и базофилах крови, поэтому эти клетки получили название клетки-мишени I порядка. На одном базофиле может фиксироваться от 3 000 до 300 000 молекул Ig E.

Второй тип рецепторов Ig E – низкоспецифический Fc_εRII (CD23) – экспрессируется на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах и тромбоцитах – клетки-мишени II порядка. Они обеспечивают проявления Ig E-опосредованной цитотоксичности по отношению к паразитам, регуляцию синтеза Ig E и ряд других функций.

Часть В-лимфоцитов превращаются в В-клетки памяти, которые при повторном поступлении в организм того же аллергена обеспечивают экспрессный (в течение 10-20 мин) ответ на него.

Повторный контакт организма с тем же аллергеном приводит к образованию комплекса АГ+АТ на мембранах тучных клеток или базофилов. Связывание аллергена по крайней мере с двумя соседними молекулами Ig E является достаточным для активации и дегрануляции клеток-мишеней и начинается II стадия аллергической реакции.

Стадия биохимических реакций

В этой стадии основную роль играют клетки-мишени I порядка, содержащие гранулы в цитоплазме. При образовании комплекса АГ+АТ, фиксированного на поверхности тучной клетки / базофила, иммуноглобулиновые рецепторы приобретают ферментативную активность и запускается каскад биохимических реакций, благодаря которым происходит слияние гранул тучной клетки / базофила со стенкой мембраносвязанных канальцев и цитоплазматической мембраной, через которые медиаторы гранул (первичные) и медиаторы, образующиеся при активации клеток (вторичные), высвобождаются наружу.

К преформированным медиаторам относятся гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор хемотаксиса нейтрофилов. Вторичные медиаторы являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты: лейкотриены С₄, D₄ (медленно-реагирующая субстанция анафилаксии), лейкотриен В₄, простагландин D₂, фактор активации тромбоцитов, тромбоксан А₂.

Под действием факторов хемотаксиса вокруг клеток-мишеней I порядка скапливаются нейтрофилы и эозинофилы, которые активируются и высвобождают биологически активные вещества и ферменты: фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, ферменты, разру-

шающие медиаторы (гистаминаза разрушает гистамин, арилсульфатаза разрушает лейкотриены) и др.

Стадия клинических проявлений (патофизиологическая)

Под действием медиаторов анафилаксии происходит релаксация гладкомышечных элементов артериол и прекапилляров, что сопровождается их расширением (гиперемия) и артериальной гипотензией. Повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что ведет к развитию отека. Отмечается гиперсекреция слизи и секретов. Развивается бронхоспазм и спазм мускулатуры кишечника и матки. Локализация симптомов определяется местом фиксации комплексов АГ+АТ. Выделяют две формы анафилаксии: системную и местную.

Системная анафилаксия проявляется значительным падением артериального давления, дыхательной недостаточностью и называется анафилактический шок. Как правило, развивается при парентеральном введении аллергена, например лекарств.

Местные анафилактические реакции (атопии) протекают в виде локальных поражений. К ним относятся аллергические ринит, конъюнктивит, бронхит, крапивница, поллиноз (сенная лихорадка), бронхиальная астма, отек Квинке.

4.5.4. Гиперчувствительность II типа (цитотоксические реакции)

Гиперчувствительность II типа опосредована антителами к поверхностным АГ клетки или к вторично связанным с клеточной поверхностью АГ. Аллергеном чаще являются компоненты клеток и неклеточных структур. Это могут быть как нормальные компоненты, так и модифицированные, например, под действием химических веществ, лизосомальных ферментов фагоцитов, бактериальных энзимов, вирусов и др.

Стадия иммунных реакций

АПК обнаруживает, процессирует и презентует аллерген лимфоцитам, которые запускают синтез цитотоксических антител (Ig G_{1,2,3} и Ig M), которые и взаимодействуют с аллергенами. Также образуются В-лимфоциты иммунной памяти. Комплекс АГ+АТ образуется на поверхности клеточных мембран. Ig G и Ig M обладают способностью фиксировать комплемент и активировать его. Некоторые антитела являются опсонинами и обеспечивают фагоцитоз аллергена. В ряде случаев после соединения с клеткой происходят конформационные

изменения в области Fc-фрагмента антитела, к которому затем могут присоединяться клетки антителозависимой цитотоксичности (К-клетки).

Патохимическая стадия может реализовываться тремя путями.

Комплементзависимый цитоллиз. Комплексы АГ+АТ, фиксированные на поверхности клетки, присоединяют и активируют комплемент по классическому пути. Комплекс C4b2a3b обеспечивает адгезию фагоцитов, усиливает фагоцитоз и экзоцитоз гранул нейтрофилов. Компоненты C3a, C5a, являясь анафилатоксинами, способствуют освобождению лизосомальных ферментов из нейтрофилов, гистамина из тучных клеток. Они также являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов и повышают проницаемость сосудов. C5b67 обеспечивает селективный хемотаксис нейтрофилов. Образуются мембранатакающие комплексы: C5b678 вызывает медленное повреждение клеточных мембран, а C5b6789 – их быстрое повреждение и лизис клеток.

Фагоцитоз. Фиксированные на клетках организма Ig G, Ig M и C3b-компоненты комплемента оказывают опсонизирующее действие, т.е. способствуют связыванию фагоцитов с поверхностью клеток-мишеней и их активации. Активированные фагоциты поглощают клетки-мишени и разрушают их.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность реализуется путем присоединения клетки-киллера к Fc-фрагменту антител классов Ig G и Ig M, покрывающих измененные клетки-мишени с последующим их лизисом с помощью перфоринов и продукции активных метаболитов кислорода, т.е. антитела служат своего рода «мостиком» между клеткой-мишенью и эффекторной клеткой. К эффекторным К-клеткам относят гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки.

Стадия клинических проявлений

Конечным звеном комплементопосредованной и антителозависимой цитотоксичности служат повреждение и гибель клеток-мишеней с последующим удалением их путем фагоцитоза. Гибель клетки обусловлена тем, что в поверхностной мембране клетки образуются цилиндрические поры диаметром от 5 до 16 нм. С появлением таких трансмембранных каналов возникает осмотический ток (вход в клетку воды), и клетка гибнет.

Клетка-мишень является совершенно пассивным партнером в акте лизиса, ее роль заключается лишь в экспозиции АГ.

Примеры заболеваний:

- Аллергические гемотрансфузионные реакции – антитела в сыворотке пациента реагируют с АГами на переливаемых клетках крови, вызывая или опосредованный комплементом внутрисосудистый цитолиз, или отсроченный цитолиз в результате иммунного фагоцитоза селезеночными макрофагами.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Посттрансфузионные, неонатальная, идиопатическая тромбоцитопении.
- Аутоиммунные лейкопении.
- Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная проникновением через плаценту материнских антирезусных антител и разрушением эритроцитов плода.
- Синдром Гудпасчера – образование АТ к базальным мембранам капилляров клубочков почек и альвеол.
- Атрофический гастрит и пернициозная анемия, характеризующиеся образованием антител к париетальным клеткам слизистой желудка.
- Вульгарная пузырчатка – характеризуется образованием АТ против эпидермального гликопротеина десмоглеин-3.
- Миастения гравис (*myasthenia gravis*), при которой синтезируются антитела к ацетилхолиновым рецепторам.

4.5.5. Гиперчувствительность III типа (иммунокомплексные реакции)

АГ может быть экзогенным (лекарственные препараты, бактериальные и вирусные АГ, гомологичные γ -глобулины, антитоксические сыворотки) или эндогенным (АГ мембран, ДНК клеток организма и др.). АГ растворимый, не прикреплен к вовлеченным в процесс органам и поступает в организм в большой дозе. Клинические проявления данного типа гиперчувствительности может иметь отсроченную манифестацию – иногда на срок более 7 суток.

Стадия иммунных реакций

В ответ на появление аллергена начинается синтез преципитирующих Ig G и Ig M. При соединении АТ с АГ образуются иммунные комплексы либо местно, в тканях, либо в кровотоке, что определяется путями поступления или местом образования аллергенов.

В норме иммунные комплексы удаляются из организма с помощью компонентов C1-C5 системы комплемента, эритроцитов и макрофагов. Эритроциты фиксируют иммунные комплексы с помощью рецепторов CR1, предназначенных для связывания эритроцитов с C3b-фрагментом комплемента. Связывание с эритроцитами предохраняет иммунные комплексы от контакта с сосудистой стенкой, поскольку основная часть эритроцитов следует в осевом кровотоке. В селезенке и печени нагруженные иммунными комплексами эритроциты с помощью Fc-рецепторов захватываются макрофагами. Величина иммунного комплекса и структура его решетки зависят от количества и соотношения молекул АГ и АТ. Крупные комплексы, образованные при избытке АГ, а также преципитированные, нерастворимые комплексы, образованные в эквивалентном соотношении, быстро удаляются из кровотока фагоцитами и не вызывают повреждения. Образующиеся в избытке растворимые, мелкие и средние иммунные комплексы, плохо фагоцитируются и долгое время циркулируют в организме (циркулирующие иммунные комплексы), оказывая повреждающее действие. Иммунные комплексы оседают и фиксируются на эндотелии сосудов тканей и инициируют образование медиаторов, которые могут оказать повреждающее действие.

Стадия биохимических реакций

Основными медиаторами являются комплемент (C3, C4, C5), лизосомальные ферменты, кинины, гистамин, серотонин, супероксидный анион-радикал.

Стадия клинических проявлений

Иммунные комплексы инициируют антителозависимую и клеточно-опосредованную цитотоксичность, сопровождающуюся воспалительной реакцией. В результате появления медиаторов развивается воспаление с альтерацией, экссудацией и пролиферацией в стенке сосуда и периваскулярной ткани. Морфологическим проявлением воспаления являются васкулит и периартериит. Чаще поражаются сосуды нижних конечностей и капилляры почечных клубочков. Фиксируясь на эндотелии сосудов клубочков почек и других тканей.

Если иммунные комплексы образуются в крови, а затем фиксируются в различных тканях, то развивается системная форма аллергии (например, сывороточная болезнь). Если иммунные комплексы образуются вне сосудов и фиксируются в определенных тканях, развиваются местные аллергические реакции (альвеолит, феномен Ар-

туса). Примеры заболеваний приведены в табл. 3.

Таблица 3

Примеры иммунокомплексных реакций

Болезнь	АГ	Проявление
Системная красная волчанка	Ядерные антигены	Нефрит, артрит, кожные высыпания
Ревматоидный артрит	Ig G	Артрит
Постстрептококковый гломерулонефрит	АГ клеточной стенки стрептококка	Нефрит
Узелковый артериит	Поверхностный АГ вируса гепатита В	Системный васкулит
Сывороточная болезнь	Различные	Артрит, васкулит, нефрит
Феномен Артюса	Различные	Кожный васкулит
Легкое фермера	Ингаляционные АГы (например, термофильные актиномицеты)	Альвеолит
Шенлейн-Геноха пурпура	Неизвестен	Васкулит, пурпура, гломерулонефрит

Типичный пример аллергического васкулита – гломерулонефрит. Некоторые микроорганизмы, особенно β -гемолитические стрептококки группы А, способствуют развитию гломерулонефрита.

Сывороточная болезнь развивается через 8-10 дней после однократного введения чужеродной сыворотки и сопровождается повышением температуры, увеличением селезенки и лимфатических узлов, лейкоцитозом и снижением активности комплемента. Симптомы сывороточной болезни возникают с появлением в кровотоке антител и сохраняются до тех пор, пока в кровотоке находится свободный АГ.

При феномене Артюса иммунная реакция первично направлена только на чужеродный АГ, однако, высвобождение лизосомальных ферментов в местах отложения иммунных комплексов приводит к вторичному повреждению тканей. Классическая реакция Артюса у человека наблюдается при воздействии некоторых ингаляционных аллергенов, особенно при регулярных повторных воздействиях. К подобным заболеваниям относится аллергический альвеолит, при кото-

ром в сыворотке больных часто обнаруживаются преципитирующие антитела к промышленным аллергенам («лёгкие фермера», «лёгкие птичника»).

4.5.6. Гиперчувствительность IV типа (клеточно-опосредованная)

Существует ряд АГ, которые стимулируют преимущественно Т-лимфоциты: АГ внутриклеточных возбудителей (туберкулеза, сифилиса, лепры, бруцеллеза, туляремии, грибов, вирусов, простейших), чужеродных тканей (трансплантатов), природные и синтетические гаптены (лекарственные препараты, пищевые красители и др.). Таким образом, ГЗТ может вызываться практически всеми известными АГ, но чаще она развивается на полисахариды и низкомолекулярные пептиды, т.е. низкоиммуногенные АГ.

Стадия иммунных реакций

При первом попадании аллергена в организм происходит образование в течение 2-3 недель сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Поступающий в организм АГ захватывается макрофагом, процессируется и презентуется T_{H1} , имеющему на своей поверхности рецепторы для данного АГ. T_{H1} распознают АГ и с помощью IL-2 запускают пролиферацию эффекторных Т-клеток воспаления с фенотипами CD4⁺ и CD8⁺, которые проникают во все органы и ткани. Также образуются Т-клетки памяти, позволяющие сформировать быстрый иммунный ответ при повторном попадании АГ в организм (через 24-48 ч).

Стадия биохимических реакций

При повторной аппликации аллергена развивается лимфоидно-макрофагальная реакция: сенсibilизированные лимфоциты сами могут уничтожить АГ, а также активируют макрофаги и вовлекают их в процесс разрушения АГ.

CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты могут оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени. Механизм цитолиза состоит в выделении перфоринов и гранзимов.

Иммунная активация макрофага может осуществляться контактно (путем взаимодействия макрофага и T_{H1}) и с помощью цитокинов, которые могут подавляющие функциональную активность клеток (макрофагальный хемоаттрактантный белок, TNF- β , IL-4,-10,-13 и др.) или усиливать ее (фактор переноса; макрофагальный воспали-

тельный белок; митогенный и хемотаксические факторы).

Стадия клинических проявлений

Зависит от природы этиологического фактора и той ткани, где «разыгрывается» патологический процесс: в коже, суставах, внутренних органах. Морфологическая картина носит воспалительный характер. Воспаление обусловлено реакцией лимфоцитов и макрофагов на образующийся комплекс АГ с сенсibilизированными лимфоцитами и действием медиаторов (TNF- β , кинины, гидролитические ферменты) и способствует фиксации, разрушению и элиминации аллергена. В то же время оно является фактором повреждения и нарушения функции тех органов, где оно и развивается через 24-48 ч. В воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты и моноциты / макрофаги.

Типичным примером клеточно-опосредованной гиперчувствительности является *туберкулиновая реакция*: внутрикожное введение туберкулина сенсibilизированному индивиду вызывает покраснение и отек на месте инъекции, достигающие максимума через 24-48 ч с момента введения аллергена. Образуется плотная гиперемизированная папула с некрозом в центре. Некротизированная ткань иногда отторгается, оставляя после себя изъязвление, которое медленно заживает. Гистологически обнаруживают скопление макрофагов и лимфоцитов.

Контактный аллергический дерматит протекает с поражением кожных покровов в результате непосредственного контакта кожи с аллергеном (часто это синтетические моющие средства, соединения хрома, никеля, ртути, парафенилендиамин, динитрохлорбензол, консерванты и медикаменты). Низкомолекулярные соединения обладают свойствами гаптенa и, присоединившись к носителям, которыми являются собственные белки организма, индуцируют развитие гиперчувствительности IV типа.

4.5.7. Профилактика и терапия аллергических реакций и заболеваний

Профилактика заключается в предотвращении и ослаблении как поступления в организм разнообразных аллергенов, так и контактов организма с теми или иными аллергенами. Для этого используют как индивидуальные, так и производственные мероприятия, способы и

средства (недопущение попадания из внешней среды в организм разных видов антигенов и гаптенов, оздоровление организма).

Принципы терапии аллергических реакций и заболеваний бывают следующими: этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический.

Этиотропная терапия направлена на: 1) ликвидацию или ослабление действия на организм аллергенов и неблагоприятных условий; 2) элиминацию аллергена из организма или разрушение аллергена в нем; 3) снижение реактивности организма в ответ на аллерген.

Патогенетическая терапия направлена на разрыв основного и ведущих звеньев патогенеза аллергии путём использования различных видов специфической и неспецифической гипо- или десенсибилизации, направленных на: 1) индукцию иммунологической толерантности к аллергенам; 2) снижение количества аллергических антител и медиаторов аллергии (путём уменьшения их образования и ускорения их разрушения в организме и выведения их из организма); 3) повышение устойчивости клеточно-тканевых структур исполнительных и регуляторных систем, становящихся мишенями для медиаторов аллергии.

Саногенетическая терапия призвана активизировать различные защитные, компенсаторные и адаптивные, в том числе регенераторно-репаративные, процессы и механизмы на различных уровнях организации организма. Для этого используют различные медикаментозные средства (фитоадаптогены, витамины, микроэлементы, энзимы, нейротропные и др.) и немедикаментозные воздействия (лечебное питание или голодание, бальнеопроцедуры, закаливание организма, психотерапия и др.).

Симптоматическая терапия направлена на предотвращение или существенное ослабление разнообразных психоэмоциональных неприятных ощущений (подавленности, волнений, тревоги, головной боли и др.). Для этого используют обезболивающие, седативные (успокаивающие), адаптогенные, психотропные средства, проводят сеансы внушения, отвлекающую терапию.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что означает термин «иммунопатология» и каковы основные типы иммунопатологии?

2. Дайте определение понятиям «первичные иммунодефициты» и «вторичные иммунодефициты».
3. Охарактеризуйте основные виды первичных иммунодефицитов.
4. Каковы основные принципы профилактики и лечения первичных иммунодефицитов?
5. Охарактеризуйте основные виды вторичных иммунодефицитов.
6. Каковы этиология, патогенез и принципы лечения СПИДа?
7. Что означает термин «аллергия»?
8. Каковы проявления и этиология аллергических реакций и заболеваний?
9. Что означает термин «сенсibilизация» и каких видов она бывает?
10. Каков биологический смысл иммунных и аллергических реакций?
11. Дайте и кратко охарактеризуйте патогенетическую классификацию аллергических реакций по Gell и Coombs (1969).
12. Назовите и дайте сущность основных стадий аллергических реакций.
13. Охарактеризуйте аллергические реакции I-IV типов.
14. Какова профилактика и принципы терапии аллергических реакций и заболеваний?
15. Дайте определение понятию «аутоиммунные болезни» и перечислите их основные виды.
16. Классифицируйте аутоиммунные заболевания, назовите и кратко охарактеризуйте их основные виды.
17. Дайте определение понятию «патологическая иммунная толерантность» и отметьте ее основные механизмы.
18. Дайте определение понятию и характеристику «трансплантат против хозяина».
19. Каковы принципы терапии аутоиммунных заболеваний?
20. Дайте определение понятию «иммунопролиферативные заболевания», назовите и кратко охарактеризуйте их основные виды.

ЛЕКЦИЯ 30

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

1. ВВЕДЕНИЕ

Основу разнообразных морфологических, метаболических и функциональных нарушений эндокринной (нейроэндокринной) системы (ЭС) в целом, а также разных ее комплексов, отделов и звеньев составляют различные виды эндокринопатий.

Под термином эндокринопатии понимают многообразные, количественные и качественные расстройства разных составных структур иерархически организованной ЭС.

С эндокринопатиями связаны самые различные и обычно прогрессирующие следующие нарушения: 1) дифференцировка, деление, созревание, питание, рост клеток и межклеточных структур; 2) воспроизводство и формообразование всего организма и/или его составных частей; 3) метаболические, структурные и физиологические процессы, происходящие на разных уровнях организации организма; 4) сохранение устойчивой и мобильной координации, интеграции и согласованности деятельности взаимосвязанных, взаимозависимых и взаимовлияющих уровней организации организма; 5) обеспечение постоянства внутренней среды; 6) процессов регенерации и репарации клеток и тканей; 7) обеспечение оптимальной адаптации, резистентности, жизнедеятельности, работоспособности и продолжительности жизни организма.

Те или иные эндокринопатии приводят к множественным нарушениям деятельности регуляторных (нервной, иммунной, гуморальной и др.), исполнительных (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и др.) и метаболических систем.

Разнообразные гормональные нарушения, в том числе и эндокринные заболевания и синдромы, могут возникать в результате повреждения любого, а не только железистого звена ЭС.

В силу тесных взаимосвязей между звеньями центрального и периферического (как железистого, так и внежелезистого) отделов тех или иных эндокринных комплексов, возникающая сначала моноэндокринная патология рано или поздно перерастает в сложную полиэндокринную патологию.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОКРИНОПАТИЙ

Различают следующие основные формы эндокринопатий: 1) гипо-, гипер- и дисфункции различных звеньев, отделов и комплексов ЭС: гиподисфункция проявляется недостатком синтеза, инкреции и/или специфического эффекта гормона; гипердисфункция характеризуется избытком синтеза, инкреции и/или специфического эффекта гормона; дисдисфункция проявляется существенным изменением соотношения как количества, так и качества (активности) гормонов, синтезируемых эндокринной железой, либо синтезом не характерного для здорового организма гормона; 2) первичные и вторичные; 3) наследственные и приобретённые (как внутриутробно, так и в постнатальном периоде); 4) препубертатные, пубертатные и постпубертатные; 5) абсолютные и относительные; 6) парциальные, субтотальные и тотальные; 7) острые и хронические; 8) обратимые и необратимые; 9) компенсированные и некомпенсированные; 10) лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести.

3. ЭТИОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОПАТИЙ

Нарушения деятельности ЭС могут вызывать все известные в патологии повреждающие факторы (социальные, информационные, психогенные, биологические, химические, физические), особенно действующие в неблагоприятных условиях как внешней, так и внутренней среды организма.

Среди этиологических факторов, вызывающих развитие эндокринопатий, наибольшее значение имеют следующие: 1) нервно-психические (особенно сильные и длительно действующие личностно значимые и имеющие отрицательное биологическое значение дистресс-факторы; 2) механическая, токсическая, инфекционная и ионизирующая травматизация различных структур головного мозга, лимбических структур, ретикулярной формации ствола мозга, эпифиза, таламуса, коры больших полушарий, но особенно гипоталамуса, гипофиза и периферических эндокринных желёз; 3) дефицит в пище и воде субстратов (аминокислот, холестерина, витаминов, микроэлементов, кислорода), необходимых для синтеза гормонов, макроэргов и других ФАВ.

Различные этиологические факторы могут оказывать на эндокринные структуры как прямое, так и опосредованное действие через изменения генетических структур, регуляторных центральных и периферических вегетативных и соматических нервных образований, иммунной системы, других клеточно-тканевых структур, а также разнообразных исполнительных систем: кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, метаболизма.

4. ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИНОПАТИЙ

Возникновение эндокринопатий, особенности их течения и исхода в высшей степени зависят от: 1) исходного структурного, функционального и метаболического состояния организма; 2) типа ВНД; 3) психических и соматических заболеваний; 4) выраженности ферментопатий; 5) степени интоксикации; 6) вида и интенсивности гипоксии; 7) развития опухолей (гормонально-неактивных или гормонально-активных); 8) характера и степени выраженности аутоиммунных процессов.

В патогенезе как эндокринных, так и неэндокринных заболеваний и синдромов различают, с одной стороны, явления и механизмы «полома» (повреждения), с другой – явления и механизмы компенсации и приспособления. Эндокринопатии могут возникать первично и передаваться по наследству, а также могут возникать вторично, т.е. быть приобретёнными в процессе онтогенеза в ответ на нарушения других регуляторных и исполнительных систем.

В зависимости от уровня организации ЭС или эндокринного комплекса нарушения могут быть следующих основных видов:

Нарушения центрального отдела (разных звеньев управления). Основу составляют первичные или вторичные расстройства механизмов регуляции деятельности гипоталамуса и гипофиза.

Расстройства железистого отдела (звеньев синтеза и инкреции гормонов). Основу составляют нарушения механизмов регуляции деятельности тех или иных периферических эндокринных желёз.

Нарушения внежелезистого отдела (звеньев, транспорта, элиминации, метаболизма, выделения гормонов, а также эффекторного звена). Основу составляют расстройства механизмов регуляции биологической активности тех или иных гормонов.

4.1. Расстройства центрального отдела эндокринной системы

Основу этих расстройств составляют нарушения трансгипофизарного и парагипофизарного путей регуляции эндокринных желёз с участием прямых и обратных, положительных и отрицательных связей. Пусковым и определяющим механизмом различных эндокринных нарушений становится развитие того или иного патологического процесса (как первичного, так и вторичного) в эндокринных центрах гипоталамуса или в различных отделах ЦНС (особенно ретикулярной формации ствола мозга, таламусе, лимбических структурах, эпифизе, коре больших полушарий), тесно связанных между собой нервно-проводниковыми и гуморально-гормональными связями.

4.1.1. Нарушения трансгипофизарного пути регуляции эндокринных желёз (ЭЖ)

Основу этих нарушений составляют расстройства деятельности мелкоклеточных и крупноклеточных нейросекреторных ядер гипоталамуса, ответственных за синтез либеринов (кортиколиберина и др.), статинов (соматостатина и др.), пептидных гормонов (вазопрессина, окситоцина). Могут быть нарушены регуляция, синтез и инкреции этих нейрогормонов нейросекреторными клетками гипоталамуса, а также их транспорт в аденогипофиз. Возможно изменение чувствительности клеток аденогипофиза к соответствующим либерином, статинам и вазопрессину, приводящее к нарушению образования тропных гормонов (АКТГ, СТГ, ТТГ и др.). Таким образом, *ведущим механизмом расстройств трансгипофизарного пути регуляции эндокринных желёз считают гуморальный*. Роль нарушений нервно-проводникового механизма регуляции признана соподчинённой (второстепенной).

4.1.2. Нарушения парагипофизарного пути регуляции ЭЖ

Основу этих нарушений составляют расстройства деятельности нервных клеток гипоталамуса, связанных через другие отделы ЦНС с вегетативными центрами и существенно влияющих на структуру, метаболизм и функции периферических ЭЖ. Кроме того, возможно нарушение выделения нейросекреторного продукта гипоталамуса (ли-

беринов, статинов, пептидных гормонов) в общий кровоток, минуя гипофиз. Однако, роль нарушений этого гуморального механизма регуляции ЭЖ незначительна. Таким образом, *ведущий механизм расстройств парагипофизарного пути регуляции эндокринных желёз – нервно-проводниковый.*

Роль нарушений гуморального механизма парагипофизарного пути регуляции ЭЖ считается соподчиненной (второстепенной).

4.1.3. Расстройства механизмов обратной (отрицательной и положительной) связи

Эти расстройства реализуются главным образом на уровне звена управления (гипоталамуса и гипофиза), а также на железистом уровне. Последнее может проявляться ослаблением или усилением тормозного влияния циркулирующих в крови гормонов (гипоталамуса, гипофиза, периферических эндокринных желёз) на такие виды клеток: 1) нейро-секреторные клетки гипоталамуса, имеющие рецепторы к различным нейрогормонам, а также к тропным гормонам гипофиза и гормонам периферических ЭЖ; 2) клетки гипофиза, синтезирующие тропные гормоны; 3) клетки периферических ЭЖ, синтезирующие соответствующие гормоны конечного действия.

В условиях стресса, особенно сильного и длительного, существенно изменяется регуляция того или иного эндокринного комплекса не только по принципу рассогласования (отклонения, выхода), но и по принципу возмущения (входа).

4.2. Расстройства железистого отдела ЭС

Эндокринные нарушения, вызванные развитием патологических процессов в периферическом железистом звене, обусловлены: 1) прямым или опосредованным (через гипоталамус и гипофиз) повреждающим действием различных патогенных (механических, токсических, инфекционных и др.) факторов на определённые клеточные структуры периферических желёз; 2) расстройством кровообращения, газообмена, питания и метаболизма периферических желёз; 3) опухолевым процессом (при этом различают гормонально-активные и гормонально-неактивные опухоли); 4) аутоиммунным процессом (специфическими и даже неспецифическими для конкретной железы

комплексами АГ+АТ, повреждающими железистые клетки, вызывая, например, тиреоидит Хасимото, атрофию надпочечников, атрофию гонад и т.д.); 5) дефектами (в том числе генетическими) процессов биосинтеза гормонов. Например, дефицит 21-гидроксилазы в пучковой зоне коры надпочечников сопровождается снижением синтеза прогестерона, а значит – и глюкокортикоидов (рис. 5).

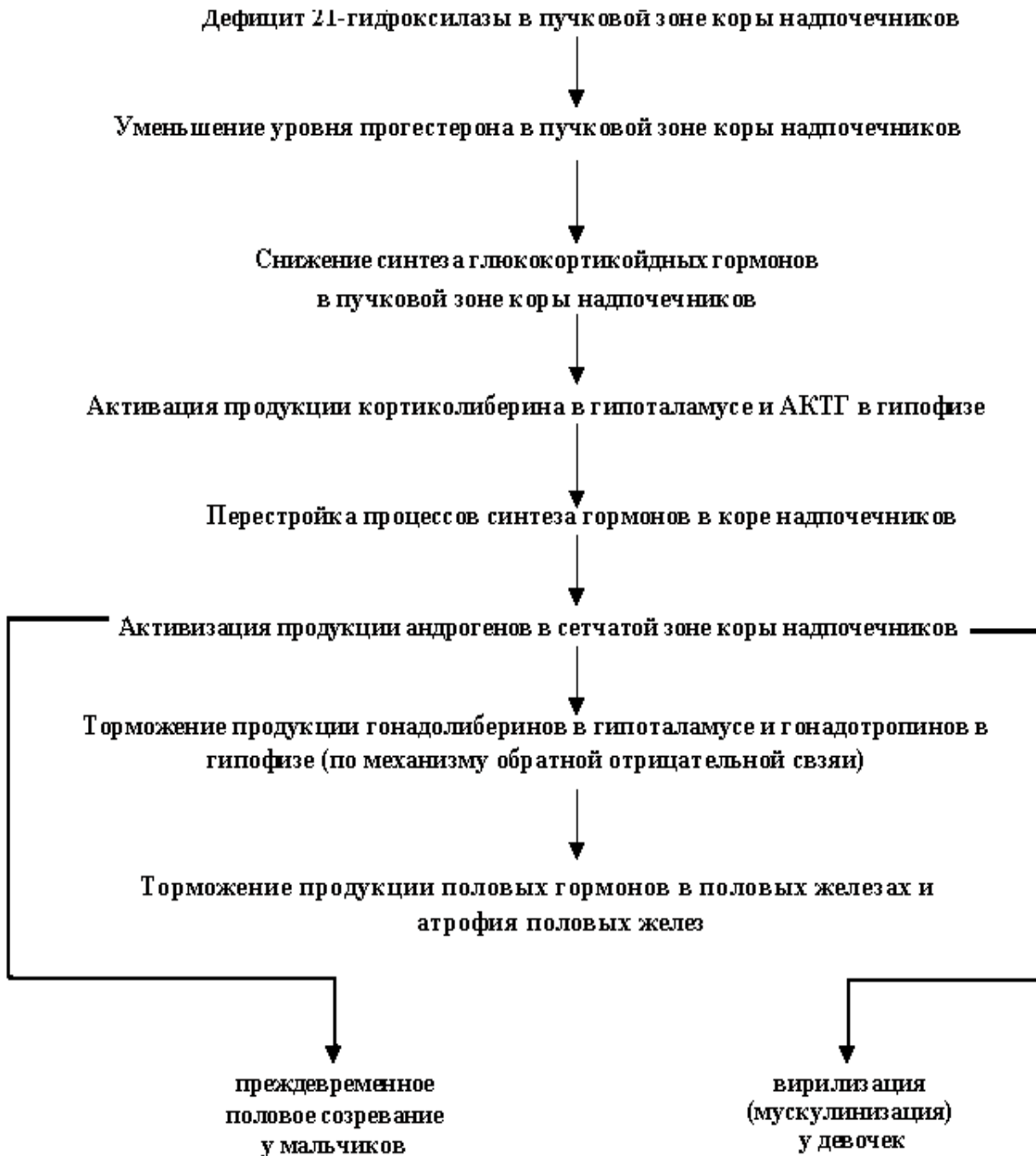


Рис. 5. Роль моноферментопатии (дефицита 21-гидроксилазы в клетках коры надпочечников) в развитии полиэндокринной патологии

Это приводит по механизму обратной отрицательной связи к активизации образования кортиколиберина и АКТГ, далее – к чрезмерному синтезу андрогенов в коре надпочечников, а позже – к торможению образования гонадолиберина в гипоталамусе и гонадотропинов в гипофизе с последующей гипотрофией и даже атрофией гонад. Таким образом, одна эндокринная патология (в виде дефицита даже одного фермента в железе) рано или поздно приводит к множественной glandулярной патологии и различным клиническим проявлениям; б) изменением (чаще снижение) чувствительности рецепторов клеток периферических эндокринных желёз к соответствующему тропному гормону и т.д.

4.3. Расстройства внежелезистого отдела ЭС

Эндокринные нарушения, связанные с расстройствами внежелезистых механизмов, могут быть следующими:

Нарушение звена транспорта гормонов бывает обусловлено такими патогенетическими факторами: 1) расстройство связывания гормона специфически и неспецифически связывающими белками плазмы, а также форменными элементами крови; 2) нарушения системного и органного кровообращения и лимфообращения, особенно микроциркуляции; 3) блокада активности циркулирующего в крови пептидного гормона за счёт:

- распада молекулы гормона под влиянием соответствующих пептидаз (например, активизация инсулиназы приводит к дефициту инсулина);

- связывание гормонов (например, инсулина, АКТГ и др.) образовавшимися аутоантителами;

- связывания гормонов специфическими и неспецифическими гормоносвязывающими белками крови, что приводит к уменьшению элиминации (выведения) гормона из крови в межклеточное пространство, клеточно-тканевые структуры (то есть, к снижению его биологической активности), а также в мочу, кал, слюну, пот.

Расстройства метаболизма гормонов в органах, тканях, клетках-мишенях также могут существенно изменить биологическую активность гормона (повысить, снизить, полностью устранить или сформировать новую его активность). Например, глюкокортикоидная активность снижается при усилении превращения кортизола в кортизон

или, наоборот, повышается при активации метаболизма кортизона в кортизол (особенно в печени).

Нарушения процесса выведения гормонов в свободной (биологически активной) форме или в метаболизированной (инактивированной) форме из организма (с мочой, потом, жёлчью и калом) также могут привести к эндокринным расстройствам. Например, уменьшение процесса фильтрации и усиление процесса реабсорбции в почках может привести к повышению биологической активности гормонов, а если наоборот – то к уменьшению их биологической активности.

Расстройства эффекторного звена ЭС может быть обусловлено: 1) изменением (уменьшением или увеличением) количества и чувствительности соответствующих гормональных рецепторов; 2) нарушением взаимодействия гормона со специфически реагирующими рецепторами (клеточных мембран, разных структур цитоплазмы и ядра); 3) изменением количества и активности антагонистов (антигормонов) и синергистов гормонов.

Например, при врождённом отсутствии андрогенных циторепторов возникает синдром тестикулярной феминизации. Для него характерно появление женских вторичных половых признаков у мужчин при наличии достаточного количества тестостерона. При повышении чувствительности рецепторов фолликулов яичников к эндогенным андрогенам у женщин развивается идиопатический гирсутизм (характерно развитие мужских вторичных половых признаков: оволосение по мужскому типу, низкий голос и т.д.). При уменьшении количества или чувствительности инсулиновых циторепторов обычно развивается сахарный диабет.

Таким образом, при расстройствах различных звеньев одного и того же эндокринного комплекса (например, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналового) могут возникать как сходные, так и (что чаще) отличительные проявления гормональных нарушений.

4.4. Основные клинические проявления болезней ЭС

Для эндокринных заболеваний характерны следующие клинические особенности: 1) многообразие эндокринных и неэндокринных нарушений; 2) изменение внешнего вида больного; 3) различные нарушения метаболизма и функций; 4) частое изменение полового, психического и соматического статуса организма; 5) изменение абсо-

лутного количества, соотношения и активности гормонов в биологических средах организма (кровь, спинномозговая жидкость, моча, лимфа, пот и т.д.) и другие.

4.5. Роль эндокринных расстройств в развитии патологии

При рассмотрении роли и места ЭС в развитии разной патологии следует выделить самостоятельное значение эндокринных нарушений, возникающих в результате первичных повреждений того или иного звена, отдела и комплекса ЭС. Также необходимо отметить, что как любое соматическое заболевание, так и любая системная реакция организма, возникающая в ответ на действие различных патогенных факторов, всегда сопровождается изменениями функций того или иного звена, отдела или комплекса ЭС.

Таким образом, эндокринные сдвиги и обусловленные ими изменения метаболизма, структуры и функций различных тканей, органов, физиологических и функциональных систем могут быть проявлениями как чисто эндокринных заболеваний, так и соматических заболеваний и системных реакций организма. То есть, различные нарушения эндокринной системы играют важную роль в развитии не только собственно эндокринной патологии (той или иной эндокринопатии), но и неэндокринной патологии.

В частности, эндокринные расстройства способствуют формированию особенностей возникновения, течения и исхода различных неэндокринных заболеваний. Так, например, показано следующее: 1) кортикостероидная недостаточность (как железистого, так и внежелезистого происхождения) способствует развитию и более тяжёлому течению ревматизма, бронхиальной астмы, шока, коллапса, травматической болезни и т.д.; 2) гиперкортицизм, альдостеронизм, чрезмерный синтез катехоламинов способствуют развитию и более тяжёлому течению артериальной гипертензии; 3) избыток глюкокортикоидов и недостаток минералокортикоидов способствуют развитию язв желудка и т.д.

В то же время необходимо помнить, что в сохранении и восстановлении гомеостаза в условиях всевозможной патологии и различных видов стресса большое значение принадлежит мобилизации нейрогуморальных адаптивных механизмов, среди которых важное место отводят реакциям ЭС. Последние занимают важное патогенетиче-

ское место в регуляции (как повышении, так и понижении), резистентности и адаптации организма к разным экзо- и эндогенным патогенным факторам.

4.6. Патология гипоталамо-гипофизарной системы

Существует большое сходство в клинических формах патологии при нарушениях деятельности определённых структур гипоталамуса и гипофиза. Причём, при центральных формах эндокринопатий отмечают более многообразные нарушения, особенно со стороны нервной системы.

4.6.1. Гипофункция гипоталамо-аденогипофизарной системы

Наиболее часто встречаются парциальные виды гипофункциональной эндокринопатии гипоталамо-гипофизарной системы. Они проявляются следующими видами патологии.

Гипоталамо-гипофизарный нанизм (от греч. *nanos* – карлик; синонимы – карликовость, микросомия) – *генетическое заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом СТГ, в том числе, снижением чувствительности рецепторов тканей к СТГ.* Обычно к недостатку СТГ присоединяются другие нарушения гипофиза и гипоталамуса. Основное проявление этого заболевания – резкое отставание в росте и физическом развитии.

Гипоталамо-гипофизарная микроспланхния – заболевание обусловленное дефицитом соматолиберина и СТГ. Основное проявление – недоразвитие органов брюшной полости, главным образом, укорочение кишечника.

Гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз. Возникает в 5-10 % случаев всех видов гипотиреоза в результате нарушения синтеза и инкреции тиролиберина гипоталамусом и/или тиротропина аденогипофизом. Основные клинические проявления определяются недостаточностью тиреоидных гормонов (T_3 , T_4) в крови и различных тканях.

Гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм. Рано возникающие формы недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы у лиц мужского пола проявляются в виде евнухоидизма, у женского пола – в виде инфантилизма. Для лиц, страдающих евнухоидизмом и инфантилизмом, характерны астеническое телосложение, недоразвитая ске-

летная мускулатура, тонкая бледная кожа, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, нарушение поведения, повышенная ранимость психики, быстрая смена настроения, неспособность к деторождению.

Нейроэндокринное ожирение. Обусловлено дефицитом гипофизарного липотропина – пептида, обладающего липолитическим действием. Характерно преимущественное отложение жира на животе, спине, бёдрах, плечах при нормальных (внешне более худых) предплечьях и голенях.

Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Фрелиха). Проявляется синдромами ожирения и гипогонадизма (рис. 6). Возникает в результате врождённых или приобретённых нарушений промежуточного мозга, гипоталамуса и аденогипофиза. Причиной становятся инфекционные повреждения (вирусные, сифилитические, токсоплазмозные). Чаще возникает у мальчиков. Ведущие симптомы: 1) диффузное ожирение с отложением жира, главным образом, в области груди, живота, таза, бёдер и лица; 2) недоразвитие первичных и вторичных половых признаков.

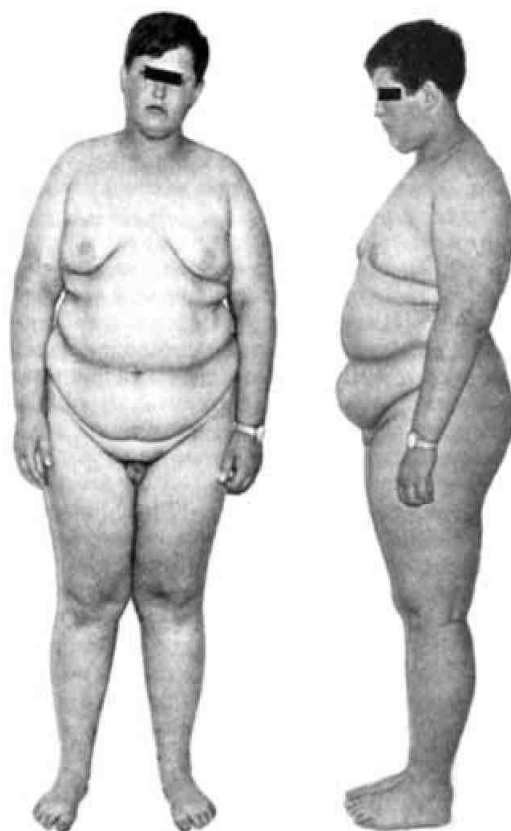


Рис. 6. Адипозогенитальная дистрофия у юноши 17 лет (цит. по: Потёмкин В.В., 1999)

Церебро-питуитарная форма болезни Аддисона (церебральная гипадрения). Основу составляет дефицит АКТГ, приводящий к дефициту гормонов коры надпочечников (глюко- и минералокортикоидов). Основные проявления: слабость (общая, мышечная, сердечная), артериальная гипотензия, гипогликемия, гипонатриемия, полиурия.

4.6.2. Гипофункция гипоталамо-нейрогипофизарной системы

Проявляется развитием *несахарного диабета*, основу которого составляет дефицит АДГ, приводящий к полиурии, отрицательному водному балансу, гиповолемии, сердечно-сосудистой недостаточности, солевой недостаточности, что в итоге снижает АД.

4.6.3. Гипофункция системы гипоталамус-средний гипофиз

Ее основу составляет дефицит меланостимулирующего гормона (МСГ). Основные клинические проявления следующие: 1) отсутствие или резкое снижение сумеречного зрения; 2) выраженные повреждения (в том числе ожоги) кожи при действии ультрафиолетовых, солнечных лучей; 3) отсутствие или ослабление не только загара кожи, но и пигментации сосков, наружных половых органов; 4) различные расстройства ЦНС и др.

4.6.4. Тотальная гипофункция гипоталамо-гипофизарной системы

Проявляется развитием *болезни Симмондса* (пангипопитуитаризм, гипофизарная кахексия, гипоталамо-гипофизарная недостаточность и её разновидность – болезнь Шихена).

Этиология. Заболевание возникает в результате повреждения (атрофии, склерозирования, некроза) 90-95 % гипофизарной ткани на почве тяжёлых родовых кровотечений и послеродовых осложнений, а также инфекционных, токсических, сосудистых (системных коллагеновых болезней и тромбозных осложнений), травматических (особенно сопровождающихся внутримозговыми кровоизлияниями), аутоаллергических и опухолевых поражений аденогипофиза и/или гипоталамуса, длительного голодания.

Патогенез и клиническая картина заболевания определяются недостаточным синтезом различных тропных гормонов (АКТГ, ТТГ,

ГТГ, СТГ, иногда вазопрессина) и вторичной гипофункцией надпочечников, щитовидной и половых желёз на фоне прогрессирующей атрофии мышц и внутренних органов из-за дефицита СТГ. В итоге происходит потеря массы тела от 3-6 кг до 20-25 кг в месяц, развиваются и нарастают адинамия, ступор, гипонатриемия, гипогликемия, диспептические явления, артериальная гипотензия, гипотермия, декальцинация костей, остеопороз, полиневриты, болевой синдром, судороги, психические расстройства (депрессия, полная прострация, полное безразличие к окружающему), кахексия, коллапс, кома и др.

Лечение. Проводят заместительную гормонотерапию, удаление опухоли, противовоспалительную терапию, назначают витамины, анаболические средства, высококалорийное питание, глюкокортикоиды, сердечные, сосудистые и другие средства.

4.6.5. Гиперфункция гипоталамо-аденогипофизарной системы

Развивается как в пубертатном, так и в постпубертатном периоде. Возникает в результате чрезмерного синтеза соматолиберина и СТГ, гонадолиберина и гонадотропинов, пролактина или кортиколиберина и АКТГ. Чаще развивается у женщин, реже – у мужчин. Характеризуется преждевременным половым созреванием, увеличением сексуальности, нарушениями овариально-менструального цикла и нормального течения беременности. Выделяют следующие основные формы гиперфункции гипоталамо-гипофизарной системы.

Гигантизм. Чаще развивается в результате гиперплазии или гормонально-активной опухоли эндокринных клеток аденогипофиза, что сопровождается избыточным синтезом СТГ уже на ранних стадиях онтогенеза (до периода половой зрелости).

В этиологии ведущее значение имеют различные инфекции, возникшие в детском возрасте или внутриутробно, а также наследственная предрасположенность.

К основным клиническим проявлениям относятся следующие.

Больные отличаются высоким ростом, увеличением длины трубчатых костей, объёма мягких тканей и внутренних органов. К 10-15 годам их рост обычно достигает 180-200 см. Телосложение в целом пропорциональное, за исключением непропорционально увеличенных предплечий и голени, а также непропорционально уменьшенной головы и половых органов. С возрастом возникают и прогресси-

руют мышечная гипотрофия, мышечная слабость, быстрая утомляемость. Размеры внутренних органов иногда диспропорциональны, нередко появляется функциональная недостаточность сердечно-сосудистой системы. Сначала развивается гипергликемия, позже разворачивается полная картина сахарного диабета. Изменяется психика, интеллект обычно снижен. Отмечают явления инфантилизма (задержка физического, полового и психического развития), депрессии, нарушения сна и др.

Акромегалия. Обычно развивается в результате локальной эозинофильной аденомы аденогипофиза, приводящей к избыточному образованию СТГ. Однако может возникать и в результате увеличения чувствительности тканей (их рецепторов) к СТГ. Возникает чаще у взрослых, реже – у детей и лиц молодого возраста. Проявляется активацией или возобновлением периостального роста костей. Они утолщаются и деформируются. Развивается не только гипертрофия мягких тканей, но и гипертрофия внутренних органов. Присутствует стойкая гипергликемия, часто сопутствует сахарный диабет. Со временем развивается недостаточность инсулярного аппарата.



Рис. 7. Стопа больного акромегалией (слева) и стопа здорового человека (справа) (цит. по: Балаболкин М.И., 1998)

Больные жалуются на головные боли, слабость, сонливость, суставные боли, ухудшение зрения, половые расстройства и др. Их отличают укрупнённые черты лица, увеличение дистальных частей ко-

нечностей (рис. 7), утолщение костей черепа, увеличение надбровных и скуловых дуг, челюстей, увеличение носа, губ, ушей, языка, а также трофические расстройства кожи и изменения, голоса (становится грубее).

Преждевременное половое созревание. Обусловлено избытком гонадолиберинов и гонадотропинов. Характеризуется ускоренным развитием (морфологическим и функциональным) половых желёз у детей даже 5-7-летнего возраста. У мальчиков сопровождается развитием сперматогенеза, у девочек – созревaniem фолликулов, овуляцией и появлением менструаций. Возникают свойственные пубертатному периоду вторичные половые признаки, однако размеры тела и умственное развитие в целом соответствуют возрасту. В этиологии важное место занимают опухоли промежуточного мозга, инфекционные энцефалиты, дегенеративные энцефалопатии и др.

Синдром персистирующей лактации. Обусловлен избыточным синтезом пролактина. У женщин проявляется галактореей (непрерывным выделением молока из молочных желёз, не связанным ни с беременностью, ни с необходимостью кормления грудью ребёнка) и аменореей (отсутствием менструаций). У мужчин – гинекомастией (увеличением молочных желёз) и снижением половой активности.

Болезнь Иценко–Кушинга. Возникает в результате базофильной аденомы аденогипофиза, инкретирующей избыточное количество АКТГ, либо гипоталамуса, инкретирующего избыточный синтез кортиколиберина (КРФ) и приводящей к чрезмерному выделению АКТГ передним аденогипофизом (это также сопровождается избыточной продукцией глюкокортикоидов – пучковой зоной коры надпочечников, андрогенов – сетчатой зоной и нередко альдостерона – клубочковой зоной).

Наиболее типичными проявлениями заболевания являются: 1) круглое («лунообразное») красное лицо (рис. 8 а); 2) парциальное ожирение лица, живота, спины и шеи; 3) наличие стрий – красно-багровых полос растяжения, возникающих в результате увеличения катаболизма белков и уменьшения их анаболизма (рис. 8 б); 4) артериальная гипертензия; 5) генерализованный остеопороз, приводящий к патологическим переломам костей, в том числе, позвонков, рёбер и др.; 6) стойкая артериальная гипертензия, приводящая к развитию перегрузочной формы сердечной недостаточности с частым развитием коллапса; 7) гипергликемия, глюкозурия, пониженная толерантность

к глюкозе; 8) увеличение содержания ионов Na^+ и снижение содержания ионов K^+ в кардиомиоцитах и крови; 9) уменьшение устойчивости организма к инфекциям, обусловленное развитием вторичного иммунодефицита; 10) нарушения свёртывания крови (в сторону как тромбофилии, так и геморрагии); 11) расстройства половой сферы; 12) нарушение нервно-психического статуса с частым возникновением головных болей, общей слабости, сонливости, жажды и др.



Рис. 8. Внешний вид больного с болезнью Иценко-Кушинга (а) и ярко выраженной окраской стрий (б)

4.6.6. Гиперфункция гипоталамо-нейрогипофизарной системы

Характерно развитие так называемой задне-долевой олигурии (болезни Пархона). Выявляют положительный водный баланс, возникающий в результате избыточной секреции нейросекреторными клетками гипоталамуса АДГ и увеличения реабсорбции воды в дистальных извитых канальцах почек.

Приводит к развитию гиперволемии, олигоцитемической анемии, артериальной гипертензии. При употреблении воды без ограничений может развиваться водное отравление организма.

4.6.7. Гиперфункция системы гипоталамус-средняя доля гипофиза

Сопровождается чаще всего увеличением количества и размеров родимых пятен или развитием меланом (соответственно доброкачест-

венных или злокачественных пигментных опухолей), активизацией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и другими эндокринными нарушениями.

4.7. Патология надпочечников

Проявляется разнообразными клиническими расстройствами, обусловленными избытком или недостатком синтеза и действия гормонов коры надпочечников: клубочковой зоны с участием минералокортикоидов (главным образом альдостерона); пучковой зоны с участием глюкокортикоидов (кортизола, кортизона, кортикостерона), обладающих различной глюко- и минералокортикоидной активностью; сетчатой зоны с участием половых гормонов (андрогенов: тестостерона, дегидроэпиандростерона) и эстрогенов (эстрогена, эстрадиола и эстриола) или мозгового вещества надпочечников (с участием катехоламинов: адреналина и норадреналина).

4.7.1. Патология коркового вещества надпочечников

Проявляется парциальными, смешанными и тотальными, а также острыми и хроническими формами гипер- и гипокортицизма.

Гиперфункция коры надпочечников

Гиперфункция клубочковой зоны коры надпочечников

Проявляется первичным и вторичным гиперальдостеронизмом.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) развивается в основном в результате опухоли (альдостеромы), секретирующей альдостерон, или двусторонней гиперплазии клубочкового вещества надпочечников. К основным клиническим симптомам относятся:

- *Почечные симптомы.* После начальной олигурии развиваются стойкая полиурия, полидипсия, никтурия, умеренная альбуминурия, щелочная реакция мочи, задержка в клетках натрия, хлора и водорода и потеря клетками организма калия. Содержание ренина и ангиотензина в крови обычно снижено.
- *Сердечно-сосудистые симптомы.* Обусловлены изменениями электролитов и воды в клетках (особенно стенок сосудов) и крови. Развивается гипергидратация, повышается тонус стенок артери-

альных сосудов, что приводит к артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и аритмии. Довольно рано возникают значительные изменения структур (главным образом сосудов) глазного дна, сопровождающиеся расстройством зрения вплоть до слепоты, а также головные боли.

- *Нервно-мышечные симптомы.* Возникают и нарастают мышечная слабость, парестезии, судороги, миоплегии, иногда вялые параличи и тетании. Эти нарушения чаще проявляются и усиливаются на фоне мышечных и психоэмоциональных нагрузок.

Вторичный гиперальдостеронизм развивается вторично по отношению к первичным заболеваниям почек, печени сердца, сосудов, а также других органов и систем. Чаще вторичный гиперальдостеронизм развивается в ответ на гиповолемию (вызванную острой и хронической кровопотерей), гипопроотеинемию и гиперпротеинурию (обусловленные нефрозом и нефротическим синдромом), сердечно-сосудистую недостаточность (сопровождающуюся ишемией почек), а также на тяжёлые заболевания печени (хронический гепатит, цирроз) и лёгких (хроническая пневмония, хроническая лёгочная недостаточность). К основным клиническим симптомам относятся:

- *гипертензивный* (характерен для почечной гипертензии, гипертонической болезни и др.);
- *отёчный* (характерен для сердечной недостаточности, гиповолемии, нефрозов, циррозов и др.);
- *не гипертензивный и неотёчный* (характерен для инфаркта миокарда, пневмонии и др.).

На фоне сходных с первичным альдостеронизмом симптомов (например, задержка натрия, недостаток калия, гипергидратация, артериальная гипертензия и др.) при вторичном гиперальдостеронизме отмечают чрезмерное образование ренина и ангиотензина, а также видимые и скрытые отёки.

Гиперфункция пучковой зоны коры надпочечников

Возникает в результате вторичного или первичного гиперкортицизма. Первый имеет центральный, а второй – периферический генез. *Первый* развивается в результате первичной гиперпродукции кортиколиберина (КРФ) гипоталамусом или гиперпродукции АКТГ гипофизом. *Второй* возникает в результате развития гормонально-активной опухоли коры надпочечников – кортикостеромы (глюкосте-

ромы). Опухоль чаще бывает односторонней, реже – двусторонней. Глюкостеромы среди различных опухолей коры надпочечников наиболее распространены. Причём, доброкачественные аденомы встречаются чаще (в 4-5 раз) у женщин, а злокачественные опухоли – примерно с одинаковой частотой у лиц обоего пола.

При развитии гиперкортицизма центрального генеза речь идёт о болезни Иценко-Кушинга, а при развитии гиперкортицизма периферического генеза – о синдроме Иценко-Кушинга.

- *При болезни Иценко-Кушинга* выявляют избыточный синтез КРФ и/или АКТГ и двусторонний гиперкортицизм (двустороннюю вторичную гиперплазию преимущественно клеток пучковой зоны).
- *При синдроме Иценко-Кушинга* обнаруживают гиперкортицизм (чаще одностороннюю первичную гиперплазию надпочечников) и сниженный синтез КРФ гипоталамусом и АКТГ гипофизом (возникающий по механизму отрицательной обратной связи), а также отсутствие тормозящего функции коры надпочечников действия экзогенных глюкокортикоидов (кортизона, преднизона, преднизолона, дексаметазона, триамцинолона и др.) и сниженную ответную реакцию коры надпочечников на экзогенный АКТГ.

Клинически болезнь и синдром Иценко-Кушинга схожи. Однако при болезни выявляют больше неврологических, половых и других расстройств, чем при синдроме. Основные клинические проявления, как болезни, так и синдрома Иценко-Кушинга обусловлены избыточным образованием глюкокортикоидных гормонов.

Гиперфункция сетчатой зоны коры надпочечников

Возникает в результате повышенного образования половых гормонов клетками сетчатой зоны. Патология может иметь как центральное, так и периферическое происхождение, то есть может быть как вторичной, так и первичной. В первом случае, гиперплазия клеток сетчатой зоны возникает вследствие чрезмерного синтеза гонадотропных гормонов гипоталамусом и/или синтеза гонадотропинов гипофизом. Во втором случае, в результате врождённой вирилизирующей гиперплазии сетчатого вещества коры надпочечников или гормонально-активных опухолей (андростеромы или кортикоэстромы).

Клинически врождённая гиперплазия сетчатой зоны коры надпо-

чечников проявляется в виде адреногенитального синдрома. Последний обычно возникает в результате генетически или внутриутробно возникающего дефицита преимущественно 21-гидроксилазы, что приводит к дефициту глюкокортикоидов, избытку АКТГ, увеличению количества андрогенных предшественников и синтеза андрогенов в коре надпочечников, торможению образования гонадолиберинов в гипоталамусе, гонадотропинов – в гипофизе, половых гормонов – в половых железах.

У лиц женского пола наиболее ярко этот синдром проявляется в виде женского псевдогермафродитизма, особенно в детском возрасте:

- вторичные половые признаки, характерные для лиц мужского пола: 1) соответствующие форма и размеры наружных половых органов (в частности, резко гипертрофированный клитор); 2) оволосение, строение тела и появление голоса по мужскому типу;
- первоначально отмечают быстрое увеличение скелетных мышц и роста тела, а затем – преждевременное окостенение эпифизов трубчатых костей, приводящее к замедлению и прекращению роста.

У лиц мужского пола развитие этого синдрома приводит к преждевременному половому созреванию (ускорению развития наружных половых органов, скелетных мышц), раннему прекращению роста тела, а в дальнейшем – к недоразвитию семенников и нарушению сперматогенеза.

Вирилизующие опухоли сетчатой зоны надпочечников в виде андростером и кортикоэстром встречаются редко.

- *Андростеромы* чаще развиваются у женщин до 35 лет. Проявляются андрогенизацией телосложения и преждевременным физическим и половым развитием. Однако, их выявляют и у лиц мужского пола. У взрослых мужчин заболевание диагностируют с трудом. При андростероме (в отличие от врождённого адреногенитального синдрома) содержание АКТГ в крови не увеличено, а экскреция с мочой 17-кетостероидов резко повышена.
- *Кортикоэстрома* описаны только у мужчин. Они проявляются феминизацией телосложения, развитием грудных желёз, гипотрофией яичек и др.

Гиперфункция различных зон коры надпочечников

Клинически чаще проявляется развитием гипертрофии или гормональноактивных опухолей двух или всех трёх зон коры надпочечников.

Наряду с явлениями глюкокортикоидного гиперкортицизма (синдрома Иценко-Кушинга или гормонально-активной опухоли пучковой зоны) нередко выявляют признаки вирилизации (врождённого адреногенитального синдрома, андростеромы или кортикоэстромы) и/или признаки альдостеронизма (как первичного, так и вторичного).

Гипофункция коры надпочечников

Может быть парциальной и тотальной, острой и хронической.

Изолированная (парциальная) недостаточность клубочковой, пучковой или сетчатой зон развивается сравнительно редко. Обычно она возникает в результате наследственного или приобретённого дефекта ферментов, ответственных за биосинтез тех или иных кортикостероидных гормонов, а также снижения количества и/или чувствительности соответствующих гормональных рецепторов. Изолированный гипокортицизм развивается редко.

Чаще возникает *тотальная (сочетанная) недостаточность* синтеза кортизола, альдостерона и/или надпочечниковых половых гормонов. Клинически проявляется общей мышечной слабостью и быстрой утомляемостью, артериальной гипотензией, развитием брадикардии, слабости сердечных сокращений, гипонатриемией, гиперкалиемией, коллаптоидных и обморочных состояний и т.д.

Острая надпочечниковая недостаточность развивается в результате внезапного уменьшения или прекращения инкреции различных кортикостероидных гормонов, обусловленного двусторонним повреждением коры надпочечников.

В этиологии острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) большое значение имеют травмы, кровотечения, операции (в том числе удаление одного надпочечника), острые токсикоинфекции, кровоизлияния в надпочечники, аутоиммунная патология, тяжёлая физическая нагрузка, неадекватная глюкокортикоидная (в том числе при синдроме отмены гормонов), антикоагулянтная и фибринолитическая терапия.

В патогенезе ОНН лежит декомпенсация водно-солевого, угле-

водного и других видов метаболизма, развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Основные клинические проявления ОНН: 1) коллапс, быстро прогрессирующая адинамия, нарушение сознания, эпилептиформные судороги; 2) рвота, диарея, дегидратация организма; 3) уменьшение количества внеклеточной жидкости, ОЦК; 4) снижение содержания ионов Na^+ в крови; 5) увеличение содержания ионов K^+ в крови и клетках (особенно в миокарде), уменьшение выделения калия с мочой; 6) развитие гипогликемии; 7) уменьшение запаса гликогена в печени, скелетных мышцах, сердце, гипогликемическая кома; 8) снижение количества конечных продуктов азотистого обмена; 9) нарушение катаболических и анаболических процессов.

Хроническая надпочечниковая недостаточность. Различают первичную и вторичную хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН). Первая бывает вызвана повреждением коры надпочечников, вторая – недостатком или прекращением секреции АКТГ гипофизом.

В этиологии ХНН большое значение имеют аутоиммунные процессы, хронические инфекции (туберкулёз, сифилис, кандидозы и др.), интоксикации, гормонально-неактивные опухоли, тромбозы и эмболии сосудов коры надпочечников, гипертоническая болезнь, аутоиммунный процесс в надпочечниках и других органах.

В патогенезе ХНН основное значение имеет постепенно нарастающее снижение синтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов.

Основные клинические проявления ХНН: 1) гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (в результате повышенного отложения в них меланина из-за резкого увеличения секреции АКТГ); 2) артериальная гипотензия (сопровождается головокружениями, обморочными состояниями и др.); 3) миокардиодистрофия, аритмии сердца; 4) ухудшение реологических свойств крови; 5) ослабление выделительной функции почек; 6) общее похудание организма (в результате снижения аппетита пищеварения, уменьшения массы тела, особенно мышечной ткани, повышения потерь жидкости с мочой, рвотой, калом); 7) прогрессирующее расстройство обмена веществ, особенно углеводного и белкового; 8) гипонатриемия и гиперкалиемия; 9) снижение анаболизма и усиление катаболизма белков в печени, скелет-

ных мышцах и других органах и тканях; 10) развитие гипогликемии вплоть до гипогликемических состояний, уменьшение запасов гликогена в печени, мышцах, миокарде; снижение биосинтеза; 11) снижение функций половых желёз (нарушающее репродуктивные процессы и беременность); 12) нервнопсихические нарушения (астенизация, апатия или раздражительность, расстройства памяти и др.), частые инфекции, дистрофические расстройства).

4.7.2. Патология мозгового вещества надпочечников

Выделяют недостаточность и избыточность образования и/или секреции катехоламинов (адреналина – А, норадреналина – НА, изопропиладреналина) хромаффинной тканью надпочечников.

Недостаточность надпочечниковых катехоламинов (КА) клинически обычно не проявляется, так как в организме присутствует достаточное количество внадпочечниковой хромаффинной ткани.

Гиперфункция мозгового вещества надпочечников возникает, как правило, в результате развития доброкачественной или злокачественной опухоли хромаффинной ткани (феохромцитомы, хромофиномы, феохромобластомы). Опухоли чаще развиваются у лиц 25-50 лет.

У одних больных клинические расстройства при опухоли не проявляются, а у других – медленно прогрессируют. Любые интенсивные психоэмоциональные, болевые, физические и другие нагрузки провоцируют дополнительный выброс КА, а значит, усиливают различные клинические нарушения.

Наиболее характерные признаки гиперфункции хромаффинной ткани надпочечников: 1) *сердечно-сосудистые расстройства:* тахикардия, артериальная гипертензия (чаще кризового характера), ишемические, метаболические и некротические изменения органов, особенно миокарда (аритмии, стенокардия, прединфарктное состояние и инфаркт миокарда); 2) *вегетативные и абдоминальные нарушения:* явления «острого живота», тошнота, рвота, олигурия, гипорексия, бледность, потливость и др.; 3) *изменения метаболизма,* особенно углеводного: гипергликемия, глюкозурия, развитие сахарного диабета и др.; 4) *нервно-психические расстройства:* ощущение тревоги, волнения, страха, головные боли пульсирующего характера, мышечная дрожь и др.

4.8. Патология щитовидной железы

Проявляется разнообразными клиническими формами, характеризующимися повышенной, пониженной или нормальной секрецией тиролиберина (ТРФ), тиротропина (ТТГ) и тиреоидных гормонов. При этом возможно изменённое и неизменённое соотношение свободных и связанных форм тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), а также морфофункционального состояния эпителиальной и соединительной тканей щитовидной железы (ЩЖ).

В этиологии расстройств ЩЖ большое значение имеют нервно-психические, инфекционные, токсические и другие воздействия, а также наследственность.

В патогенезе нарушений ЩЖ важное место занимают аутоиммунные, воспалительные, опухолевые процессы, расстройства нервной регуляции и кровообращения ЩЖ, систем детоксикации организма и др.

4.8.1. Гиперфункция щитовидной железы

Основные клинические формы гиперфункции щитовидной железы: 1) гипертиреоз (без явлений интоксикации); 2) тиреотоксикоз (с различной степенью выраженности интоксикации); 3) диффузный токсический зоб (ДТЗ); 4) тиреотоксическая опухоль (доброкачественная – аденома ЩЖ, злокачественная – рак ЩЖ); 5) узловатый гипертиреоидный зоб.

Впервые симптомы тиреотоксикоза были описаны итальянским учёным Флаяни в 1802 г.

ДТЗ (болезнь Грейвса-фон Базедова) – наиболее распространённое заболевание ЩЖ, возникающее чаще (в 5-10 раз) у женщин 20-50 лет (рис. 9). ДТЗ рассматривают как генетическое, или наследственное, аутоиммунное заболевание, предрасположенность ассоциируется с носительством определённых генов гистосовместимости.

В этиологии ДТЗ важное место занимает влияние комплекса патогенных факторов, в частности наследственная предрасположенность, стрессорные, инфекционные и инсоляционные воздействия.



Рис. 9. Диффузный токсический зоб, увеличивающий размеры шеи у молодой женщины

Патогенетическую основу ДТЗ составляет дефицит супрессоров Т-лимфоцитов, мутация запрещённых клонов хелперов Т-лимфоцитов, увеличение сенсibilизированных В-лимфоцитов, прогрессивно нарастающее образование аутоантител, оказывающих стимулирующее действие на ЩЖ (в связи с этим их называли тиреостимулирующими иммуноглобулинами –TSIG), нарушение их связи с тиреоглобулинами, коллоидами, микросомальными и ядерными структурами ЩЖ. В активной фазе ДТЗ у 90 % больных определяют TSIG. Содержание ТРФ и ТТГ в крови больных чаще снижено, реже нормальное или повышено. Снижение обусловлено первичной гиперфункцией ЩЖ, повышение обычно развивается при первичной гиперфункции гипоталамуса или аденогипофиза.

Клиническая картина ДТЗ определяется синдромом тиреотоксикоза. Постоянные проявления тиреотоксикоза: *тахикардия* (достигающая 120-150 сокращений сердца в минуту и более), *зоб* (увеличение объёма ЩЖ, рис. 9), *пучеглазие* (экзофтальм, рис. 10), *тремор* (дрожание пальцев рук, языка, реже всего тела). Заболевание проявляется многообразными дыхательными, нервно-психическими, эн-

докринными, гемодинамическими, пищеварительными, двигательными, глазными, метаболическими расстройствами. Они возникают довольно быстро, длительно сохраняются и прогрессируют.



Рис. 10. Эндокринная офтальмопатия. Выраженные экзофтальм и периорбитальная отёчность

4.8.2. Гипофункция щитовидной железы

Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком тиреоидных гормонов в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

Гипотиреоз может быть первичным (тиреогенным), вторичным (гипофизарным), третичным (гипоталамическим), а также периферическим, или тканевым (транспортным, или тиреоидрезистентным).

Первичный гипотиреоз возникает в результате аномалий (дисгенезий) или резекции ЩЖ, развития тиреоидита, проведения тиреостатической терапии, развития энзимопатий.

Вторичный гипотиреоз развивается вследствие гипофизарной недостаточности (пангипопитуитаризма), главным образом, из-за аденомэктомии, облучения гипофиза или изолированного дефицита ТТГ.

Третичный гипотиреоз возникает из-за угнетения в гипоталамусе синтеза и инкреции тиролиберина.

Периферический гипотиреоз развивается в результате усиленного связывания в крови и тканях, удаления из организма гормонов ЩЖ или возникновения тиреоидной резистентности.

В зависимости от тяжести течения первичный гипотиреоз может быть следующих видов: 1) *латентный* (субклинический) – повышенное содержание ТТГ сочетается с нормальным содержанием Т₄; 2) *манифестный* (клинически выраженный) – характеризуется гиперсекрецией ТТГ при пониженном содержании Т₄ (различают компенсированную и декомпенсированную его формы); 3) *тяжёлый* (осложнённый) – проявляется развитием кретинизма, сердечной недостаточности, выпотами в полостях и др.

Манифестный первичный гипотиреоз в популяции встречаются в 0,2-1 % случаев, субклинический – в 7-10 % случаев среди женщин и в 2-3 % – среди мужчин. За год около 5 % случаев субклинического гипотиреоза переходит в манифестный.

Гипотиреоз сопровождается развитием различных синдромов:

1) *гипотермический*; 2) *дерматологический* (отёки, одутловатое лицо, аллопеция и др.); 3) *неврологический* (поражение центральной и периферической нервной системы, проявляющееся сонливостью, заторможенностью, снижением памяти, гипорефлексией и др.); 4) *сердечно-сосудистый* (артериальная гипотензия, брадикардия, низкий вольтаж и отрицательный зубец Т на ЭКГ и др.); 5) *пищеварительный* (гепатомегалия, гипокинезия жёлчных путей, гипо- и дискинезия толстой кишки, гипо- и атрофия слизистой оболочки желудка и др.); 6) *анемический* (железо-, фолиево- и В₁₂-дефицитная; нормо-, гипо- и гиперхромная; нормо- и макроцитарная анемии); 7) *гинекологический* (поликистоз яичников, миома матки, аменорея, галакторея и др.); 8) *хирургический* (желчнокаменная болезнь и др.); 9) *эндокринный* (ожирение, акромегалия, задержка полового созревания и др.); 10) *психиатрический* (депрессии, дерилий, гиперсомния и др.).

Проявляется в различных клинических формах. *В детском возрасте – в виде кретинизма* (эндемического или спорадического). *У взрослых – в виде микседемы и эндемического зоба.*

Эндемический кретинизм характеризуется врождённым недоразвитием ЩЖ из-за её первичной гипоплазии и гипотрофии (в связи с нарушением деления, дифференцировки и созревания эпителиальных клеток ЩЖ). Может возникать и вторично (в связи с первичной недостаточностью гипоталамуса и/или аденогипофиза).

В патогенезе эндемического кретинизма чаще всего *лежит недостаточность в пище и воде йода* (то есть экзогенный его дефицит). *Определённую роль могут играть и такие механизмы:* 1) снижение способности ЩЖ поглощать и усваивать йодиды и ионы йода; 2) угнетение способности тиреоцитов окислять йодид и йод, что приводит к блокированию синтеза моно-, ди-, три- и тетраiodтиронинов; последние присутствуют в результате попадания в организм токсических как естественных, так и искусственных химических веществ (производных тиомочевины, тиоурацила, тиоцианатов, сульфаниламидов и др.).

Клинически характеризуется нервно-психическим, умственным и физическим недоразвитием организма. В зависимости от степени умственного недоразвития различают несколько степеней (форм) олигофрении: имбецильность, дебильность и идиотия. Часто возникает синдром глухонемой. Больные отличаются низким ростом, коротким туловищем и конечностями, относительно большой («квадратной») головой, недоразвитыми первичными и вторичными половыми признаками. Улыбчивые, не агрессивны.

Спорадический кретинизм (болезнь Фагге) отличается тем, что недостаточность ЩЖ (или всей ГГТС) возникает в детском возрасте после временного периода нормального развития организма. Дефицит гормонов ГГТС или их биологической активности возникает в результате повреждения структур этой системы, особенно ЩЖ, из-за гипоксии, травм, интоксикации, кровоизлияний, воспалительных и аутоиммунных процессов, гормонально-неактивных опухолей, неполноценности ферментных систем, дефицита йода, усиленного связывания тиреоидных гормонов с белками крови, снижения количества и активности рецепторов, чувствительных к гормонам ГГТС, особенно ЩЖ. Характер нервно-психических, вегетативных и соматических расстройств примерно тот же, что и при эндемическом кретинизме. Однако степень их выраженности, как правило, меньшая, а поведение отличается определённой злобностью и агрессивностью.

Микседема взрослых возникает чаще в климактерическом и постклимактерическом периодах жизни и характеризуется разной степенью выраженности гипотиреоза. Больные отличаются вялостью, медлительностью мышления, движений, речи, апатичностью, сонливостью, ослаблением безусловных и условных рефлексов, памяти, снижением умственной и физической работоспособности, эмоцио-

нальности, половой активности. У больных развивается слизистый отёк, особенно тканей лица. Отсюда и название *микседема* (от греч. *муха* – слизь, *oedema* – отёк). *Слизеподобное вещество (муцин) пропитывает различные ткани, иногда даже стоп и голеней* (рис. 11), в связи с этим *утолщается (гипертрофируется) кожа вместе с подкожной клетчаткой*. Развиваются её дистрофические изменения, гиперкератоз, бородавчатые разрастания, ожирение, выпадение волос.



Рис. 11. Тяжёлая претибальная микседема

На фоне микседемы активизируется развитие атеросклероза, ИБС, снижается функциональная активность сердечно-сосудистой системы, повышается склонность к развитию артериальной гипотензии.

Возникают и усиливаются расстройства системы пищеварения (снижаются аппетит, секреция соков, перистальтика кишечника, его всасывательная активность, появляются тошнота, метеоризм, запоры и др.).

Снижается активность окислительных процессов и основной обмен, тормозится специфически динамическое действие пищи, ослабевают как катаболические, так и анаболические процессы. Развиваются и прогрессируют гиперхолестеринемия и триглицеридемия, нарастает количество ЛПНП и ЛПОНП. В тканях организма задерживается

вода, полисахариды, гиалуроновая, хондроитинсерная кислоты и др., несколько уменьшается теплообразование.

Угнетается иммунная система, в связи с этим повышается склонность больных к развитию различных инфекционных болезней и новообразований. Иногда развивается микседематозная кома и летальный исход.

4.8.3. Нарушения секреции тиреокальцитонина

Проявляются расстройствами обмена ионов кальция и фосфата (изменением их содержания в крови), главным образом в костной ткани, а также в стенке кишечника и почках.

Клинически имеет значение лишь избыточное образование тиреокальцитонина, возникающего при опухолях парафолликулярных клеток ЩЖ. При этом происходит торможение резорбции Ca^{2+} в костях, всасывания Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбции Ca^{2+} в канальцах почек. Итогом становится развитие незначительной гипокальциемии. То есть, тиреокальцитонин проявляет антагонистическое по отношению к паратгормону действие.

4.8.4. Тиреоидиты

Под термином «тиреоидиты» понимают различные по этиологии и патогенезу воспалительные заболевания ЩЖ, имеющие сходную клиническую симптоматику.

По клиническому течению и патоморфологическим изменениям различают острый, подострый и хронические виды тиреоидитов.

Острые тиреоидиты могут быть вызваны как бактериальной инфекцией, так и травмами (механическими, лучевыми), приводящими к кровоизлияниям в железу и развитию асептического воспаления. При инфекционном тиреоидите функции ЩЖ в норме или снижены, а при неинфекционных острых тиреоидитах, как правило, усилены. Лечение осуществляют антибиотиками (с учётом чувствительности возбудителя). Проводят также симптоматическое лечение путём назначения анальгетиков, β_1 -адреноблокаторов и др.

Подострый тиреоидит (гранулематозный тиреоидит) – наиболее распространённая форма заболевания (особенно в осенне-зимний период) у женщин в возрасте 30-40 лет. Заболевание возникает после

перенесённой вирусной инфекции (кори, паротита, аденовирусной инфекции). Характеризуется увеличением ЩЖ за счёт появления и разрастания гранулём, приводящего к повреждению части фолликулов, отёку и инфильтрации интерстициальной ткани, а также повышению функциональной активности сохранённых фолликулов. Последнее и приводит к клинической картине тиреотоксикоза. Со временем (через 6-8 мес) функции ЩЖ нормализуются. Лечебный эффект дают глюкокортикоиды и препараты салицилового или пиразолидонового ряда. Антибиотики и тиамазол неэффективны.

Хронические тиреоидиты наиболее часто имеют аутоиммунное происхождение. Выделяют следующие их клинические формы: 1) аутоиммунный (лимфоцитарный) тиреоидит; 2) тиреоидит Хасимото (Хашимото); 3) послеродовой тиреоидит и др.

Для всех этих форм тиреоидитов характерны наличие антигенов и антител, возможность моделирования заболевания на животных, путём переноса заболевания (с помощью антигенов, антител и иммунокомпетентных клеток) от больного животного к здоровому.

Тиреоидит Хасимото (Хашимото) – одно из наиболее частых заболеваний ЩЖ. У детей встречаются в 0,1-1,2 % случаев, у женщин старше 60 лет – в 6-11 % случаев. Женщины страдают в 2,5 раза чаще мужчин. Впервые это заболевание описано Х. Хасимото (H. Hashimoto) в 1912 г.

В этиологии АИТ ведущее значение имеет наследственная предрасположенность. Так, если заболел один из разнояйцовых близнецов, у второго АИТ возникает в 3-9 % случаев, а при заболевании одного из однояйцовых близнецов у второго АИТ развивается в 30-60 % случаев. АИТ довольно часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями.

В основе тиреоидита Хасимото лежит генетически обусловленный дефект иммунокомпетентных клеток (главным образом Т-супрессоров). Дефект приводит к срыву естественной толерантности и инфильтрации ЩЖ макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Образуются антитела к тиреоглобулину, микросомальному антигену, рецепторам ТТГ. Последнее приводит к образованию иммунных комплексов и выделению различных ФАВ. Итогом становится снижение функций ЩЖ (как на фоне гипертрофических, так и атрофических её изменений).

Лечение проводят препаратами тиреоидных гормонов, исключе-

нием йодсодержащих веществ, осторожным назначением глюкокортикоидов. При угрозе малигнизации проводят струмэктомию.

4.8.5. Зоб

Зоб (struma) – патологически увеличенная щитовидная железа. Состояние может иметь различные причины, механизмы и клинические проявления.

В основе развития зоба чаще лежат следующие процессы: 1) гипертрофия и гиперплазия тиреоидного эпителия и/или соединительной ткани; 2) новообразования (доброкачественные и злокачественные); 3) воспаление (острое, хроническое, асептическое, септическое и др.).

В зависимости от функциональной активности различают такие виды зоба: 1) *эутиреоидный* (характеризуется нормальными функциями ЩЖ); 2) *эндемический* (характеризуется пониженными функциями ЩЖ); 3) *тиреотоксический* (характеризуется существенно повышенными функциями ЩЖ, наблюдают при базедовой болезни).

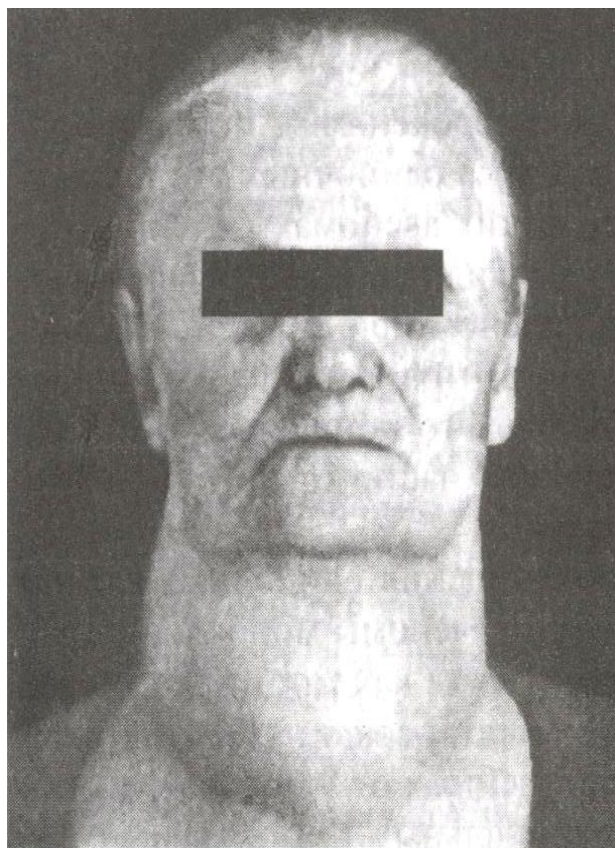


Рис. 12. Узловой зоб (цит. по: Балаболкин М.И., 1998)

В зависимости от особенностей строения различают следующие виды зоба: 1) *узловой (аденоматозный* – ткань ЩЖ имеет вид узлов (рис. 12); 2) *диффузный* (ткань ЩЖ равномерно увеличена (рис. 9); 3) *диффузно-узловой (смешанный* на фоне равномерно увеличенной ткани ЩЖ выявляют один или несколько узлов); 4) *эктопический (аберрантный* патологически увеличенная добавочная ЩЖ); 5) *коллоидный* (фолликулы ЩЖ переполнены уплотнившимся слизеподобным веществом – коллоидом); 6) *кистозный* (характеризуется расширением фолликулов ЩЖ с образованием кист – полостей, образованных фиброзной тканью, часто выстланных эпителиальными клетками) и др.

4.9. Патология околощитовидных желёз

Различают *гиперпаратиреоз* и *гипопаратиреоз*. Каждый из них может быть *первичным* и *вторичным*, *врождённым* и *приобретённым*, *острым* и *хроническим*.

Проявляется нарушениями секреции паратгормона и/или чувствительности к нему рецепторно-клеточных структур организма.

4.9.1. Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз (ГПТ) возникает в результате патологической гипертрофии и гиперплазии околощитовидных желёз, их аденомы или аденокарциномы. Клинически различают костную (остеопоротическую, фиброзно-кистозную остеодистрофию), висцеральную (с преимущественным поражением почек, пищеварительного тракта и нервно-психической сферы) и смешанную формы.

ГПТ рассматривают преимущественно как фиброзно-кистозную остеодистрофию, или болезнь Реклингхаузена. Этим заболеванием чаще (в 2-3 раза) страдают женщины, особенно в возрасте 20-50 лет.

ГПТ обычно развивается медленно и характеризуется различными симптомами. Наиболее ранние симптомы – общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость при незначительной работе, снижение нервно-мышечной возбудимости, повышенная раздражительность, плаксивость, депрессии, расшатывание и выпадение зубов, боли в мышцах, суставах и костях, развитие остеопороза, формирование

кист и деформаций скелета, частых (обычно, мало болезненных) переломов костей конечностей и позвонков, медленное их заживление.

Прогрессирующий остеопороз характеризуется существенным перемещением минеральных веществ из костей в мышцы и внутренние органы. Происходит отложение Ca^{2+} в почках, лёгких, сердце, сосудах и других тканях (то есть, их обызвествление). В крови концентрация Ca^{2+} увеличивается до 3,5-5 ммоль/л (14-20 мг %), а содержание неорганического фосфата, калия и магния снижается. Одновременно усиливается выделение с мочой фосфатов. Распространённый нефрокальциноз приводит к прогрессированию почечной недостаточности. Могут развиваться панкреокальциноз, калькулёзный холецистит.

Появляется жажда, полиурия, рвота, тошнота. Организм обезвоживается, снижается чувствительность клеток канальцев к АДГ. Масса тела прогрессивно снижается. Часто развивается лихорадка.

Тяжёлые осложнения ГПТ – гиперпаратиреоидный гиперкальциемический криз, почечная и/или сердечно-сосудистая недостаточность, уремическая кома, расстройства психики. Летальность при этом достигает 50-60 %.

4.9.2. Гипопаратиреоз

Развивается вследствие гипотрофических и гипопластических изменений клеток околощитовидных желёз (ОЩЖ).

Причинами его развития наиболее часто являются: 1) операции на щитовидной и околощитовидных железах; 2) лучевые, инфекционные, токсические факторы; 3) недостаток кровоснабжения и иннервации; 4) развитие гормонально-неактивных опухолей (сдавливающих клетки, секретирующие гормоны). Кроме органической гипofункции ОЩЖ нередко может развиваться и функциональная их недостаточность, в частности, при беременности, лактации, интенсивном росте (т.е. в случаях существенного повышения потребностей организма в кальции).

В патогенезе гипопаратиреоза важную роль играют абсолютный или относительный дефицит паратгормона, а также снижение чувствительности к нему специфических рецепторов. Недостаток гормона приводит к снижению мобилизации Ca^{+2} из костей, уменьшению реабсорбции Ca^{+2} в канальцах почек, ухудшению всасывания

Ca^{+2} в кишечнике, а также к повышению реабсорбции в канальцах почек фосфата. В итоге развиваются гипокальциемия и гиперфосфатемия, гиперкальциурия и гипофосфатурия. Содержание Ca^{+2} в крови с 2,2-3,0 ммоль/л (9-12 мг %) снижается даже до 1-1,2 ммоль/л (4-5 мг %), а неорганического фосфата возрастает. Нарушается соотношение двухвалентных ионов (Ca^{+2} , Mg^{+2} , P^{+2}) и одновалентных ионов (Na^+ , K^+), развивается алкалоз.

По клиническому течению гипопаратиреоза различают манифестную (острую и хроническую) и скрытую (латентную) формы. Выделяют следующие основные клинические виды гипопаратиреоза: паратиреопривная тетания, спазмофилия, паратиреопривная кахексия.

Паратиреопривная тетания характеризуется повышением нервно-мышечной возбудимости и проводимости, реактивности вегетативной нервной системы, а также множественными болезненными сокращениями скелетных мышечных волокон, переходящими сначала в клонические, а позже – в тонические судороги. Одновременно могут возникать судорожные сокращения гладких мышц (ларингоспазм, пилороспазм и др.). Больные отличаются вялостью, нарушением походки. У них снижается аппетит, дезинтоксикационная функция печени. Появляется жажда, одышка, гипотермия, головокружения, расстройства зрения, слуха, формирования зубов, а также развиваются кариес, нарушения трофики волос, ногтей, кожи.

Спазмофилия чаще возникает у детей 1-2 лет и сочетается с рахитом. До 80 % случаев имеет наследственное происхождение. Проявляется периодически возникающими судорожными сокращениями скелетных мышц, а также ларингоспазмом. Важные провоцирующие факторы: повышение температуры окружающей среды, дефицит кальция и витамина D в пище, алкалоз (рвота, гипервентиляция), отравления и др.

Паратиреопривная кахексия – наиболее частая клиническая форма хронического гипопаратиреоза. У больных прогрессивно снижается аппетит, вплоть до развития анорексии. Характерны диспептические расстройства, патология зубочелюстного аппарата, двусторонняя катаракта, сухость, шелушение кожи, экзема, склонность к развитию кандидамикоза, инфицирования, дистрофических расстройств (склероза скелета), прогрессирующего исхудания организма.

4.10. Патология половых желёз

Различают гипо-, гипер- и дисфункции яичников и семенников первичного и вторичного генеза наследственного и приобретённого (как внутриутробно, так и в постнатальный период жизни индивида) происхождения. Рассмотрим сначала патологию яичников, а затем – патологию семенников.

Гипофункция (гипогонадизм) яичников – собирательный клинический термин, включающий различные по этиологии и патогенезу заболевания женских гонад со сходными симптомами полового недоразвития (например, аменорея, бесплодие, гипоэстрогения, гипоплазия и гипотрофия яичников и матки).

Синдром истощения яичников (преждевременный климакс) – основная клиническая форма первичной овариальной гипофункции яичников. Он развивается у женщин 35-40 лет. В этиологии важную роль играют различные патогенные факторы внешней среды, действующие в различные периоды онтогенеза, а также наследственная предрасположенность, генные мутации и аутоиммунные нарушения половых клеток яичников. Клинические расстройства возникают на фоне предшествующих в течение 12-20 лет нормальных менструальных и генеративных функций и проявляются в виде аменореи, приливов жара к голове, повышенной потливости, слабости, быстрой утомляемости, болей в голове и сердце, снижения работоспособности. Определяют уменьшенные размеры яичников и матки, отсутствие жёлтых тел и фолликулов, низкую концентрацию эстрогенов и пролактина, резко повышенное содержание ЛГ и ФСГ в крови. Назначение эстрогенов и эстроген-гестагенных препаратов улучшает общее состояние больных.

Изолированная гипогонадотропная (вторичная) гипофункция яичников, а также функциональные и органические расстройства гипоталамо-гипофизарной системы представляют важные клинические формы вторичной гипофункции яичников. В яичниках отмечают нормальное количество примордиальных фолликулов, однако они не созревают. Характерны первичная или вторичная аменорея, гипотрофия и гипоплазия яичников и матки, гипоэстрогения, обычно на фоне нормального содержания ФСГ, ЛГ, и ЛТГ.

Синдром поликистозных яичников (синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, синдром Стейна-Левенталя) име-

ет важное самостоятельное клиническое значение. Этим заболеванием страдают до 3 % всех гинекологических больных, особенно молодого возраста.

В патогенезе ведущее значение имеет избыточное образование андрогенов (сначала в надпочечниках, затем в яичниках), а также нарушение периферического их метаболизма. Одновременно определяют повышенное количество ЛГ, нормальную или сниженную концентрацию ФСГ и чаще повышенное содержание пролактина в крови. Гиперандрогения с явлениями гирсутизма и гипертрофией клитора сочетается с аменореей, ановуляцией, бесплодием, ожирением и развитием обильных *acnevulgaris*. То есть развиваются явления псевдогермафродитизма.



Рис. 13. Внешний вид больной с вирилизирующей опухолью яичников

Вирилизирующие опухоли яичников (синдром овариальной гиперандрогении опухолевого генеза). Опухолевые клетки яичников образуют повышенное количество мужских половых гормонов: тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона. Клинически прояв-

ляются отсутствием менструации (аменорея), нерегулярными скудными менструациями (олигоопсоменорея) или ациклическими маточными кровотечениями (метроррагия). Формируются и прогрессируют гирсутизм, облысение, телосложение по мужскому типу (рис.13), огрубение голоса, снижение и исчезновение женских вторичных половых признаков (молочных желёз, жировых отложений на бёдрах, уменьшение матки и др.), гипертрофия и вирилизация клитора, формирование псевдогермафродитизма.

Лечение заключается в оперативном удалении опухоли в сочетании с химиотерапией и облучением.

Спонтанный аборт обычно развивается в результате недоразвития жёлтого тела яичников и уменьшения секреции прогестерона.

Гипофункция (гипогонадизм) семенников (тестикулярная недостаточность) обусловлена снижением образования и действия андрогенов, приводящим к недоразвитию половых органов, вторичных половых признаков и бесплодию. Первичный гипогонадизм проявляется гиперсекрецией гонадотропных гормонов, а вторичный – их гипосекрецией.

Врождённый первичный гипогонадизм (врождённый, или внутриутробный анорхизм) характеризуется отсутствием семенников у нормальных по генотипу и фенотипу мальчиков. Клинически проявляется отсутствием развития вторичных половых признаков в пубертатный период, недоразвитием скелета, ожирением и бесплодием.

Пубертатная форма гипогонадизма характеризуется развитием выраженного евнухоидного синдрома: отсутствием или резким снижением вторичных половых признаков, слабым развитием мускулатуры, высоким ростом, длинными конечностями, отложением подкожного жира по женскому типу, истинной гинекомастией, бледной кожей, недоразвитием полового члена, мошонки, яичек и нередко опущением яичек в мошонку (крипторхизмом), а также резким снижением содержания андрогенов и увеличением гонадотропинов в крови.

Постпубертатная форма первичного гипогонадизма развивается после нормального периода полового развития организма в результате деструктивно-воспалительных процессов в тестикулах. Она характеризуется ослаблением и даже исчезновением вторичных половых признаков, уменьшением оволосения на лице и теле, гипоплазией семенников, прогрессирующим нарушением половых функций

(либидо, эрекции, эякуляции, оргазма), приводящих к импотенции и бесплодию. На фоне гипогонадизма семенников, так же, как и яичников, отмечают раннее развитие и прогрессирование атеросклероза.

Гиперфункция половых желёз развивается в результате гормонально-активных опухолей (доброкачественных или злокачественных лейдигом и сертолеом) либо первичной или вторичной гиперплазии железистой ткани гонад. Сопровождается преждевременным (до 9-10 лет) половым созреванием и проявляется преждевременной гипертрофией наружных и внутренних половых органов, ранним и более сильным развитием вторичных половых признаков (рис. 14).

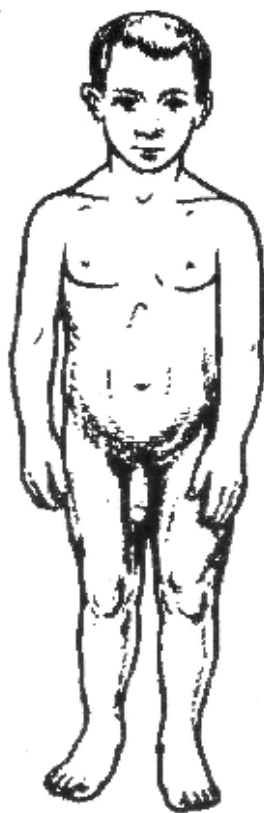


Рис. 14. Преждевременное половое созревание у мальчика 2,5 лет

У мальчиков под влиянием избытка андрогенов происходит более раннее развитие таких признаков: 1) оволосение тела по мужскому типу, особенно лобка, корня полового члена, медиальных поверхностей бёдер, подмышечных впадин, лица; 2) рост яичек, мошонки, полового члена (в длину и ширину); 3) пигментация кожи мошонки; 4) появление низкого голоса; 5) как развитие скелетных мышц и костей, так и прекращение их роста (внешне напоминают «маленьких геркулесов»).

При усиленном синтезе гонадотропинов рано созревают сперматозоиды, организм мальчика способен иметь детей, а при сниженном их образовании – не способен.

У девочек под влиянием избытка эстрогенов происходит более раннее развитие таких признаков: 1) увеличение и уплотнение сосков молочных желёз; 2) оволосение тела по женскому типу, особенно лобка в виде треугольника; 3) рост больших и малых половых губ, клитора и всего тела; 4) появление менструаций; 5) как развитие скелетных мышц, подкожной жировой клетчатки в области таза и бёдер, так и прекращение их роста.

У девушек и женщин избыточное образование эстрогенов сопровождается развитием персистирующих фолликулов (не достигающих полного созревания), что приводит к расстройству овуляции. При этом, как правило, отмечают расстройства менструального цикла, возникновение различного характера маточных кровотечений. Избыточный синтез прогестерона характеризуется развитием псевдобеременности с гипертрофией матки, молочных желёз и отсутствием менструаций.

5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ

Лечение многообразных нарушений ЭС (её комплексов, отделов, звеньев) может быть этиотропным, патогенетическим, саногенетическим и симптоматическим. Оно должно быть своевременным, комплексным, длительным, преемственным и эффективным.

Этиотропная терапия направлена на устранение или ослабление действия на эндокринные и другие структуры организма различных патогенных факторов и неблагоприятных условий (травматизации, интоксикации, инфицирования, дефицита субстратов, витаминов, ФАВ, ионов и др.).

Патогенетическая терапия призвана устранить или ослабить различные по значимости патогенетические сдвиги в деятельности, как эндокринной системы, так и других регуляторных и жизнеобеспечивающих исполнительных систем, влияющих на скорость развития и характер течения эндокринопатий. Для этих целей назначают заместительную, стимулирующую, тормозящую или корригирующую терапию с помощью различных методов и средств, в том числе и гормонов.

Заместительную гормонотерапию проводят при абсолютной и относительной недостаточности той или иной эндокринной железы.

Стимулирующую гормонотерапию осуществляют путём введения соответствующего тропного гормона для дополнительной активизации деятельности соответствующей периферической эндокринной железы.

Тормозящая гормонотерапия направлена на подавление чрезмерно повышенных функций центрального или железистого отдела того или иного эндокринного комплекса (ГГАС, ГГТС, ГГГС и др.).

Корректирующую гормонотерапию проводят в основном для целенаправленного изменения контролируемых гормонами тех или иных жизненно важных метаболических, структурных и физиологических процессов в нарушенных органах и системах организма (например, для ликвидации или ослабления воспалительного отёка или рубцевания в жизненно важных образованиях, снижения интоксикации организма, нормализации резко нарушенного обмена веществ и т.д.).

Саногенетическая терапия призвана активизировать защитные, компенсаторные, приспособительные, восстановительные, в том числе репаративные процессы и механизмы на различных уровнях организации организма. Для этого используют различные лекарственные средства (витамины, фитоадаптогены, иммуномодуляторы, гормоны, микроэлементы и др.), немедикаментозные воздействия (закаливание, дозированные физические нагрузки, физиотерапию, игло-рефлексотерапию и др.).

Симптоматическая терапия направлена на ликвидацию или ослабление симптомов и неприятных субъективных ощущений, вызванных эндокринопатиями или патологическими сдвигами соматических и вегетативных функций. Для осуществления симптоматической терапии используют различные мероприятия, методы и средства, в том числе нелекарственные и лекарственные.

Гормоны для этиотропного и симптоматического лечения не используют, так как они в этом случае могут принести больше вреда, чем пользы.

Гормональные препараты назначают строго по медицинским показаниям для проведения преимущественно патогенетического и, частично, саногенетического лечения.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какими нарушениями в организме характеризуется патология эндокринной системы?
2. Дайте классификацию основных форм эндокринопатий.
3. Какова общая этиология и общий патогенез эндокринопатий?
4. Охарактеризуйте основные виды расстройств центрального отдела эндокринной системы.
5. Какие механизмы лежат в основе развития расстройств железистого отдела эндокринной системы?
6. Какие механизмы лежат в основе развития расстройств внежелезистого отдела эндокринной системы?
7. Назовите основные клинические проявления эндокринных заболеваний.
8. Назовите и кратко охарактеризуйте основные клинические формы гипофункции и гиперфункции гипоталамо-аденогипофизарной системы.
9. Какими расстройствами сопровождаются гипер- и гипофункция разных зон коры надпочечников?
10. Дайте определение понятий острой и хронической надпочечниковой недостаточности. Укажите их этиологию, патогенез и клинические проявления.
11. Каковы основные расстройства в организме при недостаточной и избыточной активности мозгового вещества надпочечников?
12. Перечислите и охарактеризуйте основные клинические формы, обусловленные гипо- и гиперфункцией щитовидной железы.
13. Дайте определение понятиям «тиреоидиты» и «зоб». Назовите и охарактеризуйте их основные виды и механизмы развития.
14. Каковы этиология, патогенез и клинические проявления гипопаратиреоза и гиперпаратиреоза?
15. Назовите и кратко охарактеризуйте основные формы патологии при гипо- и гиперфункции яичников.
16. Назовите и кратко охарактеризуйте основные формы патологии при гипо- и гиперфункции семенников.
17. Каковы принципы терапии эндокринных расстройств?

ЛЕКЦИЯ 31

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение деятельности нервной системы (НС) включает разнообразные патологические реакции, патологические процессы, синдромы и заболевания, обусловленные нарушениями многообразных звеньев центрального и периферического ее отделов и ответственные за нарушение взаимосвязанных, взаимовлияющих и взаимозависимых психических, соматических и вегетативных функций.

Количество различных нервных, нервно-психических и психосоматических заболеваний в настоящее время не только не уменьшается, а продолжает нарастать и приводит к увеличению обусловленных ими множественных видов патологии органов как регуляторных, так и исполнительных систем.

Патологию НС фактически следует рассматривать, как патологию нервно-гуморально-гормонально-иммунной регуляции жизнеобеспечивающих метаболических, структурных и физиологических процессов организма при решающей роли нервного аппарата.

Патология нервной системы приводит к нарушению способности организма выполнять следующие основные функции:

- 1) приспосабливаться к постоянно изменяющимся условиям окружающей и внутренней среды;
- 2) обеспечивать оптимальные (адекватные потребностям организма) метаболизм, структуру и функции различных уровней организации организма (от субклеточного до организменного);
- 3) сохранять гомеостаз путем устойчивой и мобильной регуляции, координации, интеграции и согласованной деятельности различных структур организма;
- 4) обеспечивать резистентность к действию разнообразных (психогенных, инфекционных и др.) патогенных факторов;
- 5) своевременно и полноценно восстанавливать нарушенные обменные, структурные и функциональные процессы при различных по виду и степени повреждениях и т.д.

1. ЭТИОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения деятельности НС вызывают разнообразные патогенные факторы, способные вызывать повреждения разных структур НС. Среди них можно выделить следующие их виды:

Первичные экзогенные – физические, химические, биологические факторы, лекарственные средства, психогенные, информационные и др. воздействия.

В частности, к первичным экзогенным патогенным факторам, вызывающим разнообразные повреждения НС, относятся вирусы бешенства и полиомелита, микробные и растительные токсины, яды змей, насекомых, ядохимикаты, отравляющие вещества, многие фармпрепараты, факторы, вызывающие дистресс, перегрузка мозга различной интенсивной психогенной информацией т.д.

Первичные эндогенные – продукты промежуточного и конечного обмена, интенсивно образующиеся при расстройствах деятельности различных внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, которые возникают при различных видах патологии (особенно при ишемии, гипоксии, воспалении, опухолях, интоксикациях, повреждениях, гипертириозе и т.д.);

Вторичные эндогенные – образующиеся в самой НС патотрофогены, аутоантигены, аутоантитела, нейротоксины, ингибиторы ферментов, ответственных за нейросинтез и разрушение нейромедиаторов, нейротрансмиттеров, нейропептидов и других, различных по строению и действию ФАВ.

На нервную систему может действовать один патогенный фактор, но чаще их несколько или много. В ответ на них обычно возникает комбинированный ответ НС. Он может сопровождаться усилением основного патологического процесса или появлением качественно нового ответа вследствие вовлечения новых структур в реакцию организма в одном либо в нескольких направлениях.

Важное место в развитии патологии НС отводят различным внутренним и внешним условиям: исходному функциональному состоянию НС, наследственности, конституции, возрасту, полу, состоянию гематоэнцефалического барьера, дефициту или избытку многообразных питательных веществ, времени года и суток, температуре, влажности, радиоактивным, космическим и другим влияниям.

2. ПУТИ ВЛИЯНИЯ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Они могут быть *прямыми* и *опосредованными* (через нарушение, во-первых безусловно- и условно-рефлекторной, гуморальной, гормональной и иммунной регуляции; во-вторых, деятельности жизненно важных органов и систем; в-третьих, доставки и использования субстратов, электролитов, витаминов, ФАВ и т.д.).

При рассмотрении влияния патогенных факторов на нервную систему следует учитывать возможность их не только локального, но и обширного (генерализованного) действия на различные уровни, отделы и звенья нервной системы (соматические и вегетативные, центральные и периферические, чувствительные, двигательные, ассоциативные и другие структуры) или различные элементы нейрона (рецепторы, тело, волокна, синапсы), весь нейрон или группы нейронов.

Особенности расстройств деятельности НС, приводящие к разнообразным нарушениям функций органов, систем и организма в целом, зависят от таких факторов:

- 1) вида патогенного фактора, локализации, интенсивности и характера его повреждающего действия;
- 2) условий, в которых действует патогенный фактор (внутренних и внешних, благоприятных и неблагоприятных);
- 3) возможности объединения повреждённых и неповреждённых образований нервной системы в новую патологическую систему;
- 4) активности защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов, как со стороны самой нервной системы, так и со стороны других регуляторных и жизнеобеспечивающих исполнительных систем организма (их лабильности, пластичности, резервных возможностей, реактивности, резистентности и др.).

Итогом интенсивного и/или длительного действия различных патогенных факторов и неблагоприятных условий на нервную систему обычно становится развитие тех или иных нарушений её регуляторной деятельности.

Важным путем влияния патогенных факторов на различные структуры центральной и периферической НС является их повышенная проницаемость через множество специальных барьеров:

- 1) миелиновые оболочки пучков нервных волокон и нервных пучков;

2) глиальные клетки, обеспечивающие трофику нейронов и защищающие нейроны от действия на них токсических факторов;

3) гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), образованный стенками сосудов и различными глиальными клетками и обеспечивающий защиту нейронов мозга от действия как экзогенных, так и эндогенных токсических веществ.

Следует отметить, что многие патогенные факторы могут проникать в различные структуры ЦНС как через кровь, так и невральной и периневральной путем. Такими путями в ЦНС могут поступать токсины (в частности, вирусы бешенства и полиомелита), недоокисленные вещества белков, липидов, углеводов и их комплексных соединений, особенно на фоне разнообразных ферментопатий, органические и неорганические яды, которые повреждают оболочки и структуры, как нервных волокон, так и самих нейронов.

В частности, на фоне формирования дефектов лизосомальных ферментов как приобретенного, так и, особенно, наследственного характера, развиваются болезни накопления. К ним относятся липидозы (возникающие по аутосомно-рецессивному типу в результате угнетения фермента сфингомиелиназы), мукополисахаридозы, гликогенозы, также наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и проявляющиеся многообразными расстройствами, в том числе, в ЦНС многих внутренних органов.

3. СТАДИЙНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Она в значительной степени обусловлена внутренними эволюционно закрепленными закономерностями развития патологических процессов (включением и присоединением различных патогенетических факторов). Причём, каждая стадия характеризуется определёнными специфическими и неспецифическими, местными и общими, приспособительными и патологическими изменениями, направленность, степень и характер которых определяются следующими моментами:

1) природой первичных экзогенных и эндогенных патогенных факторов, а также вторичных эндогенных факторов;

2) вовлечением в ответную реакцию различных структур как нервной, так и других регуляторных и исполнительных физиологических систем, их реактивностью и резистентностью;

3) сохранённой, хотя и меняющейся в динамике патологического процесса, активностью разных механизмов надёжности (в том числе, резервных структур и др.);

4) устойчивостью и лабильностью механизмов защиты нервной системы (степенью активности антисистем и их изменений в динамике патологического процесса) и др.

4. СЛЕДОВЫЕ РЕАКЦИИ В ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В развитии разнообразной патологии НС важное значение имеют следовые реакции.

Под следовыми реакциями НС понимают устойчивые, длительно сохраняющиеся скрытые обменно-структурно-функциональные изменения в виде следов бывшего (предшествующего) патологического процесса.

Следовые изменения могут сохраняться как на ранних, так и на поздних стадиях неполного выздоровления организма вследствие:

- 1) отчётливого ослабления патологических изменений,
- 2) активизации компенсаторно-приспособительных механизмов,
- 3) пластической реорганизации повреждённых структур и т.д.

При этом различные новые (вторичные) патогенные воздействия способны не только активизировать скрытые патологические изменения, но и нарушить саногенетические реакции и механизмы повреждённых образований НС, особенно, головного мозга, а в итоге приводить к развитию многообразных соматических и/или вегетативным расстройствам.

5. ИСХОДЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Они могут быть самыми разнообразными, в частности, такими:

- 1) усиление патологического процесса;
- 2) появление нового патологического процесса;

- 3) формирование устойчивого патологического состояния;
- 4) переход в заболевание;
- 5) ослабление патологического процесса;
- 6) выздоровление (с полным или неполным восстановлением метаболизма, структуры и функций нервной системы).

6. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Они обычно сопровождаются расстройствами регулирующей, согласованной, координирующей и интегрирующей деятельности нервной системы в целом или её отделов и звеньев. Среди типовых патологических процессов, наибольшее значение имеют следующие.

6.1. Дефицит процесса торможения в ЦНС

Дефицит торможения в ЦНС, как правило, приводит к патологическому растормаживанию нервных структур, находящихся под контролем тех или иных тормозных структур.

Вышедшие из-под тормозного контроля нервные образования активизируются, становятся плохо регулируемы, их деятельность перестаёт отвечать потребностям организма, что снижает его защитные, компенсаторные, приспособительные и гомеостатические возможности.

В условиях патологии какого-либо отдела ЦНС, связанного активирующими и/или тормозными влияниями с другими её отделами, изменяется деятельность этих нервных структур и зависящих от них функциональных и физиологических систем организма.

Экспериментальной моделью (синдромом) растормаживания центральных нервных структур служит *децеребрационная ригидность* (рис. 15).

Она возникает в результате выпадения тормозных влияний со стороны надспинно-мозговых нервных структур, особенно со стороны красных ядер.

Этот синдром проявляется резким повышением тонуса мышц-разгибателей, что наглядно видно на рис. 15. При этом конечности экспериментальной кошки сильно вытянуты, голова запрокинута назад, хвост приподнят. Децеребрационная ригидность развивается в

результате преобладания активности вестибуло-спинальной системы, приводящей к тоническим возбуждающим влияниям вестибулярных ядер на спинальные мотонейроны, которые находятся под тормозным контролем со стороны красных ядер, ответственных за активизацию мотонейронов мышц сгибателей.



Рисунок 15. Децеребрационная ригидность у кошки

Таким образом, при выпадении тормозных влияний растормаживаются и гиперактивизируются, прежде всего, те нейроны, которые в норме находятся в состоянии тонического возбуждения.

Такой патологический процесс, как дефицит процесса торможения лежит в основе образования генераторов патологически усиленного возбуждения, (ГПУВ), патологической доминанты (ПД), патологических рефлексов и др.

В качестве примера дефицита процесса возбуждения в ЦНС можно привести растормаживание различных спинальных центров (половых, мочеиспускания, дефекации) при ослаблении тормозных влияний со стороны коры больших полушарий. Этим можно объяснить сексуальную распущенность, недержание мочи, непроизвольную дефекацию и др.

6.2. Денервационный синдром

В результате выпадения нервных (двигательных и вегетативных, эфферентных и афферентных) структур возникает комплекс многообразных изменений в постсинаптических структурах различных регулируемых ими органов и тканей.

Биологическое значение этого синдрома заключается в выпадении, снижении или извращении определённых функций, дефектно-

сти, инертности регуляции денервированных органов и тканей, нарушении их трофики (характера и интенсивности метаболических процессов), что проявляется развитием гипо- и дистрофии, а также повышением чувствительности клеточно-тканевых структур тех или иных органов к нейромедиаторам, гормонам и различным ФАВ.

Закон денервации структур организма, установленный В. Кенноном в 1937 г., гласит: «У денервированных тканей отмечается повышение чувствительности к действию медиаторов (например, денервированные скелетные мышцы реагируют на ацетилхолин значительно сильнее, чем до денервации)».

6.3. Синдром деафферентации

В результате выключения афферентации по автономным (вегетативным) и соматическим нейронам возникают нарушения в основном чувствительности, а также трофики и даже локомоции (движений) регулируемых ими рабочих органов и тканей. При денервации полной деафферентации обычно не происходит в силу множественности афферентных входов в тело нейрона, а тем более в то или иное ядро ЦНС. Несмотря на это, функции данных нервных структур всё же существенно изменяются (обычно повышается возбудимость, нарушаются тормозные механизмы, формируется генератор патологически усиленного возбуждения и др.), а значит – нарушается деятельность и других зависимых от них регуляторных и исполнительных образований.

В качестве примеров можно привести следующие: 1) патологическая импульсация из центральной культи перерезанного нерва; 2) появление антигенов в деафферентированном органе; 3) неадекватные (чаще повышенные) реакции деафферентированного органа на различные ФАВ (гормоны, медиаторы и др.); 4) расстройство генетического аппарата в деафферентированном органе.

6.4. Нейродистрофический процесс

Может формироваться в разных органах и тканях (в том числе, и в самой нервной системе) в результате выпадения или нарушения различных нервных влияний со стороны афферентных, ассоциатив-

ных и эфферентных нейронов (их тел и отростков) соматической и автономной нервной системы.

В его основе лежат следующие изменения.

Нейродистрофический процесс характеризуется нарушениями синтеза, секреции и/или действия нейромедиаторов, комедиаторов (веществ, выделяющихся вместе с нейромедиаторами и играющих роль нейромодуляторов, которые обеспечивают регуляцию рецепторных и мембранных эффектов и участвуют в регуляции метаболических процессов), и трофогенов (макромолекулярных веществ, главным образом пептидов, осуществляющих собственно трофические влияния на нервные клетки и иннервируемые ими ткани).

Трофогены (трофины, нейротрофические факторы) образуются, главным образом, в нейронах (поступают в клетки-мишени, движутся anterogradным способом с аксоплазматическим током нейрона), глиальных и шванновских клетках, а также в клетках-мишенях тканей и органов (движутся retrogradным способом). Трофогены также могут образовываться из белков крови и клеток иммунной системы.

Они обеспечивают не только разнообразные синаптические, но и несинаптические межклеточные взаимодействия, индуцируют трофико-пластические и структурные процессы, дифференцировку, рост, развитие, как нейронов, так и различных иннервируемых ими клеточно-тканевых структур.

Нейродистрофический процесс может возникать в результате образования патотрофогенов (веществ, образующихся как в нейронах, так и в периферических тканях различных эффекторных структур). Патотрофогены индуцируют устойчивые патологические изменения в регулируемых нейронами исполнительных клеточно-тканевых структурах. Обычно они возникают при значительных, грубых повреждениях не только нейронов, но и регулируемых ими тканей, сопровождающихся нарушениями их структурных, метаболических и физиологических процессов.

Нейродистрофический процесс усиливается при возникновении расстройств гемо- и лимфоциркуляции (особенно, микроциркуляции), энергетического и пластического видов обмена и различных трофических нарушений, возникающих как при органических (необратимых) повреждениях разных структур нейронов и нервных центров, так и при функциональных (обратимых) их изменениях (например, при неврозах).

7. ПАТОЛОГИЯ НЕЙРОНА

Включает следующие разнообразные по характеру и степени метаболические, структурные и функциональные расстройства различных нейронов соматического и/или автономного отделов НС. Последние могут быть обратимыми и необратимыми.

7.1. Нарушения проведения возбуждения по различным структурам нейронов

Возникают под действием различных экзогенных и эндогенных патогенных факторов при травмах, ишемии, энергетическом дефиците, демиелинизации нервных волокон и т.д.

Основными механизмами нарушений проведения возбуждения по нейронам становятся изменения мембранного потенциала, генерации и проведения потенциала действия по мембранам нейрона. Они проявляются изменением деятельности селективных каналов мембран, их проницаемости для различных ионов (прежде всего для Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Cl^- и др.), возбудимости мембран и т.д.

7.2. Нарушения аксонального (антероградного и ретроградного) транспорта

Проявляются расстройствами транспорта по аксональным волокнам различных ФАВ (медиаторов, комедиаторов, трофогенов, патотрофогенов, ферментов, мономеров, ионов и др.). Эти нарушения возникают при расстройствах структуры, метаболизма и функций нейрофиламентов, микротрубочек и других внутриклеточных оргanelл, а также сократительных белков (актина и миозина).

Важную роль в их развитии играют дефицит содержания Ca^{+2} , макроэргов, витаминов (B_1 , B_6 , C , E и др.) и других ФАВ.

7.3. Патология дендритов

Дендриты, их ветви и шипики – самые ранимые структуры нейронов.

Наибольшие расстройства возникают при повреждении шипикового аппарата дендритов, имеющего большое значение во взаимодействии их с дендритами, аксонами и телами других нейронов, формировании нейрональной памяти и т.д. Этот аппарат страдает при самых различных видах патологии (гипоксии, ишемии, интоксикациях, травмах, дистрессе).

7.4. Нарушения структурного гомеостаза нейронов

Проявляются парциальными или тотальными расстройствами различных структур нейронов (мембран, ядер, органелл, цитоплазмы).

Особое место в их развитии занимают повреждения клеточных и внутриклеточных мембран. В генезе последних повреждений важную роль играет избыток продуктов ПОЛ, свободных жирных кислот, недоокисленных метаболитов, цитокинов и многих других ФАВ. В итоге развиваются и прогрессируют различные дегенеративные и дистрофические процессы в нейронах, усиливающиеся при нарушении внутриклеточных регенеративных процессов (синтеза белков, образования мембран, органелл, нервных отростков, рецепторов и др.).

7.5. Расстройства процессов внутриклеточной сигнализации

Возникают как в нейронах, так и в регулируемых ими эффекторных клетках в результате расстройства активности усилительных (пусковых) ферментов (аденилатциклазы, гуанилатциклазы, фосфолипазы С и др.), так и образования под их влиянием вторичных мессенджеров (ц-АМФ, ц-ГМФ, инозиттрифосфата, диацилглицерина), а также изменения содержания универсального внутриклеточного мессенджера Ca^{+2} . Всё это приводит к усилению или торможению активности протеинкиназ, изменяющих фосфорилирование и активность разных функциональных белков.

7.6. Расстройства деятельности синапсов и синаптической передачи возбуждения

Сопровождаются нарушениями пресинаптического и постсинаптического аппарата.

Пресинаптические расстройства возникают в результате изменений таких процессов:

- 1) поступление к пресинаптическим терминалям потенциала действия;
- 2) синтез, депонирование и распад в них тормозных или возбуждающих медиаторов;
- 3) выделение медиаторов в синаптическую щель;
- 4) образование оксида азота (NO);
- 5) поступление и действие разных нейромодуляторов, трофогенов, патотрофогенов и других ФАВ;
- 6) энергетический и пластический обмен и т.д.

Постсинаптические расстройства обусловлены изменениями на субсинаптических мембранах: 1) количества и/или активности рецепторов, медиаторов, комедиаторов, трофогенов, патотрофогенов, гормонов, оксида азота и других ФАВ; 2) ферментов и субстратов, приводящих к нарушениям энергетического и пластического обменов и т.д.

7.7. Дефицит энергообеспечения нейронов

Возникает не только из-за нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях и недостатка субстратов окисления (особенно, глюкозы), приводящего к снижению образования макроэргов (АТФ, АДФ, креатинфосфата), но и из-за расстройства использования этих крайне необходимых для жизнедеятельности нервной ткани энергетических веществ. Потребность же нейронов (особенно, коры мозга) в энергообеспечении является самой высокой по сравнению со всеми остальными клетками организма человека.

7.8. Дефицит кислородного обеспечения деятельности нейронов

Формируется в результате развития различных видов гипоксии (тканевой, дыхательной, циркуляторной, гемической и др.), особенно при повышении потребности нейронов в кислороде. В силу высокой чувствительности нейронов (особенно коры больших полушарий головного мозга) к гипоксии довольно быстро развиваются нарушения сознания, условных и безусловных рефлексов, тормозных механизмов, возникают дегенеративно-дистрофические процессы в нервных структурах.

Интенсивная гипоксия не только сопровождает, но и усиливает многие формы патологии мозга. В то же время умеренная, незначительная гипоксия может активизировать метаболические процессы в нейронах, повышать их трофический и пластический потенциал, а также их адаптацию, резистентность и работоспособность организма.

7.9. Гибель нейронов

Может происходить в виде некроза (острого, отсроченного и отдалённого) и апоптоза.

Некроз – глубокая и необратимая дегенерация и деструкция разных по степени зрелости (обычно дифференцированных) нейронов под влиянием патогенных факторов.

Апоптоз – генетически запрограммированная естественная гибель потенциально слабых, как не достигших необходимой дифференцировки, так и старых нейронов.

Процесс апоптоза находится под контролем системы функционально связанных генов, как программирующих гибель нейронов, так и предупреждающих их гибель. Найдены вещества, способные не только ускорять, но и замедлять развитие апоптоза.

К факторам, активирующим апоптоз, относят танатины, особые патотрофогены, продукты распада сфингомиелина, дефосфорилирующие белки, фосфатазы и др.

К факторам, тормозящим апоптоз, относят некоторые протеинкиназы (протеинкиназа С, тирозинкиназа и др.).

8. РАССТРОЙСТВА ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основными причинами патологических изменений интегративной деятельности НС (ИДНС) являются:

1) органические дефекты в межнейрональных связях нервных структур, приводящие к нарушению их нормальных (физиологических) функций;

2) формирование новых патологических нервных интеграций, не свойственных НС в норме.

Расстройства ИДНС проявляются в следующих видах: 1) патологический рефлекс; 2) патологический парабиоз; 3) патологическая

доминанта; 4) генератор патологически усиленного возбуждения в ЦНС; 5) патологическая детерминанта; 6) патологическая система; 7) недостаточность антисистемы; 8) патология нервной регуляции различных уровней организации организма.

Все перечисленные и открытые новые формы дизрегуляторной патологии НС имеют отрицательное биологическое значение.

8.1. Патологический рефлекс

Патологический рефлекс – рефлекторная реакция, ограничивающая приспособление организма к изменениям как внешней, так и внутренней среды и имеющая для него отрицательное биологическое значение. Патологические рефлексы могут быть безусловными и условными. Эти рефлексы отличаются прочностью и инертностью. Они обычно формируются на базе защитно-приспособительных рефлексов (рвота, кашель, чиханье, диарея). Любой рефлекс может стать патологическим, если в той или иной части его рефлекторной дуги или рефлекторного кольца произойдет стойкое изменение, вызванное действием патогенного раздражителя.

Условиями возникновения патологических рефлексов становятся различные функциональные и (особенно) органические нарушения различных отделов нервной системы.

Патологические рефлексы обычно приводят к нарушениям нормальной регуляции или появлению новой патологической формы регуляции (например, рвоты у беременных при раздражении матки).

8.2. Патологический парабриоз

Патологический парабриоз – состояние стойкого (длительного), стационарного, неколеблущегося, локализованного в месте своего возникновения возбуждения, приводящего к нарушению проводимости в той или иной нервной структуре организма и имеющего для него отрицательное биологическое значение.

Патологический парабриоз сопровождается частичной или полной утратой способности нервной структуры к восстановлению нарушенных функций, имеет отрицательное биологическое значение для организма, снижает его приспособительные и резистогенные возможности, а также работоспособность и продолжительность жизни.

Ещё Н.Е. Введенским было показано, что в нервно-мышечном препарате при действии на него разнообразных повреждающих факторов развиваются различные функциональные состояния (возбуждение, торможение, смерть).

В таблице 4 представлено пять наиболее часто встречающихся функциональных состояний возбудимых структур организма.

Таблица 4

Варианты функционального состояния возбудимой структуры

ДО	ПОСЛЕ			
Действия повреждающего фактора				
А	В	С	D	Е
покой	деятельное состояние	парабиоз	наркоз, торможение	СМЕРТЬ
покой	(состояние возбуждения)		(состояние, пограничное со смертью)	

Для патологического парабиоза, в отличие от физиологического, характерны неблагоприятные последствия:

- 1) сохранение расстройств функций нервных образований;
- 2) восстановление функций нерва ограничено (оно частичное или его совсем нет);
- 3) иногда нарушение функций нерва заканчивается его гибелью;
- 4) снижение приспособляемости, резистентности и гомеостаза как нервных, так и других структур организма в целом.

В то же время патологический парабиоз имеет те же фазы, что и физиологический парабиоз (уравнительную, парадоксальную, наркотическую, тормозную и ультрапарадоксальную).

8.3. Патологическая доминанта

Патологическая доминанта (ПД) – главенствующий очаг стойкого возбуждения в определённом отделе ЦНС, ослабляющий актив-

ность соседних нервных центров путём «притягивания» к себе импульсов, адресованных соседним центрам.

В результате возникают значительные и даже необратимые изменения, ограничиваются приспособительные возможности организма, снижается его резистентность и гомеостаз, а восстановление нарушенных его функций возможно лишь частично, либо невозможно совсем. ПД так же, как и патологический рефлекс и патологический парабриоз, играет важную роль не только в усугублении тяжести, но и в увеличении продолжительности тех или иных заболеваний, патологических состояний, процессов, следовых реакций, а также в их возобновлении (рецидиве).

ПД, реализуемая, главным образом, на межклеточном уровне, обычно приводит к недостаточности сопряжённого торможения, а значит – к развитию нарушений физиологических систем, снижению и даже выпадению тех или иных функций ЦНС. Она нарушает интегративную и адаптивную деятельность НС.

Различают несколько видов патологической доминанты: *двигательная (моторная), сенсорная (болевая), пищевая, половая* и др.

- Проявлением *двигательной ПД* является *мышечное дрожание* (усиливается при вдохе и увеличении произвольных движений).

- Проявлением *болевого ПД* может служить *каузалгия* (жгучая боль), возникающая при повреждении периферического нерва и приводящая к развитию очага застойного возбуждения в различных отделах ЦНС (проявляется, например, в виде болей в конечности в зоне иннервации повреждённого нерва).

- Проявлением *сенсорной ПД* является *истерический невроз*. Под ним понимают состояние нервного центра, возникающее при сильном или длительном раздражении чувствительного нерва и сопровождающееся торможением соответствующих нейронов рефлекторной дуги и повышением возбудимости других рефлекторных дуг. В результате этого даже незначительное раздражение другого чувствительного нерва даёт реакцию.

- Проявлением *пищевой ПД* можно назвать *анорексию* (отсутствие аппетита при наличии пищи) и *булимия* (от греч. *bus* – бык, *limos* – голод), или «бычий голод», прожорливость.

- Проявление *половой ПД* могут выступать либо *отсутствие либидо* (при наличии полового партнера), либо *постоянное половое влечение*.

8.4. Генератор патологически усиленного возбуждения в ЦНС

В условиях патологии в различных отделах ЦНС может возникать *генератор патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) – комплекс нейронов, генерирующий чрезмерный и обычно неконтролируемый поток нервных импульсов.*

Формирование ГПУВ реализуется эндогенными механизмами на межнейрональном уровне, обычно при недостаточности тормозных механизмов популяции нейронов данного генератора. ГПУВ может вызывать различные нейропатологические синдромы и нервно-психические заболевания.

8.5. Патологическая детерминанта

Патологическая детерминанта – определённое образование ЦНС, которое становится гиперактивным в результате возникновения ГПУВ и индуцирует формирование патологической системы. Она имеет для организма отрицательное биологическое значение.

Доказано, что патологическая детерминанта является формирующим ключевым звеном патологической системы. Она реализуется на системном уровне, активизируется разнообразными, как специфическими (например, зрительными), так и неспецифическими (например, вызывающими расстройства вегетативной нервной системы и психики) стимулами.

Патологическая детерминанта приводит к возникновению нарушений реципрокных взаимоотношений как между нейронами одного центра, так и между нервными центрами (например, ответственными за регуляцию мышц-антагонистов – сгибателей и разгибателей).

На фоне первичной детерминанты могут возникать вторичные детерминанты в той же патологической системе или в других физиологических системах. Вторичные патологические детерминанты усиливают имеющиеся или формируют новые патологические системы в ЦНС.

Патологическая детерминанта считается наиболее резистентным звеном патологической системы и определяет ведущие патогенетические сдвиги в больном организме.

8.6. Патологическая система

Патологическая система – новая интеграция (патодинамическая организация) нейронов первично и/или вторично изменённых образований ЦНС, возникшая под влиянием патологической детерминанты, вызванной разнообразными интенсивными и/или длительно действующими патогенными факторами и неблагоприятными условиями.

В одних условиях она возникает в результате гиперактивности и выхода из-под регуляторного (тормозного) контроля той или иной физиологической или функциональной системы. В других случаях она образуется путём объединения неповреждённых и повреждённых нейронов ЦНС в новую, не существовавшую ранее структурно-функциональную нервную организацию. Патологическая система, в отличие от физиологической, имеет не адаптивное и биологически положительное, а дезадаптивное или прямое патологическое, а значит – отрицательное биологическое значение для организма в целом или его жизненно важных составных частей. Патологическая система может функционировать в течение неопределённо долгого времени (пока сохраняется патологическая детерминанта).

Патологические системы приводят к чрезмерному усилению, подавлению или извращению функций того отдела ЦНС, который служит конечным центральным звеном этой патологической системы.

Патологические системы всегда нарушают (как правило, подавляют) деятельность физиологических систем, динамический гомеостаз организма, функции его различных интегративных систем и закрепляют биологически отрицательные нервные связи в ЦНС.

При возникновении патологической системы обратные отрицательные связи либо неэффективны, либо слабо эффективны, а обратные положительные связи сохраняются и усиливаются.

Патологические системы либо не корригируются, либо плохо корригируются как собственными внутрисистемными механизмами, так и с участием антисистем и интегративных механизмов ЦНС. Эти системы становятся резистентными к лечебным факторам, реализующимся через тормозные механизмы.

Примерами деятельности патологической системы служат: 1) патологический чесательный рефлекс; 2) возникновение ГПУВ в латеральном гипоталамусе и др.

Патологический чесательный рефлекс формируется в результате образования ГПУВ в спинномозговом аппарате чесательного рефлекса, становящегося патологической детерминантой.

Расчёсывания провоцируются и усиливаются под влиянием различных раздражителей и приводят к раздиранию собственных тканей. Таким образом, возникает патологическое состояние, имеющее биологически отрицательное и абсолютно патогенное значение.

Возникновение ГПУВ в латеральном гипоталамусе, как экспериментального животного, так и человека (приобретающего свойства патологической детерминанты), приводит к развитию булимии (организм непрерывно ест, желудок переполняется пищей, растёт масса тела и т.д.).

Патологические системы проявляются клинически в виде различных мономорфных и полиморфных синдромов. Примером последнего является синдром паркинсонизма, при котором акинезия или брадикинезия, ригидность и тремор представляют собой простые (частные) синдромы. В патогенезе развития этих синдромов лежат расстройства в нигростриатной системе дофаминергического аппарата, недостаток тормозных нейронов (ГАМК и др.) и нарушение других нейромедиаторных систем. Патологические системы формируют и другие насильственные формы поведения, в том числе, возникающие при различных психоневрологических расстройствах.

8.7. Недостаточность антисистемы

Она быть генетически детерминированной или приобретённой в результате действия на организм различных по природе и интенсивности патогенных факторов. *Недостаточность антисистемы способствует не только возникновению соответствующей формы патологии нервной системы и более тяжёлому её течению, но и формированию патологической системы.*

Например, при ослаблении разных отделов, уровней и звеньев антиноцицептивной системы (с участием как опиоидных, так и неопиоидных механизмов) резко активизируется ноцицептивная система, формирующая патологическую алгическую систему, приводящую к чрезмерной по силе и/или длительности боли и многообразным негативным реакциям организма на неё.

8.8. Основные формы расстройств нервной регуляции жизненных функций организма

Патология нервной регуляции сопровождается разнообразными расстройствами деятельности различных уровней организации организма, возникающими из-за нарушений тех или иных центральных и/или периферических структур соматической и/или автономной НС.

Патология нервной регуляции тканей, органов, систем и организма в целом может проявляться в различных клинических формах расстройств НС. Среди них наиболее важны нарушения соматической (чувствительной и двигательной) и автономной (вегетативной) нервной системы.

8.8.1. Расстройства соматической нервной системы

К нарушениям соматической НС относятся следующие виды.

Расстройства чувствительных функций. Они могут быть связаны с нарушением структуры, метаболизма и функций рецепторов и афферентных нервных проводников в любом участке сенсорного пути (от нейронов спинномозгового узла до нейронов коры больших полушарий).

Различают потерю или отсутствие чувствительности (*анестезию*), снижение чувствительности (*гипестезию*), повышение чувствительности (*гиперестезию*), извращение чувствительности (*парестезию*).

Нарушение чувствительности может быть общим, сочетанным и изолированным. Изменения чувствительности зависят не только от вида, интенсивности и характера афферентации по специфическим афферентным путям (например, по болевому, температурному и др.), но и по неспецифическим (с вовлечением структур ретикулярной формации, главным образом ствола мозга) путям.

Расстройства двигательных функций. Они возникают в результате нарушения деятельности различных звеньев пирамидной и экстрапирамидной систем, α - и γ -мотонейронов спинного мозга, тормозных нейронов (клеток Реншоу) ЦНС, эфферентных двигательных волокон, концевой нервно-мышечной пластинки.

Типовые двигательные расстройства, связанные с различными (вышеперечисленными) структурами и уровнями нервной системы, проявляются в следующих клинических формах.

– **Миастения** – мышечная слабость, быстрая утомляемость (расстройства пресинаптических мембран концевой нервно-мышечной пластинки);

– **Нейрогенные амиотрофии** – различные виды мышечных атрофий (недоразвитие и дегенерация клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов, демиелинизация двигательных нервных волокон).

– **Нейрогенные мышечные дистрофии** – различные виды мышечных дистрофий (могут быть наследственного генеза, а также сосудистого и мембранного происхождения).

– **Вялый (периферический) паралич** – отсутствие произвольных движений (повреждения последнего центрального эфферентного двигательного нейрона).

– **Центральный паралич** – отсутствие произвольных движений (повреждения двигательных эфферентных нейронов головного мозга), проявляется повышением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, появлением патологических рефлексов и исчезновением кожных рефлексов.

– **Рефлекторный паралич** – отсутствие произвольных движений (обусловлен тормозящим влиянием афферентного нейрона на вставочные нейроны и мотонейроны при сохранении иннервации органов с участием двигательных эфферентных путей).

– **Децеребрационная ригидность** – резкое повышение тонуса мышц-разгибателей (возникает после перерезки ствола мозга, нарушающей рубро-вестибулярный тракт).

– **Астения** – быстрая утомляемость при незначительной мышечной и умственной работе.

– **Астазия** – неспособность удерживать тело в нужном положении без поддержки.

– **Атаксия** – нарушение пространственной и временной координации произвольных движений (чаще возникает при патологии мозжечка или после его удаления).

– **Атетоз** – медленные непроизвольные вычурные (червеобразные) движения пальцев рук и/или стоп (возникает при поражении экстрапирамидной подкорковой соматической нервной системы).

– *Гипокинезия* – ограничение объема, количества и скорости произвольных движений.

Различают либо полное отсутствие движений (*параличи*), либо частичное ограничение движений (*парезы*) одной или нескольких конечностей (отмечаемое чаще), шеи и туловища (отмечаемое реже). Если ограничение движения затрагивает одну конечность, то возникает *монопаралич* или *монопарез*, если ограничиваются сокращения мышц обеих конечностей (верхних или нижних) возникает *паралегия* или *парапарез*, если затрудняется сокращение всех четырех конечностей – *тетрапарегия* или *тетрапарез*, если ограничивается движения мышц одной (правой или левой) половины тела, то развивается *гемиплегия* или *гемипарез*.

В зависимости от изменений тонуса (сгибателей или разгибателей) параличи и парезы бывают *центральными* (*пирамидными*, или *спастическими* и *экстрапирамидными*, или *ригидными*) и *периферическими* (*вялыми*, *гипо-* или *атрофическими*).

Спастические параличи и парезы выявляют при черепно-мозговых травмах, инсультах, сопровождающихся повреждением тел гигантских мотонейронов двигательных зон коры больших полушарий, аксоны которых без переключений достигают либо ядер черепно-мозговых нервов, либо мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Вследствие избыточного тонуса определенных мышц (чаще сгибателей) нарушается (ограничивается) деятельность скелетных мышц, ответственных как за локомоцию, так и за речь.

Ригидные параличи и парезы в виде воскового тонуса возникают при поражении структур экстрапирамидной системы, нервные волокна которых, обеспечивая связи мотонейронов подкорковых образований (базальные ядра, мозжечок, ствол мозга) с корой головного мозга ответственны за поддержание мышечного тонуса и определенной позы тела.

Периферические параличи и парезы возникают при травматических, инфекционных, токсических и других повреждениях мотонейронов спинного мозга, передних его корешков, а также многочисленных черепных и спинно-мозговых отростков нейронов. В результате полной или частичной денервации определенных видов скелетных мышц отмечается снижение их тонуса, отсутствие рефлекторного ответа на различные раздражители, развитие гипо- и атрофии мышеч-

ной ткани, а также разрастание в ней соединительно-тканых структур.

– **Гиперкинезия (гиперкинез)** – автоматические избыточные насильственные произвольные движения, возникающие в результате поражения локомоторных структур головного мозга. Различают следующие виды гиперкинезов: корковые (пирамидные) и подкорковые (экстрапирамидные), быстрые и медленные, органические и функциональные.

К наиболее частым видам быстрых гиперкинезов относятся *судороги, под которыми понимают внезапно возникающие произвольные сокращения мышц разной интенсивности, продолжительности и распространенности.*

Различают много видов судорог, главными из которых являются клонические, тонические, хореические и тики.

Клонические (кратковременные) судороги – это нерегулярные, следующие друг за другом короткие произвольные сокращения мышц, чередующиеся с их расслаблением. Развиваются, главным образом, при раздражении двигательных центров в области передней центральной извилины коры больших полушарий мозга.

Тонические (длительные) судороги – это продолжительное произвольное напряжение сокращенных мышц. Наблюдается при очаговом поражении базальных ядер и ствола мозга, при тетании, столбняке, эпилепсии.

Хореический гиперкинез (хорея, от греч. choreia – хоровод, пляска) – это насильственные нерегулярные беспорядочные стремительные произвольные движения мышц конечностей и/или лица. Выделяют разные виды хорей: обыкновенная (малая, ревматическая), паралитическая (мягкая), наследственная (хорея Гентингтона, хроническая прогрессирующая), истерическая (предшествует истерическому судорожному припадку или сопровождает его).

Тик – быстрые неритмические стереотипные, клонические подергивания мышц, напоминающие произвольные целенаправленные (например, мимику, жестикуляцию, мигания). Возникают при повреждении экстрапирамидной системы при заболеваниях головного мозга или при употреблении некоторых психофармакологических средств.

К наиболее частому виду медленного гиперкинеза относят *атетоз* (определение термина дано выше). Атетоз развивается при раз-

ных видах патологии, в частности, при нарушениях мозгового кровообращения, энцефалитах и других заболеваниях головного мозга.

– **Миотонии** – гетерогенные нервно-мышечные заболевания, сопровождающиеся нарушением сокращения и расслабления мышц.

– **Мышечная гипотония** – понижение тонуса мышц.

– **Мышечная гипертония** – повышение тонуса мышц.

– **Нарушение тонких дифференцировочных движений пальцами рук** (возникает при патологии корковых структур, ответственных за локомоцию).

– **Болезнь Паркинсона** – повышение мышечного тонуса (ригидность), гипокинезия, дрожание (тремор головы, конечностей, особенно верхних и даже туловища), замедление начала и окончания движений, амимическое выражение лица и др.

Кроме соматических нарушений, большое клиническое значение имеют расстройства различных структур автономной нервной системы:

Среди них наибольшее значение имеют нарушения следующих ее структур:

- *высших автономных центров* (коры головного мозга, особенно базальных поверхностей височных и лобных долей, медиальной поверхности височных долей, поясной извилины, гипоталамуса, полосатого тела и мозжечка);

- *центров автономной нервной системы* (среднего мозга, варолиева моста, продолговатого мозга, а также грудных, поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга);

- *низших автономных центров* (ганглиев и микроганглиев);

- *различных периферических пре- и постганглионарных симпатических, парасимпатических и метасимпатических волокон и рецепторов.*

Основные заболевания, синдромы и симптомы, возникающие при поражении центральных (корковых, подкорковых, стволовых, спинномозговых) и периферических структур автономной нервной системы, характеризуются нарушением адаптации, резистентности, работоспособности, жизнедеятельности и продолжительности жизни.

Они проявляются расстройствами деятельности разнообразных висцеральных, в том числе полых органов: активизацией или торможением работы сердца, кровеносных и лимфатических сосудов, пищеварительного тракта (секреции слюны, желудочного, панкреатиче-

ского и кишечного соков, жёлчи печени; моторики желудка и кишечника; дефекации), образования и выделение мочи, пота, слёз; температуры тела; зрачковых реакций и др.

Патология различных структур коры больших полушарий, нередко лежащая в основе различных видов неврозов, психопатий и психозов, сопровождается многоликими вегетативными нарушениями, характерными и для патологии других отделов ЦНС (подкорковых, таламических, гипоталамических, стволовых, спинномозговых структур).

Повреждения подкорковых структур (главным образом, ганглиев) сопровождаются разнообразными вегетативными расстройствами. Для них характерны изменения пищеварения (особенно моторики пищеварительного тракта), дыхания, потоотделения (особенно его усиление), кровообращения (особенно в виде артериальных гипертензий) и т.д.

Нарушения таламуса, помимо нарушения связей периферии с подкорковыми и корковыми образованиями головного мозга, также сопровождаются различными изменениями деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе, артериальными гипертензиями, чувством жара и холода, изменением температуры кожи и др.

Патология гипоталамуса чаще проявляется развитием гипоталамического (диэнцефального) синдрома. Он сопровождается расстройствами сна и бодрствования, общей слабостью, быстрой утомляемостью, эмоциональной лабильностью, изменениями психики, деятельности соматической нервной системы, биологических и социальных мотиваций.

Нарушения высших вегетативных центров (особенно гипоталамуса, а также полосатого тела и мозжечка) сопровождаются развитием не только насильственных форм поведения (ритуалов, извращений, насилий и др.), но и разнообразными расстройствами эндокринной, сердечно-сосудистой, кроветворной, пищеварительной, терморегуляторной и других систем, а также разнообразными изменениями метаболических процессов (водного, солевого, углеводного, жирового и белкового обменов) и т.д.

Наиболее часто поражение гипоталамуса проявляется вегетативно-сосудистыми нарушениями (мигрень, болезнь Рейно, болезнь Меньера и др.) и нейроэндокринными расстройствами (болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Пархона, болезнь Симмондса и др.). Для них наи-

более характерно развитие симпатoadреналовых, вагоинсулярных и смешанных кризов, астеноневротического синдрома, нейроэндокринных, нейродистрофических расстройств, нарушений терморегуляции, сна, бодрствования и т.д.

Патология ствола мозга и спинного мозга, в частности центров симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, сопровождается многообразными видами вегетативных нарушений (реализуемых с участием вегетативных рефлекторных дуг).

- **Патология симпатических центров АНС** обусловлена повреждением различных сегментов (главным образом, области боковых рогов) грудного и поясничного отделов спинного мозга.

- **Патология парасимпатических центров АНС** связана, как правило, с повреждениями структур среднего мозга, моста и продолговатого мозга, а также верхних трёх сегментов (в области, соответствующей боковым рогам) крестцового отдела.

- **Нарушения структуры, метаболизма и функций ядер черепных нервов** – III (глазодвигательного), V (тройничного), VII (лицевого), IX (языкоглоточного) и X (блуждающего), в составе которых проходят парасимпатические волокна, сопровождаются множественными расстройствами не только различных образований головного мозга, но и основных функций систем жизнеобеспечения (кровообращения, дыхания, питания, пищеварения, защиты, компенсации и приспособления организма).

- **Нарушения парасимпатических центров крестцового отдела** спинного мозга, от которых отходят волокна в составе тазового нерва, приводят к расстройствам функций мочеполовой сферы, сигмовидной и прямой кишки (эрекции, эякуляции, мочеиспускания, дефекации и др.).

9. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВЫСШИХ ОТДЕЛОВ ЦНС

К ним относят различные по характеру, тяжести течения и исходам виды неврозов, психопатий, психозов, энцефалопатий, инсультов, менингитов, энцефалитов, полиомиелитов, рассеянного склероза, рассеянного энцефаломиелита, опухолей головного и спинного мозга и др.

9.1. Неврозы

Невроз рассматривают как обратимый временный срыв высшей нервной деятельности (ВНД), как конфликтогенное нервно-психическое заболевание, возникающее под влиянием сильных, длительных или внезапных биологически, социально и личностно значимых раздражителей, приводящих к нарушению отношений больного с окружающими людьми и средой обитания.

Невроз проявляется в виде специфических клинических феноменов. Последние состоят в доминировании эмоционально-аффективных и соматовегетативных расстройств при отсутствии психотических явлений (т.е., с сохранением сознания и без нарушения отражения реального мира и поведения). Расстройства ВНД могут быть диффузного и локального характера, а их механизмы могут быть сведены к перенапряжению силы и подвижности нервных процессов, образованию инертных очагов патологического возбуждения и торможения.

Основными клиническими формами неврозов являются: 1) неврастенический невроз (неврастения); 2) истерический невроз (истерия); 3) невроз навязчивых состояний.

Выделяют и другие (более редкие) формы неврозов, например, психастения, фобический, депрессивный, ипохондрический и т.д.

9.1.1. Неврастения

Неврастения – заболевание, проявляющееся нервно-психической слабостью (астеническим синдромом) и встречающееся при различных нервно-психических и соматических заболеваниях.

Кардинальные признаки неврастенического невроза: раздражительная слабость, выражающаяся в повышенной возбудимости корково-подкорковых структур головного мозга и быстро наступающей общей утомляемости (истощаемости), а также в снижении трудоспособности, ухудшении памяти и внимания. Всё это приводит к нарушениям интеллектуальной, эмоциональной, волевой, психической и поведенческой деятельности человека.

Различают три формы (три последовательные стадии) астенического синдрома: 1) *гиперстеническая* – повышенная раздражительность, несдержанность, нетерпеливость, слезливость, беспорядочная

повышенная активность; 2) *раздражительная слабость* – повышенная возбудимость и активность сменяются прогрессирующей общей слабостью; 3) *гипостеническая* – психическая и физическая астения, апатия, снижение интереса к окружающему и работоспособности, чувство вялости, сонливости, сменяющиеся истощаемостью.

9.1.2. Истерия

Истерия – заболевание, проявляющееся полиморфными функциональными психическими, соматическими и неврологическими расстройствами и характеризующееся большой внушаемостью и самовнушаемостью больных, их стремлением любым путём привлечь к себе внимание окружающих.

Это заболевание наиболее часто развивается у женщин и проявляется истерическими припадками, вегетативными и сенсомоторными нарушениями при сохранённом сознании и реакциях на внешнюю обстановку. При истерии обычно не выявляют объективных признаков органических поражений центральной и периферической нервной системы. Однако нередко встречаются чувствительные и двигательные расстройства в виде парезов, параличей, гиперкинезов при сохранённых мышечном тоне и сухожильных рефлексах и отсутствующих патологических рефлексах и атрофии мышц.

9.1.3. Невроз навязчивых состояний

Это заболевание, характеризующееся полиморфностью психоэмоциональных состояний, навязчивыми мыслями, воспоминаниями, сомнениями, возникающими на фоне ясного сознания, понимания больным чуждых болезненных состояний и стремлением бороться с ними.

Навязчивые состояния касаются интеллектуальной (обсессии), эмоциональной (фобии) и моторной (импульсии) сфер. Навязчивые явления могут быть отвлечёнными (бесплодное мудрствование, навязчивый счёт и др.) и образными (воспоминания, сомнения, опасения, движения и др.).

9.2. Психопатии

Психопатии – заболевания, относимые к малой пограничной психиатрии и рассматриваемые как аномалия характера (дисгармоничная и патологическая личность).

Патология характера характеризуется тотальностью, стойкостью в течение всей жизни больного и малой обратимостью. Больные плохо адаптируются к окружающей их социальной среде и неадекватно реагируют на внешние воздействия, в том числе на окружающих лиц, отличаясь конфликтностью и агрессивностью.

Согласно ВОЗ, выделяют следующие клинические формы психопатий: возникающие на базе сильного типа ВНД (*возбуждаемая, параноидная*) или слабого типа ВНД (*астеническая, психастеническая, истерическая, патологически замкнутая, аффективная* и др.).

9.3. Психозы

Психозы – стойкие органические заболевания корковых отделов ЦНС, сопровождающиеся болезненными расстройствами психики и различающиеся по этиологии, патогенезу и клинике.

Проявляются неадекватным отражением окружающего (реального) мира и нарушением поведения и психической (отражательной, познавательной, соматической) деятельности.

Психозы сопровождаются возникновением различных по характеру и интенсивности галлюцинаций, бреда, психомоторных и аффективных расстройств и т.д. Характеризуются многочисленными (рецепторными, замыкательно-ассоциативными, аффекторными) психическими расстройствами.

Рецепторные расстройства проявляются гиперестезией, гипестезией, сенестопатией, галлюцинациями (зрительными, слуховыми, тактильными, обонятельными, вкусовыми и др.).

Замыкательно-ассоциативные расстройства проявляются нарушениями памяти (гипермнезия, гипомнезия, амнезия, обманы памяти) и мышления (ускоренное, замедленное мышление, вязкость мысли, неспособность отделять главное от второстепенного, речевая путаность, болезненные идеи, навязчивые мысли, сомнения, страхи, влечения, действия, ритуалы, бредовые идеи и др.).

Аффекторные расстройства проявляются патологией чувств (эмоциональная гиперестезия, расстройства по несущественному по-

воду, чувствительная тупость, чувственное оскуднение, патологический аффект, повышенная аффективность, эмоциональная лабильность и др.), патологией настроения (эйфория, маниакальный аффект, депрессивный аффект, апатия, булимия, полидипсия, анорексия, импульсивное влечение и др.), патологией внимания (слабость активного внимания, повышенная отвлекаемость, рассеянность, патологическая концентрация внимания) и патологией деятельности (усиление, ослабление и отсутствие или извращение волевой активности, гипо- и акинезия, импульсивные действия, каталепсия, негативизм, мутизм и др.).

Различают много видов психозов (олигофрения, шизофрения, маниакально-депрессивный, инволюционный, реактивный, алкогольный и др.) и психопатологических синдромов (психопатические, эмоциональные, кататонические, бредовые, паранойяльные, параноидальные, помрачение сознания и др.).

Олигофрения (от греч. *oligos* – малый, *phren* – ум, разум) – врождённое или приобретённое в первые годы жизни слабоумие (умственное, психическое недоразвитие) разной степени: лёгкой (дебильность), средней (имбецильность), глубокой (идиотия).

- *При дебильности* больные мыслят преимущественно конкретными представлениями, могут учиться в обычных школах (но с трудом), недостаточно самокритичны, высказываются примитивно, у них страдает логическое мышление. Могут выполнять несложные виды работ.

- *При имбецильности* больные имеют ограниченный (часто повторяемый) запас слов, произносят слова нечётко, картавят, говорят косноязычно, могут учиться только в специальных школах, мыслят только конкретно, не могут писать и считать, отличаются изменённым психоэмоциональным состоянием.

- *При идиотии* больные не могут членораздельно говорить, не умеют ничего делать, не реагируют на естественные раздражители, отличаются неопрятностью, часто имеют различные аномалии внешнего и внутреннего строения тела.

Шизофрения (от греч. *schizo* – расщеплять, *phren* – ум, разум) – эндогенная психическая болезнь с непрерывным или приступообразным течением, характеризующаяся прогрессивно нарастающим изменением личности (расщеплением психики) и ослаблением чувств (чувственной тупостью).

Проявляется снижением психической активности, мотиваций, эмоциональным оскудением, нарушением мышления, склонностью к неконкретным рассуждениям и извращённым действиям (гримасам, ужимкам и т.д.), аутизмом (потерей интереса к окружающему реальному миру). Имеет много клинических форм. Приводит к нарушениям социальной адаптации и трудоспособности.

Маниакально-депрессивный психоз – *эндогенное психическое заболевание, проявляющееся чередованием депрессивных и маниакальных состояний, характеризующихся приступообразными эмоциональными расстройствами.*

Заболевание может начаться с любого изменённого психического состояния. *При депрессивных состояниях* у больных подавлены настроение, психические процессы, двигательная активность, работоспособность. *При маниакальных состояниях* отмечают приподнятое настроение, ускорение психических процессов, повышение как желания работать, так и работоспособности.

Реактивный психоз – *экзогенное психическое заболевание, характеризующееся психотическими расстройствами, возникающими при действии на организм различных патогенных факторов, которые угрожают жизни и благополучию человека.*

В генезе развития лежит тяжёлый эмоциональный стресс. Реактивные состояния организма могут быть острыми и затяжными, проявляться как возбуждением, так и заторможенностью, вплоть до депрессии.

Алкогольный психоз – *экзогенное психическое заболевание, возникновение, развитие и исход которого связано с алкоголизмом (алкогольной интоксикацией).*

Выделяют три основных типа течения: *эпизодический, рецидивирующий и затяжной.* Клиническая картина может выражаться в алкогольном делирии («белой горячке»). Он проявляется двигательным и речевым возбуждением, потерей сна, зрительными, слуховыми и другими галлюцинациями (от лат. *hallucinatio* – бред, видения) – *расстройствами восприятия в виде мнимых ощущений и образов, возникающих произвольно без реально существующих раздражителей, приобретающих для больного характер истинной (объективной) реальности.* Алкогольный психоз характеризуется также развитием различных соматических и вегетативных видов патологии.

9.4. Основные сосудистые и инфекционно-воспалительные заболевания ЦНС

Среди сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, приводящих к высокой инвалидизации и смертности больных, важное место занимают ишемические и геморрагические инсульты.

Инсульт (лат.*insulto* – наскакивать, нападать) – *вызванное разными патологическими процессами, острое нарушение кровообращения в головном и спинном мозге, характеризующееся развитием стойких симптомов поражения ЦНС.*

Ишемический инсульт возникает в результате ограничения или прекращения доставки крови, содержащей многочисленные жизненно важные питательные и регуляторные вещества.

Основной причиной его развития является ишемическая болезнь мозга, вызванная тромбозом и эмболией, сдавлением мозговых артерий опухолью, соединительно-тканым рубцом и др.

В итоге развиваются разнообразные поражения нервных и глиальных клеток ЦНС. Чаще развивается у зрелых и пожилых людей ночью или под утро. Выраженность метаболических, двигательных, чувствительных и других нарушений зависит от локализации и объема зоны ишемии мозга, а также от наследственной предрасположенности.

Наиболее часто отмечаются преходящие расстройства мозгового, системного, регионального и микроциркуляторного кровообращения, а также расстройства речи в виде гипо- и афазии, парезы и параличи разной (чаще легкой) степени тяжести.

Геморрагический инсульт обусловлен нарушением целостности артериальных сосудов и кровоизлиянием в ткани головного и/или спинного мозга, а также под его оболочки. Основными причинами его развития являются: гипертонический криз, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов мозга. Он, как правило, возникает после интенсивного психического или физического стресса, часто имеет наследственную предрасположенность, развивается обычно внезапно и днем. Больные неожиданно падают вследствие развития апоплексии.

Апоплексия (арoplexia, от греч. aroplezzo – поражать ударом) – *быстро развивающееся кровоизлияние в какой-либо орган (в частности, в головной и/или спинной мозг).* Больные данным видом инсульта

та теряют сознание на срок, обычно, от нескольких минут до нескольких часов, реже – на несколько дней.

Геморрагический инсульт сопровождается развитием парезов или параличей.

Менингиты – *инфекционно-воспалительное заболевание оболочек головного и /или спинного мозга, вызываемые различными вирусными и бактериальными возбудителями (чаще менингококками).*

Проявляются развитием:

1) общих симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний (озноб, лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилия и др.);

2) неврологических симптомов (головная боль, мозговая рвота, судороги, бред, галлюцинации и даже кома);

3) менингеальных симптомов: *гиперестезия* (повышенная чувствительность к раздражителям, воздействующим на органы чувств), *ригидность* (лат. *rigiditas* – твердость, жесткость, оцепенение, резко выраженное напряжение) затылочных мышц.

Арахноидиты (арахноменингиты) – *воспалительные заболевания паутинной оболочки головного и/или спинного мозга с переходом на мягкую (сосудистую) оболочку, вызываемые нейроинфекциями, интоксикациями, механическими черепно-мозговыми травмами.*

Проявляются преимущественным помутнением и утолщением паутинной оболочки головного и/или спинного мозга. Чаще развивается *слипчивый арахноидит* (воспалительный слипчивый процесс между оболочками и мозгом), реже – *кистозный арахноидит* (проявляющийся развитием в оболочках мозга кист).

Клиническими симптомами являются: головная боль, головокружение, субфебрильная лихорадка, тошнота, менингеальные симптомы, диплопия (двоение в глазах), гемипарез.

Энцефалиты – *воспалительные заболевания ткани головного мозга.* Различают следующие виды энцефалитов: 1) *эпидемические*: вирусные (клещевые, комариные, гриппозные), травматические и др.; 2) *спорадические* (полисезонные).

Тяжесть заболевания определяется вирулентностью вируса, локализацией и глубиной повреждения вещества мозга.

Клинически проявляется бурным развитием заболевания, лихорадкой, резким увеличением в спинномозговой жидкости (ликворе) лейкоцитов, возникновением эпилептических припадков, центральных парезов и параличей, сопора и комы. Даже при благоприятном

исходе длительно сохраняются эпилептические припадки, деменция, парезы, параличи.

10. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕРВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Лечение разнообразных заболеваний, синдромов и отдельных нарушений нервной системы должно быть комплексным, своевременным, преемственным, эффективным и включать этиотропную, патогенетическую, саногенетическую и симптоматическую терапию.

Этиотропная терапия призвана устранить или снизить патогенное действие причинного фактора и неблагоприятных внешних и внутренних условий, вызвавших конкретную патологию нервной системы и существенно влияющих на её развитие и исход. Важно отметить, что причина, вызвавшая патологию (процесс, состояние, болезнь), нередко не теряет патогенного значения в динамике её развития. Продолжающее действие причинного фактора и неблагоприятных условий усиливает повреждения, расстройства защитных, компенсаторных, приспособительных и саногенетических механизмов, а также нарушения деятельности антисистем. В этих условиях необходимо сочетанное использование этиотропной, патогенетической и саногенетической терапии.

Патогенетическая терапия призвана разорвать цепь различных звеньев патогенеза (основного звена, ведущих и второстепенных звеньев) развития того или иного заболевания нервной системы. Для этого используют заместительную, стимулирующую, тормозящую и корригирующую терапию с целью ослабления или ликвидации изменений (нарушений) в нервной системе, составляющих основу дисрегуляторной, дискоординирующей и дезинтегрирующей патологии. Ведь именно эти расстройства различных уровней, отделов и звеньев нервной системы и обуславливают соответствующие метаболические, структурные и функциональные нарушения в организме больного.

Лечебные воздействия должны быть направлены на ослабление и устранение присущих повреждённой нервной системе механизмов эндогенизации той или иной нейрогенной патологии.

Учитывая стадийность развития различных неврологических расстройств (типового патологического процесса, заболевания), *рациональная патогенетическая терапия должна быть адекватной каж-*

дой её стадии с учётом конкретных расстройств неврологических нарушений и механизмов их развития.

Например, при ишемии мозга (гипоксии нейронов) применение оксигенации при трансфузионной терапии целесообразно лишь на инициальном этапе этой патологии и обязательно с учётом состояния антиоксидантной системы, а на стадии развившегося ишемического повреждения мозга трансфузия и оксигенация не только бесполезны, но и вредны. Ибо они усиливают повреждения нейронов в результате активизации процессов ПОЛ, значительного увеличения свободных радикалов, а также чрезмерного образования глутамата, NO (оксида азота) и других веществ, обладающих выраженным патогенным действием. На данном этапе патологического процесса необходимо, *во-первых*, вести интенсивную борьбу с энергетическим дефицитом, предупредить или ослаблять расстройства метаболизма и различных функций мозга; *во-вторых*, подавлять активность патологических систем и патологическую активность мозга; *в-третьих*, срочно переводить структуры ЦНС в состояние гипобиоза для сохранения жизнеспособности и возможности полноценного его последующего восстановления.

Важно отметить, что наиболее целесообразно проводить одновременное сочетанные лечебные воздействия на разные звенья не только одного, а нескольких патологических процессов.

Следует также учитывать необходимость использования эффективных, как протективных, так и лечебных средств (антигипоксантов, антиоксидантов, адаптогенов и др.). В частности, показано, что применение жирорастворимых неферментных антиоксидантов даёт преимущественно профилактический эффект. Применение же водорастворимых неферментных антиоксидантов, как и ферментных антиоксидантов (супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы), даёт отчётливый лечебный эффект.

Доказано, что вышеперечисленные средства повышают резистентность, адаптационные способности, трофический и пластический потенциал нейронов, всех структур нервной и других систем не только при ишемии, гипоксии, но и при действии на организм других патогенных, в том числе экстремальных факторов.

В комплексную патогенетическую терапию должны также входить как традиционные, так и нетрадиционные методы лечения, направленные, в том числе, на ослабление или ликвидацию трофиче-

ских расстройств и нарушений генетического аппарата. То есть, комплексная и сочетанная терапия различных нарушений нервной системы должна быть направлена, прежде всего, на нормализацию базисных патогенетических механизмов.

Саногенетическая терапия используется в целях активизации защитных, компенсаторных, приспособительных и восстановительных процессов и механизмов, реализующихся на разных уровнях организации организма. Её осуществляют путём применения различных методов и средств, активизирующих репаративные процессы и повышающих адаптивные и резистогенные возможности организма, а также восстанавливающие нарушенные метаболические, морфологические и физиологические процессы.

Симптоматическая терапия направлена, как правило, на ослабление или ликвидацию тех или иных второстепенных объективных и субъективных нарушений, вызванных как основным заболеванием, так и сопутствующими болезнями, патологическими состояниями, патологическими процессами и патологическими реакциями. В частности, для этого, используют лечебные средства, направленные на борьбу с головными болями, отёками, анемиями, артериальной или венозной гипертензией, ишемией, стазами, тромбогеморрагическими расстройствами, рвотой, диареей и др. К симптоматической терапии могут быть также отнесены мероприятия, направленные на нормализацию изменённых различных функций того или иного органа-мишени или той или иной физиологической и функциональной системы.

Следует отметить, что симптоматическая терапия не способна ликвидировать основные клинические расстройства и обеспечить полное выздоровление больного. Однако, в сочетании с этиотропной, патогенетической и саногенетической терапией она отчётливо повышает эффективность различных лечебных мероприятий и ускоряет выздоровление организма, страдающего различными неврологическими расстройствами.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. К каким основным негативным последствиям в организме приводит патология нервной системы?
2. Какова этиология нарушений деятельности нервной системы?

3. Каковы пути влияния патогенных факторов на нервную систему?
4. Чем определяется стадийность патологического процесса в нервной системе?
5. Что следует понимать под следовыми реакциями в патологии нервной системы?
6. Перечислите и охарактеризуйте типовые патологические процессы в нервной системе, укажите их исходы.
7. Что лежит в основе патологии нейрона и чем она проявляется?
8. Назовите и охарактеризуйте основные расстройства интегративной деятельности нервной системы.
9. Что следует понимать под терминами «патологический рефлекс», «патологический парабриоз», «патологическая доминанта»?
10. Что следует понимать под терминами «патологическая детерминанта», «патологическая система», «недостаточность антисистемы»?
11. Охарактеризуйте основные расстройства нервной регуляции чувствительных функций.
12. Охарактеризуйте основные расстройства нервной регуляции двигательных функций.
13. Дайте определение понятиям «гипокинезия» и «гиперкинезия» и охарактеризуйте основные их виды.
14. Назовите и охарактеризуйте типовые расстройства различных структур автономной нервной системы.
15. Перечислите основные клинические формы нарушений интегративной деятельности высших отделов ЦНС.
16. Что означают термины «невроз», «психопатия», «психоз»?
17. Назовите и охарактеризуйте основные виды неврозов.
18. Назовите и охарактеризуйте основные виды психозов.
19. Назовите и охарактеризуйте основные сосудистые и инфекционно-воспалительные заболевания ЦНС.
20. Каковы принципы профилактики и терапии основных нервных расстройств?

ЛЕКЦИЯ 32

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ «БОЛЬ»

Проблема боли и обезболивания занимает центральное положение в современной не только медицине, но и биологии, социологии, экономике. Боль является предметом исследования различных учебных медицинских, как фундаментальных, так и клинических дисциплин (физиологии, морфологии, биохимии, патофизиологии, патологии, фармакологии, фармакотерапии, неврологии, терапии, хирургии, анестезиологии, реаниматологии и многих других).

Боль, несмотря на достижения современной науки и техники, продолжает оставаться на земном шаре важнейшей не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. По данным ВОЗ ежедневно около 3,5 млн. человек страдают от боли, которая у 50 % населения является умеренной, у 30 % – непереносимой. У больных онкологическими заболеваниями 50-80 % больных не получают лечения, приводящего даже к удовлетворительному облегчению боли.

Так, только в США из-за боли ежегодно количество нетрудоспособных человеко-дней составляет около 700 млн., а экономические убытки достигают почти 90 млрд. долларов, а в мире – намного больше. До сих пор остаётся актуальным высказывание третьего президента США Томаса Джефферсона, датированное ещё 1786 годом, что «искусство жить – это искусство избегать боли».

Чтобы спасти себя и других от боли, надо знать, что такое боль, каковы её клинические проявления, причины, механизмы возникновения, течения и исхода, принципы профилактики и лечения.

Согласно определению экспертов международной ассоциации по изучению боли, *«боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения»*.

Боль – особое психофизиологическое субъективное состояние, выработанное в процессе эволюции, зависящее от природы повреждающего фактора, локализации, длительности и характера повреждения тканей, а также от внешних и внутренних условий, в том числе психоэмоционального состояния человека, его индивидуального

жизненного опыта, воспитания и социального статуса.

Таким образом, боль – сложно организованный феномен, включающий специфические и неспецифические (стрессорные) морфологические, метаболические, физиологические, психические и социальные компоненты, возникающие в ответ на различные повреждающие воздействия.

Боль включает следующие компоненты:

- **перцептуальный** (осознаваемое ощущение боли, возникающее в результате поступления ноцицептивной афферентации в сенсорные зоны коры мозга, позволяющее осознать повреждения тканей и определить его место, интенсивность и характер);

- **эмоционально-аффективный** (формирование специфического неприятного психоэмоционального болевого ощущения);

- **нейрофизиологический** (изменение импульсации в нервных волокнах и ритма электроэнцефалограммы и электрокортикограммы в сторону возбуждения);

- **вегетативный** (активизация центральных и периферических звеньев автономной нервной системы, особенно её симпатического отдела, сопровождающая изменением метаболических, физиологических и морфологических процессов);

- **эндокринный** (генерализованная активизация эндокринной системы, особенно гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, изменяющая реакцию метаболических, физиологических и морфологических процессов);

- **иммунный** (угнетение центральных и периферических звеньев иммунной системы, ослабляющее аутоиммунные реакции травмированного организма);

- **метаболический** (активизация катаболических процессов в организме, направленная на усиление образования продуктов метаболизма, необходимых в последующем для активизации анаболических процессов в целях восстановления повреждённых структур);

- **двигательный** (активизация поведения, направленного на устранение причины и последствий повреждения);

- **когнитивный** (от лат. *cognitio* – познание, понимание), направленный как на оценку причинных факторов и условий повреждения, так и сравнение текущей боли с предыдущим болевым опытом (как своим, так и других людей – родственников, друзей, знакомых).

Боль – не только особый психофизиологический феномен, но и

важнейший симптом многих различных по природе и тяжелых острых и хронических заболеваний и патологических процессов.

2. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БОЛИ

Боль в процессе онтогенеза – постоянный спутник и важнейшая составляющая жизни человека. Для организма она может быть как положительной (полезной), так и отрицательной (вредной).

Боль:

- сигнализирует о возникновении повреждений целостности наружных и внутренних тканей и органов,
- информирует организм о грозящей опасности дальнейших нарушений,
- вызывает отрицательное психоэмоциональное состояние и является отрицательной биологической потребностью травмированного организма, формирующей мотивации устранения этого негативного ощущения,
- формирует и активизирует различные защитно-компенсаторно-приспособительные реакции, в том числе, защитное интегративное поведение, направленное на устранение или ослабление действия повреждающего аллогенного (болевого) фактора и его негативных последствий,
- обеспечивает не только сохранение гомеостаза, но и восстановление нарушенного гомеостаза, а также активизацию процессов заживления повреждённых структур, а, значит – способствует сохранению жизни травмированного организма.

Подтверждение положительного значения боли для организма – известное со времён Древней Греции крылатое выражение: «Боль – сторожевой пёс здоровья». Известный английский физиолог Шеррингтон также считал, что «боль – в корне целесообразна». Но боль полезна до тех пор, пока организм способен сохранять гомеостаз и восстанавливать нарушенный гомеостаз.

У людей с отсутствием боли, например, при заболевании спинного мозга сирингомиелии, отмечают более частые и более интенсивные механические, термические, ультрафиолетовые и химические повреждения. У них чаще и многообразнее возникают осложнения, ухудшается заживление ран, снижается иммунитет, нарушается жизнедеятельность организма, его систем и органов, сокращается про-

должительность жизни и увеличивается смертность.

После того как болевая информация учтена организмом, он отреагировал на неё, а боль продолжается, нередко усиливается и заставляет страдать организм, она перестаёт быть положительной и становится биологически отрицательной, нецелесообразной, вредной.

Боль сама может становиться важным повреждающим фактором, так как она: 1) дезорганизует различные регуляторные, исполнительные и метаболические системы; 2) вызывает и усиливает дискомфорт психических, эмоциональных, двигательных и физиологических процессов; нарушает сон; 3) снижает умственную и физическую работоспособность; 4) подавляет адаптацию, резистентность и репродуктивную активность; 5) утяжеляет общее состояние организма, способствует и усиливает развитие порочных кругов и необратимых изменений; 6) сокращает продолжительность жизни; 7) иногда даже приводит к самоубийству.

Боль в условиях затянувшейся патологии выступает в роли разрушителя и важного патогенетического фактора различных патологических процессов и заболеваний.

Особое отрицательное действие на организм оказывают фантомные (или запечатлённые) боли, а также каузалгические, гемиалгические и головные боли, краткая характеристика которых будет дана ниже.

3. ЗАЩИТНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА БОЛЬ

В ответ на боль организм запускает определённую функциональную систему, контролирующую и восстанавливающую нарушенные жизненно важные константы путём формирования сложных нервных, эндокринных, иммунных, гуморальных и поведенческих реакций.

Ведущее значение среди последних имеют следующие:

- *Поведение, направленное на защиту организма от воздействия повреждающего фактора*, то есть, направленное на устранение организма от раздражителя путём включения эмоционально-поведенческих реакций либо страха (оцепенение, убежание и др.), либо агрессии (нападения).
- *Реакции, направленные на ликвидацию повреждений и их последствий*: 1) повышение свёртываемости крови; снижение или лик-

- видация кровотечения; 2) локализация патологического процесса путём формирования очага воспаления, увеличение количества макро- и микрофагов и их фагоцитарной активности; 3) активизация антителообразования; 4) повышение бактерицидных и бактериостатических свойств крови и других внутренних сред организма; 5) стимуляция репаративной регенерации и т.д.
- *Реакции, улучшающие окислительные процессы как в повреждённых, так и в неповреждённых, особенно, жизненно важных, тканях и органах:* 1) повышение функций сердечно-сосудистой системы (сердечного выброса, кровенаполнения органов); 2) активизация дыхательной системы (увеличение лёгочной вентиляции); 3) стимуляция кроветворения (эритропоэза, лейкопоэза, тромбоцитопоэза); 4) повышение функций гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и некоторых других эндокринных комплексов; 5) перестройка обмена веществ (повышение использования в качестве энергетического продукта не только глюкозы, но также жиров и кетоновых тел); 6) улучшение трофики тканей и др.
 - *Поведение, направленное на лечение повреждений:* 1) защита повреждённых тканей, органов, частей конечностей; 2) зализывание ран животными; 3) социальное поведение человека, направленное на эффективное лечение повреждений и их последствий.

4. ЭТИОЛОГИЯ БОЛИ

Возникновение боли связано с действием на организм различных по природе, но интенсивных по силе физических, химических, биологических и психогенных повреждающих факторов и неблагоприятных для организма внешних и внутренних условий.

К *физическим аллогенным* (т.е. вызывающим боль) факторам относят механические, термические, инфракрасные и другие неблагоприятные космические и погодные воздействия, к *химическим* – пищевые, лекарственные, производственные и бытовые вещества и соединения, к *биологическим* – обычно патогенные микроорганизмы (вирусы, плазмодии, риккетсии, бактерии, грибы, простейшие), паразиты, ядовитые растения, укусы животных, а также *психогенные* личностно-негативные воздействия.

5. КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

Согласно международной клинической классификации (1990), боль различают по биологической значимости, виду раздражителя, локализации раздражаемых рецепторов, локализации болевого ощущения, механизму развития, происхождению, характеру, качеству и количеству интенсивности субъективных ощущений и т.д.

По биологической значимости выделяют физиологическую и патологическую боль.

Физиологическая боль характеризуется адекватной реакцией нервной системы, во-первых, на раздражающие или разрушающие ткани стимулы, во-вторых, на воздействия, являющиеся потенциально опасными, а значит предупреждающие об опасности дальнейших повреждений.

Патологическая боль характеризуется неадекватной реакцией организма на действие аллогенного раздражителя, возникающей при патологии центрального и периферического отделов нервной системы, формирующейся при болевой афферентации в отсутствие части тела или возникающей в ответ на действие психогенных факторов.

По виду раздражителя различают психогенную и физическую боль.

Психогенная боль связана с действием психоэмоциональных и социальных личностно значимых факторов, без видимой связи с повреждениями и патологическими процессами.

Физическая боль обусловлена как повреждениями тканей, вызванными внешними и/или внутренними аллогенными факторами, патологическими процессами и заболеваниями, так и повреждениями периферической и центральной нервной системы.

По виду и локализации раздражаемых рецепторов боль может быть экстероцептивной (поверхностной), проприоцептивной (глубокой) и интероцептивной (висцеральной).

По локализации болевого ощущения в теле выделяют следующие виды боли: головная, лицевая, грудная, плевральная, сердечная, брюшная, печёночная, селезёночная, почечная, желудочная, кишечная, маточная, мочепузырная, поясничная, суставная, глазная, ушная и т.д.

По клиническому течению (по продолжительности) различают молниеносную, острую кратковременную (быстро проходящую), ост-

рую повторяющуюся, хроническую (длительную или постоянную, непрекращающуюся; *хроническая боль – это боль более 3-х месяцев и продолжающаяся сверх нормального срока заживления поврежденных тканей*) прогрессирующую и не прогрессирующую боль.

В зависимости от вида нарушения жизненно важной константы организма боль бывает эпикритической и протопатической.

Эпикритическая боль возникает в результате повреждения целостности покровных барьеров (кожи, слизистых оболочек, суставных сумок), приводящего к выраженному нарушению изоляции и постоянства внутренней среды. Эта боль острая, быстро и хорошо осознается, локализуется, детерминируется и дифференцируется, непродолжительная, к ней быстро развивается адаптация.

Протопатическая боль возникает в результате нарушения окислительных процессов в тканях (главным образом их кислородного обеспечения), не сопровождающегося расстройствами изоляции повреждённых структур от окружающих тканей. Эта боль тупая, ноющая или грубая, относительно медленно и плохо осознается, локализуется, детерминируется и дифференцируется. Эта боль продолжительная, к ней медленно развивается или не развивается адаптация.

По происхождению боли бывают центрального и периферического генеза.

По площади и объёму болевого восприятия боль может быть местной (локализованной) и системной (общей, разлитой).

В зависимости от глубины повреждения тканей различают следующие виды боли:

Поверхностная соматическая – при повреждении кожных покровов и слизистых оболочек;

Глубокая соматическая – при повреждении костей, суставов, скелетных мышц, соединительной ткани;

Глубокая висцеральная – при растяжении, сдавлении, повреждении внутренних органов.

По интенсивности боль бывает слабая, средняя и сильная.

По степени переносимости (интенсивности) боль может быть легко переносимой (если она *слабая*), трудно переносимой (если она *сильная*), непереносимой (если она *нетерпимая*).

По характеру, качеству и субъективным ощущениям боль бывает следующих видов: 1) *приступообразная, пароксизмальная, пульсирующая*; 2) *тупая, колющая, режущая, стреляющая, давящая*,

сжимающая, рвущая, дергающая, сверлящая, жгучая (казуалгия);
3) *проекционная, иррадирующая, перемежающаяся, отражённая, реактивная, гемипалгия, фантомная* и др.

6. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ БОЛИ

Казуалгии (жгучие боли) возникают в результате частичного повреждения нерва, сопровождающегося нарушением его проводимости и одновременным раздражением вегетативных волокон и ганглиев пограничного симпатического ствола, а также структур зрительного бугра.

Гемипалгии – боли, возникающие в половине тела, бывают сильными и труднопереносимыми, обусловлены повреждениями зрительного бугра.

Фантомные (деафферентационные) боли локализируются в отсутствующей части конечности (например, ампутированной кисти или стопы). Возникают в результате формирования очага патологического возбуждения в нервных структурах, обеспечивающих иннервацию удалённой части конечности, возникают вследствие накопления и действия медиатора в культе пересечённого нерва.

Проекционные боли ощущаются в периферическом участке нерва при раздражении его центрального (проксимального) участка.

Иррадирующие боли возникают в области иннервации одной ветви нерва при наличии очага раздражения в зоне иннервации другой ветви этого же нерва.

Отражённые боли возникают в участках кожи, иннервируемых из того же сегмента спинного мозга, что и внутренние органы, где расположен очаг повреждения.

Реактивные боли возникают при давлении на нерв или натяжении нервных корешков спинного мозга, нервных волокон и стволов.

Головные боли возникают очень часто, отличаются очень большим разнообразием по характеру, типу, форме, интенсивности, длительности, тяжести, локализации, с вовлечением как соматических, так и вегетативных реакций. Головные боли возникают под влиянием различных этиотропных и патогенетических факторов. В частности, к ним приводят многообразные расстройства как мозгового, так и системного кровообращения (тонуса сосудов, состава крови, арте-

риального, венозного и ликворного давления, артериальной или венозной гиперемии, ишемии, стаза, тромбообразования и т.д.), нарушения кислородного и субстратного обеспечения мозга, характера и интенсивности метаболических процессов в тканях мозга, а также различные повреждения (механические, барометрические, токсические, инфекционные и др.).

7. БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

В соответствии с международной классификацией болезней, выделено около четырёх десятков различных видов болевых синдромов, лежащих в основе примерно 70 % всех хронических заболеваний. Среди них наиболее часто встречаются головные боли (мигрень, головная боль напряжения и др.), боли, обусловленные заболеваниями внутренних органов, позвоночника, нервных корешков спинного мозга, периферических нервов, артритами, артралгиями, миалгиями, ишемической болезнью сердца и т.д. Также часто возникают разнообразные острые болевые синдромы, обусловленные как травмами (дорожными, бытовыми, производственными), так и острыми воспалительными заболеваниями (кожи, слизистых оболочек, мышц, суставов, нервов, внутренних органов и т.д.). Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире только транспортные травмы получают более 10 млн. человек. В последние годы количество травм различных видов продолжает нарастать.

По патогенезу различают три основных вида болевых синдромов: *соматогенные, нейрогенные, психогенные.*

Соматогенные (ноцицептивные) болевые синдромы возникают в результате активизации ноцицептивных рецепторов в следующих случаях: 1) в момент и после травмы (механической, термической, химической) кожи, слизистых оболочек, мышц, надкостницы; 2) при воспалении тканей (особенно суставов и мышц); 3) при опухолях; 4) при различных повреждениях и заболеваниях внутренних органов.

Они проявляются развитием эпикритической боли. Она может быть постоянной и меняющейся со временем (либо затухающей, либо нарастающей). Боль всегда воспринимается в зоне повреждения или воспаления, однако она может выходить за её пределы. Зоны повышенной болевой чувствительности именуют зонами гипералгезии.

Нейрогенные болевые синдромы возникают в результате значительных повреждений как периферических, так и центральных структур ноцицептивной системы. Боль, возникающую при повреждении структур периферической нервной системы, именуют *периферической (невропатической)*. Боль, возникающую при повреждении структур ЦНС, называют *центральной*.

Основные клинические формы при повреждении периферической и центральной нервной системы – невралгии тройничного и лицевого нервов, фантомные, таламические, каузалгические боли.

Нейрогенные болевые синдромы отличаются значительной вариабельностью, что зависит от характера, степени и локализации повреждения нервной системы. Так, при частичном повреждении ноцицептивных афферентов чаще возникает кратковременная, приступообразная, периодически повторяющаяся сильная боль. При полной денервации органа и тканей чаще возникает постоянная длительная боль.

Психогенные болевые синдромы возникают в результате существенных психоэмоционального напряжения при отсутствии выраженных соматических расстройств. Психогенная боль часто проявляется развитием головных мышечных болей, обусловленных мышечным напряжением и сопровождающихся отрицательными эмоциями, психическим перенапряжением, социальными проблемами, межличностными конфликтами и т.д. Психогенная боль может возникать как при функциональных (истерическом, депрессивном неврозе), так и при органических (шизофрении и других видах психозов) расстройствах ВНД.

8. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Ноцицептивная система (от лат. nocere – повреждать, resipio, resertim – брать, принимать) представляет сложно организованную многоуровневую сенсорную систему, ответственную за восприятие и оценку повреждающего воздействия и формирование специфического субъективно отрицательного ощущения боли.

Оно сопровождается отрицательной эмоциональной реакцией, проявляющейся страхом, тревогой, гневом.

Ноцицептивная система (НЦС), как и различные анализаторы,

представлена рецепторным, проводниковым и центральным звеньями (отделами, аппаратами).

Ноцицептивные нервные структуры составляют материальную основу ноцицепции – процесса восприятия (рецепции), проведения афферентных болевых импульсов (сигналов) и обработки последних в соответствующих центрах коры больших полушарий головного мозга (КБП), в результате чего формируется субъективное болевое ощущение.

8.1. Рецепторный аппарат ноцицептивной системы

Представлен различными по механизму активации болевыми рецепторами: 1) мономодальными (механическими); 2) бимодальными (механическими и термическими); 3) полимодальными (механическими, давления, термическими, химическими и др.).

Мономодальные механические ноцицепторы, представленные главным образом свободными нервными окончаниями, возбуждаются интенсивными механическими раздражителями. Эти рецепторы относятся к высокопороговым, они в 10-1000 раз менее чувствительны, чем тактильные рецепторы.

Механорецепторы реагируют на сжатие, сдавление, растяжение, укол и другие механические повреждения тканей. Эти ноцицепторы связаны с А-дельта (А-Δ) нервными волокнами кожи (дермы и подкожной клетчатки), мышц, сухожилий, суставов и С-волокнами эпидермиса и слизистых оболочек.

Бимодальные механические и термические ноцицепторы. Первые (их большинство) возбуждаются в ответ на действие механических раздражителей в виде укола, повреждения, сдавления тканей. Вторые (их меньшее количество) – температурными факторами, которые либо превышают +40 °С, либо меньше +10 °С. Под влиянием механо- и теп-лораздражителей возбуждаются соответствующие рецепторы, связанные с А-Δ-волокнами. В то же время часть механических и холодových рецепторов активизируют ноцицепторы, связанные с С-волокнами.

Полимодальные ноцицепторы возбуждаются разнообразными по природе (механическими, термическими, химическими и др.) раздражителями, связанными преимущественно с немиелинизированными С-волокнами и, частично, с миелинизированными А-Δ-

нервными волокнами. Эти ноцицепторы представлены во всех (особенно глубоких) слоях кожи, в мышцах, суставах, связках, внутренних органах (сердце, желудке, кишках, печени, селезёнке и др.), спинном и головном мозге.

Передача болевых импульсов, реализуемая от ноцицепторов через А-Δ-волокна, формирует эпикритическую боль, а реализуемая через С-волокна формирует протопатическую боль.

Хемоноцицепторы возбуждаются (деполяризуются) под влиянием увеличенного количества различных химических веществ – аллогенов, имеющих разное происхождение: 1) *тканевые* (тучные клетки, тромбоциты, нейтрофилы, макрофаги, эндотелиоциты и др.) – гистамин, серотонин, некоторые простагландины, лейкотриены, интерлейкин-1, АТФ, эндотелины, ФНОα, оксид азота, ионы натрия, калия, кальция, водорода и др.; 2) *нейронные* – выделяемые нервными окончаниями (нейрокинин А, глутамат, аспартат, субстанция Р, соматостатин и др.); 3) *плазменные* – плазмакинины, брадикинин, каллидин, контактный фактор Хагемана (XII фактор свёртывания крови) и др.

Одни хемоноцицепторы (их большинство) реагируют только на химические раздражители, другие – на химические и термические, третьи – на химические, термические и механические стимулы.

Показано, что механо-, терморцепторы и рецепторы давления в коже и слизистых оболочках распределены неравномерно. В частности, у здорового человека болевых точек в 9 раз больше, чем точек давления. Последних больше, чем холодových и тепловых точек. Холодовых в 9 раз больше, чем тепловых точек.

Чувствительность различных ноцицепторов к болевым стимулам может существенно меняться. В частности, порог возбуждения ноцицепторов понижается при увеличении в биологических средах содержания гистамина, серотонина, кининов (как плазмакининов, так и нейрокининов), простагландинов, субстанции Р, соматостатина и других ФАВ, ионов Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , H^+ и снижения количества норадреналина, ацетилхолина, Mg^{2+} и др.

8.2. Проводниковый аппарат ноцицептивной системы

Представлен различными афферентными нервными путями, передающими импульсы с участием разных релейных станций спинного и головного мозга.

На уровне спинного мозга первая релейная станция переключения возбуждения представлена синапсами нейронов задних рогов всех сегментов и латерального шейного узла.

На уровне головного мозга – синапсами нейронов дорсального шейного узла, клиновидных и гигантоклеточных ядер продолговатого мозга, верхних бугров крыши и центрального серого околотоводного вещества среднего мозга, ретикулярной формации ствола мозга, структур лимбической системы, ядер гипоталамуса и ядер (латерального и медиального) таламуса.

В ответ на действие разных болевых раздражителей терминали аксона первого чувствительного нейрона, тело которого локализовано в спинномозговом узле, на уровне задних рогов спинного мозга выделяют различные альгогенные вещества. В частности, в ответ на действие температурного фактора выделяется преимущественно соматостатин, механического раздражителя – преимущественно тахикинины (субстанция Р, нейрокинин и др.). К медиаторам боли относят также холецистокинин, ВИП и др.

В задних рогах спинного мозга расположены разные группы нейронов, реагирующих, во-первых, на болевую афферентацию, во-вторых, на сенсорную афферентацию, в-третьих – и на болевую, и на сенсорную афферентацию.

С одной стороны, на уровне задних рогов сегментов спинного мозга может происходить формирование первого компонента системной болевой реакции организма, сопровождающееся возбуждением мотонейронов передних рогов и развитием произвольной защитной реакции (устранением организма от действия повреждающего фактора). С другой стороны, от первой релейной станции сегментов задних рогов спинного мозга начинаются как специфические, так и неспецифические сенсорные пути, направляющиеся в головной мозг.

Передача, как болевой, так и неболевой афферентной импульсации, осуществляется с участием различных нервных трактов: спиноталамических, лемнисковых, спиноретикулярных, спиномезэнцефальных, спиноцервикальных, проприоспинальных и проприоретикулярных.

Одни афферентные пути идут до таламуса без перерыва (латеральный спиноталамический тракт), другие – с одним переключением (лемнисковый, спиноцервикальный), третьи – со многими переключе-

чениями (спиномезэнцефальный, спинокортикальный), четвёртые – с мультисинаптическими связями (проприоспинальные и проприоретикулярные).

Большинство афферентных импульсов переходит на контрлатеральную (противоположную) сторону на следующих уровнях: 1) спинного мозга (спиноталамический латеральный и вентральный, спинокортикальный), 2) продолговатого мозга (лемнисковый, спиноталамический), 3) среднего мозга и ствола мозга (проприоспинальный и проприоретикулярный).

8.3. Центральный аппарат системы боли

Представлен различными отделами коры больших полушарий переднего мозга, особенно первой соматосенсорной зоной (постцентральной извилиной теменной доли), а также второй соматосенсорной зоной (области сильвиевой борозды височной коры, коры островка мозга, префронтального отдела больших полушарий, передней части поясной извилины и фронтальной корой) и даже сенсорной зоной затылочной коры (ее задней части).

Именно в этих корковых структурах с участием различных центральных механизмов формируется специфическое ощущение боли. Кортикальные центры боли тесно связаны обратными афферентными связями с таламусом, гипоталамусом, ретикулярной формацией, лимбическими, вегетативными, эндокринными и двигательными (экстрапирамидными и пирамидными) центрами, а через них – со спинным мозгом и далее (через афферентные соматические и вегетативные нервные волокна) с исполнительными органами и тканями организма.

Основные реакции организма на боль реализуются в виде отрицательных эмоций, осознанных мотиваций устранения болевых ощущений и осознанного поведения, направленного на более быстрое и эффективное не только избавление организма от повреждающего фактора, но и лечение повреждённых структур организма. Реакции организма на боль реализуются также в виде активизации механизмов памяти, направленных как на избегание болезнетворных факторов в будущем, так и на закрепление опыта по лечению ран.

9. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Интенсивность и характер специфического болевого ощущения зависит не только от активизации ноцицептивной системы (НЦС), но и от степени и характера функционирования антиноцицептивной системы (АНЦС).

Деятельность сложно организованной НЦС контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов, именуемой АНЦС.

В процессе эволюции шло совершенствование как НЦС, так и АНЦС. В физиологических условиях обе эти системы функционируют содружественно. Активизация НЦС под влиянием многообразных ноцицептивных раздражителей всегда стимулирует АНЦС, что ограничивает болевую афферентацию, болевое ощущение и многочисленные поведенческие, вегетативные и метаболические реакции организма, а значит – способствует более быстрому и эффективному восстановлению нарушенных структур и функций.

АНЦС, как и НЦС – гетерогенные нервные образования болевой чувствительности (как сегментарные в спинном мозге, так и надсегментарные в головном мозге: различных структурах ствола мозга, особенно в промежуточном мозге и коре больших полушарий).

Антиноцицептивные структуры и механизмы расположены на всех переключательных станциях НЦС.

Электростимуляция структур АНЦС (особенно ядер шва ствола мозга, центрального, серого, околосинаптического вещества – ЦСОВ, ядер покрышки среднего мозга и др.) вызывает обезболивание и у человека, и у животных.

Между структурами АНЦС существуют тесные анатомические связи, объединяющие отдельные образования головного мозга в единую сеть и обеспечивающие избирательные включения нейрохимических механизмов торможения боли.

Функционирование АНЦС определяется опиоидными и неопиоидными механизмами, ответственными за ограничение как болевой афферентации, так и болевого ощущения в ответ на действие самых различных по природе интенсивных экзогенных раздражителей.

Опиоидная система регуляции боли включает опиатные рецепторы и опиоидные пептиды.

Опиатные рецепторы представлены мю-рецепторами (μ-рецепторами), сигма-рецепторами (σ-рецепторами) и каппа-рецепторами (κ-рецепторами).

Эти рецепторы присутствуют во всех структурах НЦС, главным образом, в основных релейных станциях афферентации ноцицептивной импульсации (желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, гигантоклеточном ядре продолговатого мозга, центральном сером околотоводопроводном веществе и покрышке среднего мозга, синем пятне, чёрной субстанции, красном ядре, ядрах ретикулярной формации, гипоталамуса, таламуса, лимбических структур, а также в корковых центрах боли). В одних образованиях ЦНС (фронтальной коре, лимбических структурах) опиатных рецепторов во много раз больше, чем в других (теменной, височной и затылочной долях).

Опиоидные пептиды представлены, главным образом, β-эндорфинами, эندоморфинами, мет- и лейэнкефалинами.

Эндорфины (α, β, γ) выполняют роль медиаторов АНЦС, и имеют в ЦНС более узкую локализацию их синтеза и действия. В гипоталамусе, гипофизе, перегородке мозга, среднем мозге, таламусе эндорфинов значительно больше, чем энкефалинов.

Энкефалины играют роль и медиаторов, и модуляторов. Они имеют более обширную локализацию их синтеза и действия в ЦНС. Причём, энкефалины оказывают общее угнетающее действие на активность различных нейронов ЦНС, снижая их реакции на любой сенсорный раздражитель. В отличие от эндорфинов, энкефалины оказывают более слабое угнетающее действие на ЦНС.

Эндорфины, как и экзогенный морфин, оказывают угнетающее влияние на ноцицептивные синаптические входы, а также активируют большинство нейронов АНЦС. Таким образом, эндорфины снижают болевую чувствительность и болевое ощущение не только за счёт угнетения структур НЦС, но и за счёт активизации структур АНЦС.

Эндогенная опиоидная система с участием эндорфинов, энкефалинов и опиатных рецепторов – надёжный регулятор и контролёр интенсивности ноцицептивного возбуждения. С увеличением интенсивности ноцицептивной импульсации опиоидная система активизируется в большей степени. Ненарушенная опиоидная система всегда находится в активном состоянии и способна ограничивать степень возбуждения различных сенсорных, в том числе и болевых структур.

Отмечено, что содержание опиоидных пептидов в биологических средах организма, особенно в структурах АНЦС, как и активность опиатных рецепторов в различных образованиях этой системы подвержены суточным колебаниям. Этим, вероятно, и можно объяснить суточные ритмы болевой чувствительности.

Показано также, что опиатные рецепторы образуют обратимую связь с наркотическими анальгетиками. Последние могут быть вытеснены их антагонистами, итогом чего становится восстановление болевой чувствительности. Так, налоксон блокирует, главным образом, μ -опиатные рецепторы, в меньшей степени (в 10 раз) – σ -опиатные рецепторы, и в наименьшей степени (в 30 раз) – κ -опиатные рецепторы. Наряду с антагонистами опиоидных пептидов найдены также их агонисты.

Механизм обезболивающего действия опиоидных пептидов заключается в том, что после взаимодействия эндорфинов и энкефалинов с опиатными рецепторами не проявляется аллогенное действие субстанции P и других аллогенов.

Механизм действия налоксона, имеющего меньший, чем опиоидные пептиды, размер молекулы, заключается в более быстрой и более сильной связи с опиатными рецепторами, в результате чего опиоиды не могут с ними взаимодействовать, а значит оказывать обезболивающее действие.

Неопиоидная система регуляции боли включает следующие гуморальные механизмы, реализующие своё действие через следующие вещества:

- *нейротензин* гипоталамуса, ядер шва ствола мозга, центрального серого окловодопроводного вещества (ЦСОВ) и других структур ЦНС; причём, обезболивающий эффект нейротензина оказался во много (100-1000 раз) более сильным, чем у энкефалинов; этот эффект, в отличие от опиоидных пептидов, не купируется налоксоном;
- *окситоцин* (синтезируемый главным образом крупноклеточными ядрами переднего гипоталамуса);
- *ангиотензин-II* (образующийся из ангиотензина-I);
- *серотонин* (с участием серотониновых рецепторов);
- *норадреналин* (с участием центральных α -адренорецепторов);
- *ацетилхолин* (с участием центральных M- и N-холинорецепторов);

- *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) (с участием ГАМК-рецепторов);
- *глицин* (с участием глициновых рецепторов).

Серотонинергические механизмы снижения боли представлены преимущественно в ядрах шва ствола мозга, ЦСОВ, медиальном гипоталамусе, таламусе и других структурах ЦНС. Различные медиаторы (норадреналин, дофамин) и ФАВ, активизирующие синтез, выделение и действие серотонина, стимулируют опиатную анальгезию на уровне I, II, IV, V и X пластин задних рогов спинного мозга, ядра шва и парагигантоклеточного ядра ствола мозга.

Норадренергические механизмы угнетения боли представлены структурами сегментов спинного мозга (задние рога) и ствола головного мозга (нейроны голубого пятна, ЦСОВ). Эффект норадреналина реализуется через возбуждение α -адренорецепторов. Это приводит к угнетению болевой импульсации и активизации опиатных механизмов.

Холинергические механизмы ослабления боли представлены различными структурами ЦНС, особенно среднего мозга и ЦСОВ. Активация центральных Н- и М-холинорецепторов ослабляет боль, усиливает морфиновую анестезию, стимулирует высвобождение опиоидных пептидов.

ГАМК- и глицинергические механизмы обезболивания представлены многими структурами ЦНС (головного и спинного мозга). Показано, что в ответ на боль последними усиливается выделение и действие медиаторов торможения ГАМК и глицина, которые, возбуждая ГАМК и глициновые рецепторы, ослабляют болевое ощущение, а также поведенческие и эмоциональные реакции на болевое воздействие.

Каннабиоидные механизмы обезболивания реализуются через активацию пресинаптических СВ₁-рецепторов, в силу чего усиливается гиперполяризация пресинаптических мембран и ухудшается проведение возбуждения. Скопления этих рецепторов обнаружены в ЦСОВ, задних рогах спинного мозга и спинномозговых ганглиях.

9.1. Роль коры больших полушарий головного мозга в регуляции боли

Кора больших полушарий головного мозга играет основную роль

в осознании, формировании и изменении интенсивности и характера болевого ощущения, а значит – и многочисленных реакций организма в ответ на него.

Это подтверждено многочисленными фактами медицинской и немедицинской литературы, свидетельствующими о снижении боли при внушении, самовнушении, гипнозе, предварительном предупреждении о возможном возникновении и действии болевых раздражителей. Известны случаи относительно легко переносимых оперативных вмешательств даже без использования наркотических средств. Вызывают большой интерес публичные демонстрации возможности испытуемых людей (особенно йогов) свободно ходить по разбитому стеклу, горящим и горячим предметам и т.д.

Такая способность КБП реализуется через активизацию эндогенной АНЦС и снижение активности НЦС.

9.2. Роль эмоций в регуляции боли

Многочисленными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями показано, что активация (раздражение) позитивных эмоциогенных структур головного мозга снижает, а отрицательных эмоциогенных образований ЦНС – повышает болевую чувствительность, болевую афферентацию, болевое ощущение и реакции организма на них.

Раздражение положительных эмоциогенных образований ЦНС – зон удовольствия и наслаждения (области перегородки мозга, латерального гипоталамуса, поясной извилины и др.) сопровождается снижением болевой чувствительности вплоть до аналгезии. Это влияние реализуется через активизацию как опиоидного и серотонинергического механизмов (без сопутствующего мотивационного возбуждения), так и адренергического механизма (сопровождающегося мотивационным возбуждением). Включение (стимуляция) этих механизмов деятельности АНЦС позволяет организму не реагировать на ноцицептивные раздражители ради удовлетворения более важной (лично значимой) для него не только биологической, но и социальной потребности.

При раздражении отрицательных эмоциогенных структур ЦНС, обычно сопровождающемся не только развитием таких негативных эмоциональных состояний, как страх, печаль, уныние, но и спасением

организма путём ухода от источника страха, нападения, повреждения, боль усиливается. В то же время при гнев, ярости и спасении организма путём формирования агрессии и ответного нападения на организм, ставший источником повреждения, боль ослабляется вплоть до исчезновения. При этих эмоциональных состояниях (астеническом и стеническом) активизируются адренергические структуры АНЦС, но в первом случае – в результате более значительного образования адреналина, а во втором – норадреналина.

10. ОСНОВНЫЕ ПУТИ, МЕТОДЫ И СРЕДСТВА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Выделяют следующие *основные пути обезболевания*: 1) снижение активности ноцицептивной системы; 2) повышение активности антиноцицептивной системы; 3) сочетание снижения ноцицептивной и повышения активности антиноцицептивной систем.

Этого достигают отдельным или сочетанным использованием этиотропной, патогенетической, саногенетической и симптоматической терапии боли.

В современной медицинской практике для этого используют следующие методы, способы и средства обезболевания (уменьшение или ликвидация болевого ощущения и ослабление многообразных реакций организма на него): *фармакологические; психологические; физические; хирургические; нейрохирургические.*

10.1. Фармакологические методы обезболевания

Фармакологические методы обезболевания предполагают использование фармакологических препаратов, способных уменьшить или предотвратить активизацию различных звеньев (уровней) ноцицептивной системы и усилить активность различных звеньев (уровней) антиноцицептивной системы: рецепторного, проводникового (афферентные нервные волокна, нейроны спинного мозга, продолговатого мозга и других структур, в том числе, ретикулярной формации ствола мозга, гипоталамуса, лимбических структур и таламуса), центрального (различных отделов коры больших полушарий – постцентральной извилины теменной доли, области силвиевой борозды, фронтальной коры и другие).

Для этого используют средства общего, местного и сочетанного (комбинированного) обезболивания.

10.1.1. Общее обезболивание

Достигается путём использования средств: 1) для *ингаляционного наркоза* (эфир диэтиловый, закись азота); 2) *неингаляционного наркоза* (кетамин, натрия оксибутират, тиопентал натрия и др.); 3) *наркотических анальгетиков* (промедол, просидол, тримазол, фентанил, тримеперидин, налорфин и др.); 4) *ненаркотических анальгетиков* (анальгин, парацетамол, диклофенак, фенилбутазон, индометацин, ацетилсалициловая кислота и др.).

Средства для ингаляционного наркоза исключают сознание, угнетают все виды сенсорной, в том числе болевой афферентации в КБП с сохранением регуляторной активности жизненно важных центров, систем и органов.

Средства для неингаляционного наркоза обеспечивают развитие наркотического сна и активизацию опиоидной и неопиоидной АНЦС.

Анальгетики (наркотические и ненаркотические) обладают способностью снижать болевую чувствительность и афферентацию, не выключая сознания и не угнетая другие виды сенсорной чувствительности.

- *Наркотические анальгетики* снижают болевую афферентацию и усиливают активность опиоидной системы, особенно её нисходящие влияния на стволовые и спинномозговые ноцицептивные структуры. Обезболивающий эффект наркотических анальгетиков усиливается при дополнительном использовании барбитуратов, кодеина, бензодиазепинов, антидепрессантов, антигистаминных средств.
- *Ненаркотические анальгетики* оказывают анальгетический эффект благодаря их способности снижать болевую афферентацию на уровне ствола мозга или угнетать синтез простагландинов, а значит тормозить активность кининовой системы и аллогенный эффект кининов, либо подавлять активность воспалительного процесса, а значит уменьшать образование и действие аллогенных веществ (субстанции P и др.).

10.1.2. Местная анестезия

Способна уменьшать или устранять боль путём влияния на формирование и проведение болевых афферентных импульсов до ЦНС. При этом, сознание и психическая деятельность больного полностью сохранены.

Различают следующие виды местной анестезии: *поверхностную* (терминальную), *инфильтрационную*, *проводниковую* и *спинномозговую*.

К основным местным анестетикам относят прокаин, бензокаин, лидокаин, тримекаин. Механизм анестезирующего их действия разнообразен: угнетение ионной проницаемости нейронных мембран и формирования в них потенциала действия, торможение процесса аксонального транспорта и действия таких аллогенных веществ, как гистамин и серотонин и др. Эффект местных анестетиков возрастает при одновременном использовании психотропных средств безодиазепинового ряда, антидепрессантов, антигистаминовых и противосудорожных средств.

В механизме действия местных анестетиков большое значение имеют разнообразные изменения морфофункционального состояния мембран нейронов, особенно аксонов и синапсов (как пре-, так и постсинаптических структур). В частности, под влиянием разных анестетиков происходят изменения фосфолипидного двойного слоя, функциональных белков, липопротеиновых комплексов, внутриклеточной воды, упорядоченности гидрокарбонатных цепочек, увеличение площади и уменьшение вязкости и толщины мембран. Кроме того, анестетики изменяют пассивный и (особенно) активный транспорт основных ионов, а значит – трансмембранный потенциал. Всё это сопровождается снижением формирования в нейроне и распространения по нему потенциала действия, торможения выделения возбуждающего медиатора (глутамата и др.), а значит и формирования возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), либо увеличением выделения тормозного медиатора (ГАМК, глицина и др.), а значит и формированием тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП).

Под влиянием различных анестетиков изменяется функциональное состояние не только периферических, но и центральных нейронов и нейроглиальных клеток. В частности, нарушается проницаемость

их мембран для ионов, ФАВ и питательных веществ. В итоге развивается снижение функциональной и метаболической активности тех или иных чувствительных и двигательных соматических и вегетативных нервных образований, эндокринных, иммунных и других регуляторных и исполнительных структур организма.

10.2. Психологические методы обезболивания

Основаны на внушении, самовнушении, медитации, гипнозе и др. Они позволяют устранять или резко уменьшать у пациента состояние страха, беспокойности, напряжения различных групп мышц (особенно шеи, туловища и конечностей) и увеличивать расслабленность организма, а значит снижать болевую афферентацию и болевую чувствительность.

Кроме того, эти методы способны активизировать и опиоидную систему (проявлением чего становится увеличение образования и действия как эндорфинов, так и энкефалинов).

10.3. Физические методы обезболивания

Основаны на принципе модуляции, главным образом на модуляции болевой и другой сенсорной афферентации. Они включают: 1) акупунктуру металлическими тонкими иглами, электроакупунктуру, чрескожную электростимуляцию; 2) электронаркоз, вызываемый импульсными токами; 3) разнообразные физиотерапевтические воздействия (ультразвук, электрофорез, диадинамические токи, прогревания белой, синей лампой или ультразвуковыми лучами); 4) наклеивание на кожу горчичников и компрессов; 5) акупрессуру (надавливание пальцем на определённые места тела); 6) массаж и самомассаж (в виде поглаживания, растирания, вибрации, постукивания); 7) выполнение различных комплексов физических упражнений и др.

В механизме действия приведённых выше методов и способов обезболивания лежит, с одной стороны, ослабление активности НЦС, с другой – активизация АНЦС. Это проявляется усилением образования эндорфинов, энкефалинов, норадреналина, серотонина, ГАМК и других аллогенных веществ.

10.4. Хирургические методы обезболивания

Направлены, главным образом, на устранение или снижение боли с использованием следующих мероприятий: 1) вскрытие гнойника; 2) иммобилизация костей при их переломах; 3) вправление вывихов; 4) выравнивание (вправление) позвонков; 5) удаление жёлчных или почечных камней, опухолей (особенно невриноом); 6) ослабление сдавливания спинномозговых нервных корешков; 7) иссечение соединительнотканых рубцов, патологически изменённых симпатических ганглиев и др.

Все эти воздействия призваны снизить болевую афферентацию и уменьшить болевые ощущения и многочисленные негативные реакции на них.

10.5. Нейрохирургические методы обезболивания

Несмотря на то, что используется достаточно редко, он призван хирургическим путём прекратить передачу болевой афферентации в структурах НЦС на различных её этажах, а также активизировать структуры АНЦС, особенно, нисходящие анальгетические влияния путём электрораздражения ядер шва ствола мозга и центрального серого околотоводопроводного вещества. При длительных нетерпимых, в том числе, фантомных, болях разрушают ядра таламуса, проводят химический невролиз, приводящий к коагуляции нервного волокна – источника болевой афферентации и т.д.

10.6. Другие методы обезболивания

Включают улучшение качества жизни путем формирования дружной семьи, контакта с домашними животными, улучшения сна, прекращения курения и других негативных влечений, коррекции массы тела, повышения физической активности, закаливания организма, улучшения качества пищи и др.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятию «боль».
2. Каково биологическое значение боли?
3. Какие возникают защитно-приспособительные и патологические

реакции организма в ответ на боль?

4. Какова этиология боли?

5. Дайте классификацию боли.

6. Назовите и охарактеризуйте основные виды боли.

7. Назовите и охарактеризуйте основные болевые синдромы.

8. Какие существуют основные теории возникновения боли?

9. Дайте определение понятию «ноцицептивная система» и охарактеризуйте ее рецепторный, проводниковый и центральный аппарат.

10. Дайте определение понятию «антиноцицептивная система».

11. Чем представлены опиоидные механизмы антиноцицептивной системы регуляции боли?

12. Чем представлены неопиоидные механизмы антиноцицептивной системы регуляции боли?

13. Какова роль больших полушарий головного мозга в регуляции боли?

14. Какова роль эмоций в регуляции боли?

15. Назовите и охарактеризуйте основные пути, методы и средства обезболивания.

ЛЕКЦИЯ 33

СТРЕСС И ЕГО РОЛЬ В АДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА

ВВЕДЕНИЕ

Стресс занимает важное место в формировании адаптации и дезадаптации организма, как сохранения и улучшения его здоровья, так и развития патологии, нередко приводящей даже к смертельному исходу.

Адаптация – способность организма приспосабливаться к изменяющимся условиям существования (изменениям как внешней, так и внутренней среды) посредством активизации многообразных реакций и механизмов, реализующихся на различных уровнях организации организма и сопровождающихся адекватными изменениями метаболических, структурных и физиологических процессов, приводящих к повышению жизнедеятельности и продолжительности жизни.

В основе адаптации лежит снижение чувствительности реагирующих структур организма (периферических и центральных рецепторов) к действию повторяющихся различных адекватных раздражителей (световых, цветовых, звуковых, обонятельных, вкусовых, температурных, осязательных, проприоцептивных, равновесия и др.).

Дезадаптация – утрата организмом способности приспосабливаться к изменяющимся условиям существования, являющаяся следствием физических, психических и социальных расстройств человека, приводящих к снижению его жизнедеятельности и продолжительности жизни.

В основе дезадаптации лежит нарушение адекватного реагирования, как на однократные, так и на многократные физиологические и патогенные воздействия. Дезадаптация обычно сопровождается сохранением и даже повышением чувствительности реагирующих структур к действию повторяющихся тех или иных раздражителей.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ АДАПТАЦИЙ

Виды адаптивных реакций:

- По происхождению – биологические и социальные;

- *По адекватности* – адекватные (физиологические) и неадекватные (патологические);
- *По условиям жизни* – бытовые и производственные;
- *По скорости возникновения и длительности действия* – срочные, долговременные и постоянные: 1) к *срочным* относят сердечные, сосудистые, дыхательные, поведенческие и другие адаптивные реакции; 2) к *долговременным* – геосоциальные биоритмы и др.; 3) к *постоянным* – геофизические биоритмы и др.

Виды адаптивных механизмов:

- *По затрачиваемой энергии* – активные и пассивные;
- *По роли наследственности* – наследственные и приобретённые;
- *По виду раздражителя* – специфические и неспецифические;
- *По скорости возникновения и длительности действия* – срочные, долговременные и постоянные.

Активные механизмы реализуются с затратой, а *пассивные* – без затраты энергии (АТФ, АДФ, КРФ, ГТФ, ГДФ).

К *наследственным (генотипическим) адаптивным механизмам* относят: инстинкты, безусловные рефлексy, видовой иммунитет, неспецифический иммунитет к инфекционным и неинфекционным факторам с участием лизоцима, интерферона, факторы комплемента, фагоцитоза и др. В основе генотипической адаптации лежит возникающее в ходе эволюции изменение различных структур генома, обеспечивающее лучшее приспособление организма к изменяющимся условиям существования.

К *приобретённым (фенотипическим) адаптивным механизмам* относят: условные рефлексy, навыки, активный иммунитет (естественный – постинфекционный, искусственный – поствакцинальный) и др. В основе фенотипической адаптации лежат возникающие в процессе онтогенеза изменения жизнедеятельности (повышение выживаемости) организма под влиянием постоянно изменяющихся условий внешней среды либо вследствие ускоренного развития соответствующих морфологических структур, либо в результате активизации механизмов приобретения соответствующих навыков.

В основе *специфической адаптации* лежит увеличение резистентности к повторно действующему одному и тому же раздражителю.

В основе неспецифической (перекрёстной) адаптации лежит увеличение резистентности как к постоянно действующему раздражителю, так и к другим раздражителям (физическая нагрузка, недостаток O₂, тепло, токсины и др.).

К срочным механизмам адаптации относят: инстинкты, нервные, эндокринные, гуморальные, иммунные и миогенные механизмы.

К долговременным – специфические и неспецифические механизмы, приобретённые в процессе активного иммунитета.

К постоянно действующим – видовой иммунитет, обеспечивающий неспецифический иммунитет к действию как инфекционных, так и неинфекционных факторов.

Основными путями адаптации организма по отношению к раздражителям являются: 1) бегство или устранение от действия раздражителя; 2) активное противодействие организма раздражителю (защита от него, ослабление действия или разрушение его, ликвидация неблагоприятных последствий его действия).

Различают следующие основные *стадии адаптации:*

- *По Ф.З. Меерсону:* срочная, переходная, долговременная;
- *По Г. Селье:* тревоги, резистентности, истощения.

2. СТРЕССОРЫ И СТРЕСС. ПОНЯТИЯ. ВИДЫ

Естественная реакция организма на действие различных естественных и искусственных патогенных для него стрессорных факторов (стрессоров) – стресс.

Автор учения о стрессе *Г. Селье* писал: «Стресс есть жизнь, и жизнь есть стресс. Вне стресса жизнь практически невозможна». В то же время неперемное условие свободной и независимой жизни, по *Клоду Бернару*, – постоянство внутренней среды, а по *В. Кеннону* – способность организма поддерживать это постоянство (гомеостазис, гомеостаз, гомеокинез, то есть динамическое постоянство).

С учётом такого взгляда на жизнь, *стресс – состояние временно нарушенного гомеостаза, а стрессоры – различные факторы, способные вызывать нарушение гомеостаза организма.*

Под стрессорами понимают любые новые, достаточно информативные (особенно личностно значимые) и различные по интенсивности, длительности и природе (качеству) раздражители, способные вызвать нарушения гомеостаза организма разной степени вы-

раженности.

Стрессоры могут быть *внешними (экзогенными) и внутренними (эндогенными)*, т.е., формирующимися в самом организме). По природе стрессогенные раздражители бывают самыми различными: физическими, химическими, биологическими, информационными, психогенными и эмоциогенными.

К физическим, химическим и биологическим стрессорам (1 группа) относят механические, химические и инфекционные воздействия, недостаток или избыток пищи, воды, кислорода, углекислого газа, катионов, анионов, солей, ФАВ и других веществ, вызывающие повреждения клеточно-тканевых структур и нарушения гомеостаза различных уровней организации организма. Их главная характеристика – абсолютность (интенсивность) воздействия. Таким образом, стрессогенность этих факторов определяется количественной характеристикой и степенью нарушения гомеостаза организма.

Социальные (информационные, психогенные и эмоциогенные) стрессоры (2 группа) характеризуются как абсолютностью (количественностью), так и относительностью (качественностью) воздействий в виде неблагоприятных для организма, особенно конфликтных (на работе, в быту, в семье и т.д.) ситуаций. Причём, современная жизнь не только увеличивает эту группу стрессорных воздействий на человека, но и часто не представляет возможностей избежать действия этих стрессоров на организм, заставляя его приспособляться к ним.

Следует отметить, что граница между этими двумя группами стрессорных воздействий достаточно условна, ибо все интенсивные биологические мотивации человека социально опосредованы и всегда протекают с активизацией эмоционального компонента.

Возникающие в организме в ответ на действие разнообразных стрессоров те или иные стресс-реакции обычно являются преимущественно адаптивными (полезными) для организма реакциями, так как способны восстанавливать нарушенный гомеостаз и обеспечивать его нормальную жизнедеятельность.

При первичном действии стрессора возникает срочная (аварийная) адаптация, что позволяет организму жить в условиях действия этого стрессора. В этом заключается положительное значение стресс-реакции, хотя она энергетически расточительна и не может в течение длительного времени обеспечить эффективное и устойчивое приспособление организма к действию стрессора.

При повторных неоднократных воздействиях на организм как одних и тех же, так и различных стрессорных факторов умеренной интенсивности развивается устойчивая долговременная адаптация. У организма возникает повышение резистентности к действию как данного, так и других стрессорных факторов.

При чрезмерно сильных или длительных стрессорных воздействиях адаптация становится неэффективной. В организме формируются и усиливаются повреждения, способные привести к его заболеванию и даже гибели.

По Селье, стресс рассматривается как синдром, вызываемый разными повреждающими факторами (1936), либо как общая неспецифическая нейрогормональная реакция организма на любое предъявляемое ему требование (1960), либо как состояние, проявляющееся специфическим синдромом, включающим все неспецифически вызванные изменения в биологической системе (1972).

В ответ на слабые и умеренные стрессорные факторы по Селье, развивается *эустресс* – стресс без явлений повреждения или стресс с незначительными нарушениями организма.

По мнению Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной и М.А. Уколовой (1977), на слабые, повторяющиеся и возрастающие по силе воздействия развиваются реакции тренировки, а на средние по силе раздражители – реакции активации. Эти научные исследования учёных ростовского университета признаны в виде открытия. Именно эустрессы имеют наиболее важное для нормальной жизни организма значение. В этой связи можно даже вывести такую зависимость: *отсутствие стресса → отсутствие адаптации → отсутствие резервов → нарушение жизнедеятельности → смерть.*

В процессе онтогенеза (начиная с внутриутробного периода) организм постоянно подвергается действию разнообразных стрессорных факторов. В ответ на слабые и средние по силе, продолжительности и характеру стрессорные воздействия в организме формируются те или иные реакции тренировки и активации (или *эустресс*).

На действие интенсивных (сильных или чрезмерных), безысходных, неопределённых и (особенно) лично значимых раздражителей в организме развивается *дистресс* – резко выраженная адаптивная реакция, быстро переходящая в неспособность организма приспособиться из-за снижения адаптивных резервов и подавления механизмов антистрессорной защиты. Дистресс всегда сопровождается

значительными явлениями «полома», повреждения, деструкции, катаболизма, дистрофии, язвообразования, иммунодефицита и других расстройств, приводящих к развитию разнообразных патологических процессов, состояний, заболеваний и даже гибели организма.

Таким образом, стресс может развиваться в ответ на действие, как повреждающих факторов, так и многих других стимулов, не сопровождающихся повреждением (например, физические или умственные нагрузки, температурные воздействия, влажность, сухость, ветреная погода и др.). При этом можно утверждать, что стрессорное состояние организма определяется не только интенсивностью действия этиологических факторов и условий, но и отношением к ним индивидуума, его качеств личности, воспитания и умения выходить из разнообразных конфликтных ситуаций.

Стресс-реакция может быть кратковременной (острый стресс) и длительной (хронический стресс), системной или общей (системный стресс), и локальной, т.е. местной (местный стресс).

Острый системный стресс характеризуется развитием общего адаптационного синдрома (ОАС), включающего преимущественно адаптивные неспецифические сдвиги во всём организме.

Местный стресс проявляется возникновением преимущественно адаптивных неспецифических изменений в ограниченной части тела.

Как местный, так и общий стресс имеют преимущественно защитно-приспособительное значение, так как они способны повышать устойчивость организма к действию разнообразных стрессоров.

Системный стресс (системная стресс-реакция) сопровождается развитием комплекса поведенческих, метаболических и физиологических повреждений в организме.

- *Изменения в поведении* в ответ на действие стрессоров характеризуются развитием ориентировочных реакций, боевой готовности (к нападению) или готовности к убеганию. Они включают возбуждение многих сенсорных систем, обострённое внимание, повышенную настороженность, активизацию мыслительной деятельности, усиление познавательной способности, активизацию регуляторных и исполнительных систем, кроме пищевой и сексуальной (думать и делать всё так, чтобы сохранить, прежде всего, собственную жизнь, а после этого, только при наличии возможности, продолжить свой род и вид).

- *Физиологические изменения* при стрессе включают мобилизацию функций органов и систем, ответственных за адаптацию, резистентность, сохранение жизни, за получение большего количества кислорода, питательных и регуляторных веществ.

В целом, стресс обладает положительным адаптивным эффектом, позволяющим организму встретить неблагоприятное воздействие в состоянии готовности и мобилизации в целях эффективной борьбы с ним. Стресс, как неспецифическая защитно-приспособительная реакция, обычно улучшает выживание и способствует преодолению отрицательных воздействий. Стресс-реакция повышает резистентность организма и тренирует его защитные механизмы.

Г. Селье писал: «Стресс – это аромат и вкус жизни, и избежать его может лишь тот, кто ничего не делает».

Однако, стресс может нередко приводить и к развитию различной патологии. В основе стрессовой патологии лежит нарушение способности организма отвечать на действие стрессоров адекватной защитно-приспособительной реакцией. Вероятность возникновения стрессовых повреждений определяется не только интенсивностью и длительностью действия неблагоприятных факторов на организм, но зависит и от состояния стресс-системы (стресс-реализующей системы) – её базальной (исходной) активности и реактивности, определяемой эффективностью работы стресс-лимитирующей системы.

Неадекватность стресс-реакции предъявляемым требованиям окружающей среды может протекать в следующих основных формах: гипоэргическая (недостаточная), гиперэргическая (избыточная) и дизэргическая (извращённая) форма ответа.

- При *гипоэргической форме* ответа сила стрессора превышает возможности стресс-системы организма, в развитии адаптации преобладает мобилизация за счёт катаболических процессов с выраженным распадом клеточно-тканевых структур. Полноценной системной реакции резистентности не происходит вследствие индивидуальной генетической недостаточности того или иного звена стресс-реализующей системы. Такое состояние организма Г. Селье характеризовал «низкой адаптивной силой». Вся совокупность сдвигов в стресс-системе (резкое увеличение содержания стрессорных гормонов, отрицательный азотистый баланс, снижение массы тела, гиперферментемия, деструкция митохондрий и лизосом клеток с развитием очагового некроза в адаптирующих системах) не сопоставима с уве-

личением расхода энергии и составляет основу перехода в болезнь, вплоть до гибели организма.

- *При гиперергическом варианте* ответа сильная или умеренная стресс-реакция становится длительной вследствие продолжающегося действия стрессора. Эта форма стрессовой патологии особенно характерна для состояния продолжительного эмоционального стресса – эмоционального напряжения. Учитывая многочисленные причины формирования сильных отрицательных эмоций, создаются предпосылки для суммации возбуждения и появления застойного очага в эмоциогенных структурах мозга (кора больших полушарий, лимбические структуры, гипоталамус и др.), создающих и поддерживающих гиперактивацию стресс-реакции. Большое значение имеет индивидуальный опыт человека, определяющий значимость стрессора.

При хронизации патологических процессов описанные выше адаптивные механизмы стресс-реакции могут превращаться в повреждающие. Например, перегрузка клеток Ca^{2+} и увеличение свободно-радикальных форм жирных кислот приводят к повреждению клеточных мембран и нарушению структуры и функций клеток. Таков один из механизмов стрессогенного повреждения миокарда. Длительная мобилизация энергетического и пластического материала при перераспределённом характере кровотока создаёт условия для ишемических повреждений «неработающих» органов. Это один из ведущих механизмов развития стрессогенных язв пищеварительного тракта. Длительный стресс ведёт к развитию стрессогенного иммунодефицита (глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивным эффектом), который в сочетании с экспрессией протоонкогенов может стать одним из механизмов онкогенного эффекта стресса.

Заболевания, в патогенезе которых стресс играет определяющую, решающую роль, Г. Селье назвал «болезнями адаптации». В настоящее время они составляют большую группу психосоматических заболеваний – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия и атеросклероз, иммунодефицитные состояния, эндокринные заболевания, ожирение и др. Эмоциональный стресс – ведущая причина развития психозов и неврозов.

Хронический системный стресс в отличие от острого включает преимущественно дизадаптивные неспецифические изменения в организме. Он, в частности, характеризуется развитием синдрома хронической усталости, проявляющегося такими симптомами: 1) фи-

зическое и психическое утомление; 2) частая смена настроения, превалирование чувства усталости, разбитости, повышенной тревожности, раздражительности, рассеянности, нетерпимости и антипатии к окружающим людям; 3) снижение полового влечения, импотенция, дисменорея, аменорея; 4) иммунодефицит (клеточный, гуморальный, специфический и неспецифический); 5) боли в животе, диарея; 6) сердцебиения, аритмии, стенокардия, миокардиодистрофии, инфаркт миокарда; 7) нарушения зрения, слуха, обоняния, вкуса; 8) головные боли; 9) развитие неврозов и их прогрессирование; 10) развитие психозов и их прогрессирование и др.

Таким образом, срочная неспецифическая адаптивная реакция, какой является стресс, может превращаться в причину развития повреждений организма и становиться механизмом развития многих заболеваний.

2.1. Характеристика проявлений и стадий стресса

Возникающий при стрессе общий адаптационный синдром (ОАС) характеризуется активизацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), которая наряду с другими нейрогуморальными регуляторными механизмами (САС, СНС, синтез и действие вазопрессина) ответственна за возникновение стереотипных (неспецифических) метаболических (биохимических), структурных (морфологических) и функциональных (физиологических) изменений в организме, имеющих преимущественно адаптивное значение. Это особенно отчётливо заметно при развитии эустресса.

Эустресс возникает в ответ на действие разных слабых или умеренных раздражителей и не сопровождается развитием патологических (деструктивных) изменений.

Дистресс развивается в ответ на интенсивные, сильные или чрезмерные по силе или длительности раздражители и проявляется развитием выраженных явлений повреждения (например, язвообразование, ишемизация, дистрофия, некробиоз, некроз).

Морфологические изменения ОАС характеризуются следующей триадой: 1) значительное увеличение массы (выраженная гипертрофия) коры надпочечников; 2) острая инволюция органов тимиколимфатической системы; 3) появление кровоизлияний и язв в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Функциональные изменения ОАС характеризуются фазовыми изменениями регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной и др.) и исполнительных систем (сердечно-сосудистой, крови, пищеварительной, мочевыделительной, детоксицирующей и др.) организма.

Метаболические изменения ОАС характеризуются фазовыми изменениями показателей различных видов обмена веществ (гипер- и гипогликемия, гипер- и гипонатриемия и др.).

ОАС имеет свои закономерности и протекает по следующим стадиям: тревоги, резистентности, истощения.

2.1.1. Стадия тревоги

Стадия тревоги («реакция тревоги», стадия мобилизации, аварийная стадия) протекает в две фазы: шока и противошока (контршока). Длительность стадии колеблется от нескольких секунд и минут до 6-48 ч.

- *Фаза шока* характеризуется шоковыми изменениями: гипонатриемией, артериальной гипотензией, мышечной гипотонией, увеличением проницаемости мембран, сгущением крови, уменьшением ОЦК, лейкоцитозом, переходящим в лейкопению, лимфо- и эозинопенией, отрицательным азотистым балансом (активизация катаболических процессов), гипогликемией, гипертермией, сменяющейся гипотермией, депрессией нервной, иммунной и эндокринной (особенно гонадной) систем на фоне активизации синтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов и катехоламинов.

- *Фаза противошока* характеризуется контршоковыми изменениями: гипернатриемией, артериальной гипертензией, мышечной гипертонией, активизацией СНС, САС, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и др. Начинает гипертрофироваться кора надпочечников (особенно её пучковая и клубочковая зоны), ещё больше усиливается секреция глюко- и минералокортикоидов, перестраивающих обменные процессы в организме, в результате чего повышается резистентность организма.

- Если организм не погибает в стадию тревоги, то развивается стадия резистентности, а позже возможно развитие и стадии истощения (рис. 16).

2.1.2. Стадия резистентности

Стадия резистентности характеризуется устойчивой гипертрофией коры надпочечников, стойким увеличением секреции гормонов коры надпочечников, ослаблением гиперактивности катаболических процессов, активизацией процесса гликонеогенеза, активизацией анаболических процессов, развитием длительной адаптации организма, устойчивым увеличением неспецифической резистентности организма (прямой и перекрёстной) (рис. 16).

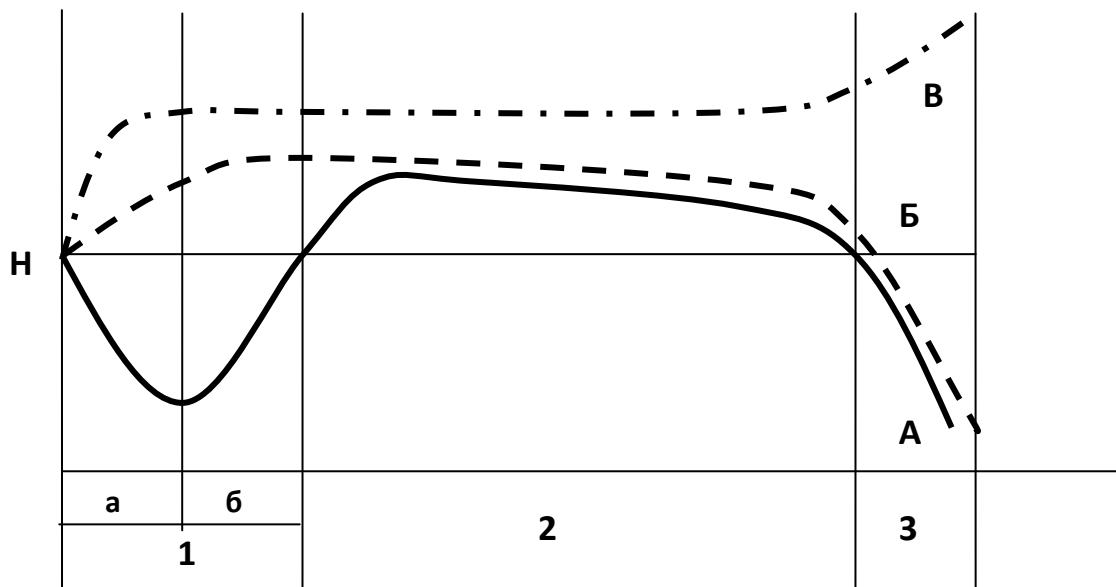


Рис. 16. Зависимость между резистентностью организма, его потребностью в глюкокортикоидах и уровнем их секреции по стадиям общего адаптационного синдрома (**Обозначения:** Н — нормальный (исходный) уровень, А — резистентность организма, Б — уровень секреции глюкокортикоидов надпочечниками, В — потребность организма в глюкокортикоидах; 1 — стадия тревоги (а — фаза шока, б — фаза контршока), 2 — стадия резистентности, 3 — стадия истощения)

Именно эта стадия и определяет главный адаптивный эффект стресс-реакции.

В частности, увеличенная секреция адаптивных гормонов и ФАВ вызывает следующие основные положительные эффекты:

1. Активация функций клеток путём увеличения концентрации в цитоплазме ионов Ca^{2+} , стимулирующих активность ключевых внут-

риклеточных регуляторных ферментов – протеинкиназ.

2. Липотропный эффект, реализуемый за счёт активации липаз, фосфолипаз клеток и свободнорадикального окисления (влияние катехоламинов, вазопрессина и др.). Адаптивный эффект обусловлен повышением активности мембранных белков-рецепторов, ферментов, каналов ионного транспорта, что увеличивает функциональные возможности клеток и организма в целом.

3. Мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма: увеличение в крови концентрации глюкозы, жирных кислот, аминокислот, нуклеотидов (катаболическая фаза стресса). При этом активизируются одновременно функции кровообращения и дыхания. Основной эффект мобилизации вызывает адреналин совместно с норадреналином и глюкагоном, которые активизируют гликогенолиз и гликолиз, распад нейтральных жиров. Одновременно глюкокортикоиды совместно с паратгормоном стимулируют глюконеогенез в печени и скелетных мышцах, вызывая гидролиз белков и увеличение свободных аминокислот в крови.

4. Направленная передача энергетических и структурных ресурсов в функциональную систему, осуществляющую адаптацию организма к стрессу. Возникает так называемая «рабочая гиперемия», в основном, миокарда, головного мозга, скелетных мышц. В то же время в органах брюшной полости (например, в кишечнике и почках) происходит сужение сосудов и снижение кровотока в 5-7 раз по сравнению с исходным уровнем. Главная роль в реализации этого адаптивного эффекта принадлежит катехоламинам, вазопрессину, ангиотензину II, субстанции P. Локальный фактор вазодилатации – выделяемый эндотелием сосудов оксид азота.

5. Активация синтеза стресс-белков (анаболическая фаза стресса) – результат прямой или рецептор-опосредованной стимуляции генетического аппарата клеток (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, тироксин, инсулин и др.). Этот адаптивный механизм был открыт сравнительно недавно – в конце 1980-х годов. Он объясняет резистентность организма к повторным стрессорам в виде формирования структурного следа в клетках адаптивной системы – мышечной, нервной, эндотелиальной и др. Молекулярный механизм адаптивной стабилизации структур связан с экспрессией протоонкогенов и накоплением в ядре и цитоплазме стресс-белков, защищающих клетку от повреждения. Наиболее известный стресс-белок – белок тепло-

вого шока HSP-70.

Такая общая функциональная и биохимическая активация организма в фазу резистентности позволяет ему адаптироваться к несильным и непродолжительным стрессорам или создаёт энергетические, пластические и функциональные возможности для функционирования специфических долговременных механизмов адаптации. Именно эта фаза стресса определяет основной защитный физиологический характер адаптации.

Однако данные положительные эффекты стресса могут при определённых условиях (как правило, при слишком сильных или продолжительных стрессах) превратиться в повреждающие и привести к развитию третьей стадии стресса – стадии истощения.

2.1.3. Стадия истощения

Стадия истощения характеризуется атрофией коры надпочечников, развитием гипокортицизма, уменьшением АД, увеличением катаболизма белков, развитием дистрофических процессов, изнашиванием биологических систем, ранним старением организма, развитием некробиотических и некротических процессов и даже гибелью организма (рис. 16).

Среди различных стресс-гормонов гормоны системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников (ГГАС) имеют наибольшее адаптивное значение при действии на организм различных стрессоров. Недостаточность различных адаптивных гормонов (прежде всего, гормонов ГГАС) приводит к снижению неспецифической резистентности организма как к физиологическим, так, особенно, и к патогенным факторам.

Неадекватность (недостаточность) инкреции адаптивных гормонов (прежде всего, гормонов ГГАС) приводит к «болезням адаптации». Патогенез болезней адаптации связан как с избыточным выделением глюко- и минералокортикоидов, так и с рядом неблагоприятных воздействующих факторов.

Различные стадии стресса и роль ГГАС в изменении резистентности организма к патогенным раздражителям постоянно можно наблюдать как в реальной жизни человека, так и в модельных экспериментах на животных.

Согласно современным представлениям, механизмы и биологи-

ческая значимость стресса и ОАС не идентичны друг другу. ОАС рассматривают значительно шире, чем его характеризовал Г. Селье. ОАС включает разнообразные неспецифические изменения и регуляторных, и исполнительных систем (центральной и периферической нервной системы, гуморально-гормональной системы, включающей не только ГГАС, но и другие различные эндокринные комплексы, а также медиаторы, ФАВ, метаболиты, ферментные системы, сдвиги физиологических и функциональных систем), имеющих с биологической точки зрения преимущественно приспособительное значение, хотя они могут включать и разные явления «полома».

Стрессорная (обычно неспецифическая) реакция может включать и специфические проявления. Например, образование гормонов в новых, характерных для определённого воздействия, соотношениях или синтез новых по структуре и функциям гормонов (в норме не присутствующих в организме).

Специфический ответ как эндокринной, так и других физиологических систем на то или иное воздействие может проявляться количественными (интенсивностью проявления), временными (сроками и скоростью возникновения) и пространственными выражениями неспецифичности.

В ответ на действие различных стрессоров формируются не только адаптивные, но и дизадаптивные стрессорные реакции.

Как срочная, так и долговременная адаптация организма к действию стрессорных раздражителей начинается с нарушений гомеостаза организма. Адаптация включает как специфические, так и неспецифические компоненты и механизмы.

2.2. Развитие специфической адаптации

В ответ на усиленную мышечную нагрузку сдвигаются параметры гомеостаза организма, что активизирует высшие регуляторные центры, обеспечивающие формирование и усиленное функционирование доминирующей функциональной системы (ФС), ответственной за обеспечение специфической адаптации. На этом заканчивается срочная адаптация.

Если нагрузки на организм продолжаются, гиперфункция этой доминирующей ФС сохраняется, что приводит к возрастанию интенсивности функционирования соответствующих клеточно-тканевых

структур. Последнее сопровождается увеличением количества метаболитов изнашивания, которые ответственны за активацию генетических структур, обеспечивающих усиленное образование мышечной массы (например, гипертрофию миоцитов) в результате стимуляции синтеза белков. Это обеспечивается увеличением содержания Ca^{+2} в миоцитах, активизацией днк-полимеразы, накоплением М-РНК в полирибосомах и т.д. в итоге формируется системный структурный след, обеспечивающий увеличение мощности системы специфической адаптации. Так формируется долговременная адаптация.

2.3. Развитие неспецифических стрессовых механизмов адаптации

В ответ на влияние различных интенсивных стрессорных факторов стереотипно возникает усиленное образование и действие катехоламинов и глюкокортикоидов, а также активизация симпатической нервной системы (СНС), адренергических структур, гипофиз-адреналовой системы (ГАС).

В результате этого происходят такие изменения: 1) повышается активность генов, кодирующих структуры, более устойчивые к действию стрессоров и метаболитам изнашивания; 2) снижается чувствительность рецепторного аппарата клеток к гормонам стресс-системы; 3) усиливается поступление энергетических и пластических продуктов в структуры системы специфической адаптации; 4) увеличивается образование белков теплового шока; 5) активизируется антиокислительная защита структур организма за счёт повышения активности кальмодулина, адренорецепторов, увеличения поступления стероидов в ядро клетки, активизации синтетазы, приводящей к возрастанию количества и действия оксида азота (NO) и т.д.

Развитие стресс-реакции (ее нейрогуморальных механизмов) в ответ на действие стрессоров представлено на рис. 17.

Афферентные (нервные и гуморальные) сигналы, возникающие в ответ на действие внешних и внутренних стрессоров, поступают по различным периферическим и центральным афферентным путям и с кровью в соответствующие сенсорные образования головного мозга (которые воспринимают их, перерабатывают, откладывают в память и формируют те или иные центральные команды).

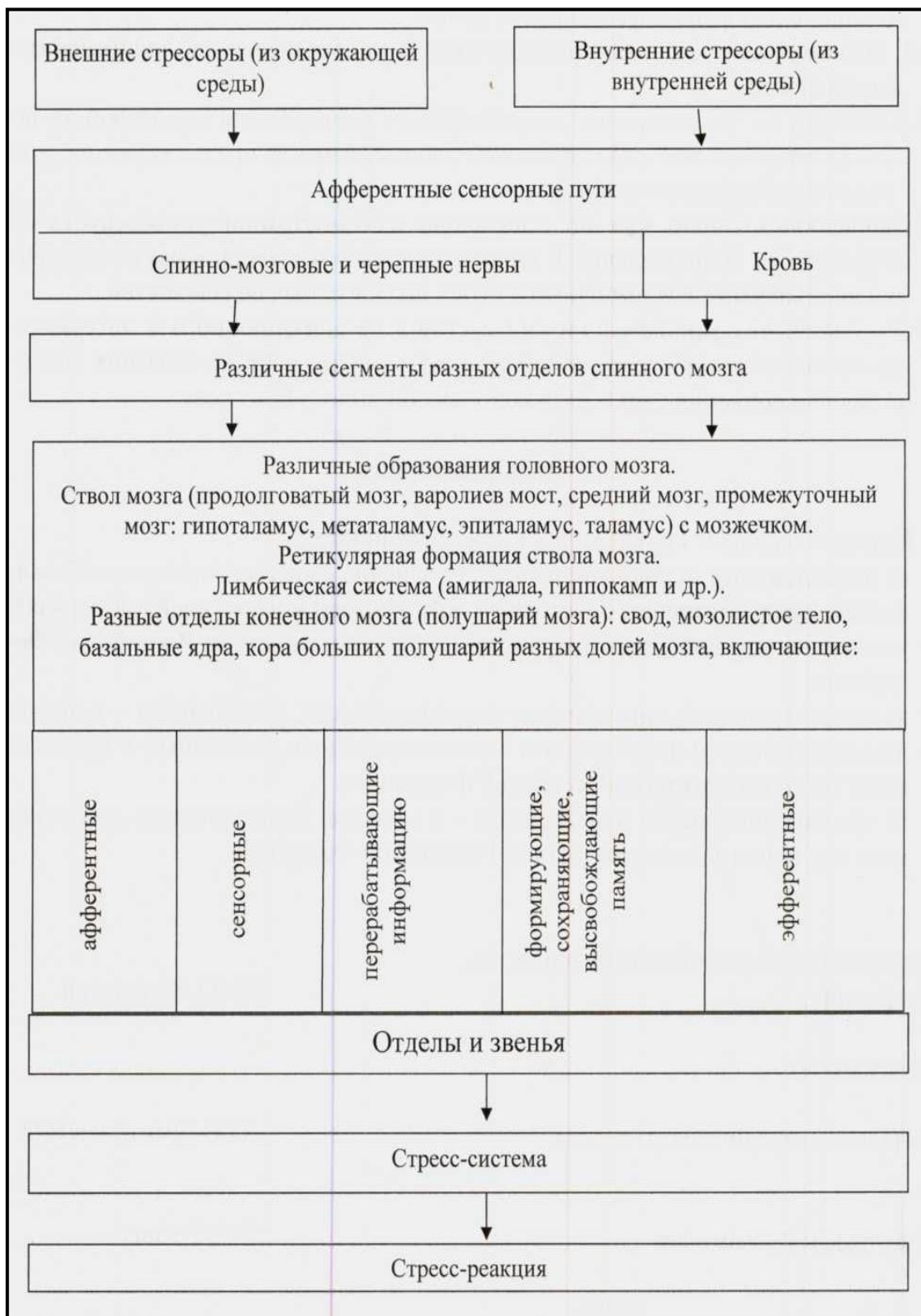


Рис. 17. Нервно-гуморальные механизмы формирования стресс-реакции на действие внешних и внутренних стрессоров

Эти команды реализуются через разнообразные нервно-гуморальные эфферентные пути, возбуждая стресс-систему. Итогом

активизации стресс-системы становится развитие стресс-реакции. Последняя реализуется через различные нейропептиды (либерины, статины, вазопрессин и др.), тропины (актг и др.) И главные стресс-гормоны (глюкокортикоиды и катехоламины надпочечников), а также через другие гормоны периферических эндокринных желёз и медиаторы симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы. Стресс-реакция проявляется мобилизацией метаболических, структурных и физиологических процессов, обеспечивающих адаптацию различных уровней организации организма с участием как пластических, так и энергетических веществ.

Характер, длительность и интенсивность проявлений стресса зависят от характера, длительности и степени изменения соотношения различных центральных и периферических отделов и звеньев не только стресс-системы (стресс-реализующей системы), но и анти-стрессорной системы (стресс-лимитирующей системы).

4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

Стресс-реализующая система (СРС) ответственна за обеспечение и сохранение гомеостаза путём активизации и координации деятельности других регуляторных и различных исполнительных систем, участвующих в формировании их адаптивных реакций в ответ на действие разнообразных стрессоров.

Как видно из рис.18, структурно-функциональная организация СРС представлена сложным регуляторным комплексом, состоящим из центрального и периферического отделов, включающих многочисленные звенья.

Центральный отдел СРС представлен многочисленными взаимосвязанными, взаимозависимыми и взаимовлияющими друг на друга структурами ЦНС: гипоталамусом, центральными эндокринными железами (гипофизом и эпифизом), корой больших полушарий, таламусом, лимбической системой, ретикулярной формацией ствола мозга (РФ), голубоватым (синим) пятном местом мозга, различными центрами вегетативной нервной системы и др.

Особое место в деятельности центрального отдела СРС занимают мелкоклеточные (аркуатные и др.) и крупноклеточные (паравентрикулярные и др.) Ядра переднего гипоталамуса (синтезирующие кор-

тиколиберин, вазопрессин, соматолиберин, гонадолиберины, тиролиберин, меланолиберин), а также группы норадренергических нейронов гипоталамуса и других структур головного мозга, особенно голубоватого пятна.



Рис. 18. Структура стресс-реализующей системы

Возникающая под влиянием разнообразных возмущающих воздействий активизация разных звеньев центрального отдела стресс-

системы быстро вовлекает в активизированное состояние гипофиз, особенно клетки, синтезирующие АКТГ.

Усиленное образование АКТГ, в свою очередь, стимулирует периферическое звено стресс-системы, особенно клетки коры надпочечников (преимущественно пучковой и клубочковой зон), что в основном проявляется в повышении синтеза глюкокортикоидов (кортизола- F , кортизона- E , кортикостерона- B) и минералокортикоидов (альдостерона, дезоксикортикостерона). Увеличение содержания этих гормонов (как и активизация СНС (через медиатор НА) и САС через гормоны А и НА) повышает метаболизм и функции многих адренореактивных структур органов и тканей организма.

Повышенный синтез кортиколиберина (КЛ) и АКТГ, кроме стимуляции аденогипофиза и надпочечников, участвует в реализации не только гормональных и метаболических реакций, но и поведенческих, висцеральных и иммунных реакций.

Увеличенное выделение вазопрессина стимулирует активность СНС, секреторных ядер гипоталамуса, различных нейронов головного мозга, чувствительность клеток аденогипофиза к КЛ и клеток коры надпочечников к АКТГ, а также обеспечивает сохранение воды в организме и активизацию метаболических процессов в нём.

Периферический отдел СРС представлен главным образом надпочечниками (их корковым и мозговым веществом), симпатическими ганглиями, нервными волокнами, терминалями, адренергическими синапсами и рецепторами.

Если организм не погибает в стадию тревоги, то развивается стадия резистентности, а возможно и стадия истощения (рис. 16).

3.1. Механизмы формирования стресс-реакции

В ответ на действие различных раздражителей формирование стресс-реакции осуществляется с участием следующих механизмов СРС.

Возбуждение различных структур ЦНС, эндокринных центров, высших вегетативных центров, активизация секреции и действия стресс-гормонов (вазопрессина, АКТГ, кортикостероидов, катехоламинов), медиаторов (главным образом, норадреналина и др.):

1. Возбуждение адренорецепторов аденилатциклазы → увеличение образования, транспорта и действия внутриклеточного мес-

сенджера (трансммиттера) ЦАМФ → активизация протеинкиназ → фосфорилирование внутриклеточных белков → экспрессия генов, активирующих синтез белков.

2. Возбуждение Ca^{2+} -мобилизирующих рецепторов мембран клеток → активизация фосфолипазы С → гидролиз фосфолипидов → увеличение образования и действия вторичных посредников (фосфоинозидов, диацилглицерола, инозитолтрифосфата). Последние вызывают многие эффекты: усиливают выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо; увеличивают поступление Ca^{2+} из внеклеточной среды; активируют протеинкиназу; включают протонную помпу; экспрессируют гены, активизирующие синтез белка; связывают Ca^{2+} с кальмодулином (рецептором) и в конечном итоге активизируют Ca^{+2} -зависимые протеинкиназы. Всё это приводит к увеличению как сократительной активности миоцитов (а, значит, к увеличению двигательной активности структур организма), так и липолиза и гликолиза (а, значит, к повышению энергообеспечения клеточно-тканевых структур организма).

3. Прооксидантное действие гормонов и медиаторов стресса в результате активизации липаз, фосфолипаз, ПОЛ. В частности, активизация пол может иметь как положительное, так и отрицательное биологическое значение при стрессе.

4. Мобилизация энергетических и пластических резервов клетки за счёт активизации катаболической (в стадии тревоги) и анаболической (в стадии резистентности) фаз и др.

Следует отметить, что в результате длительного и, как правило, повторяющегося действия стрессоров на организм сначала происходит увеличение мощности СРС. Затем, по мере развития тренирующего действия стрессоров активность СРС снижается, а резистентность различных исполнительных и регуляторных структур увеличивается (как правило, в результате уменьшения их чувствительности).

4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

В ответ на действие различных стрессоров происходит активизация не только СРС, но и стресс-лимитирующей системы (СЛС). Последняя представлена на рис.19.

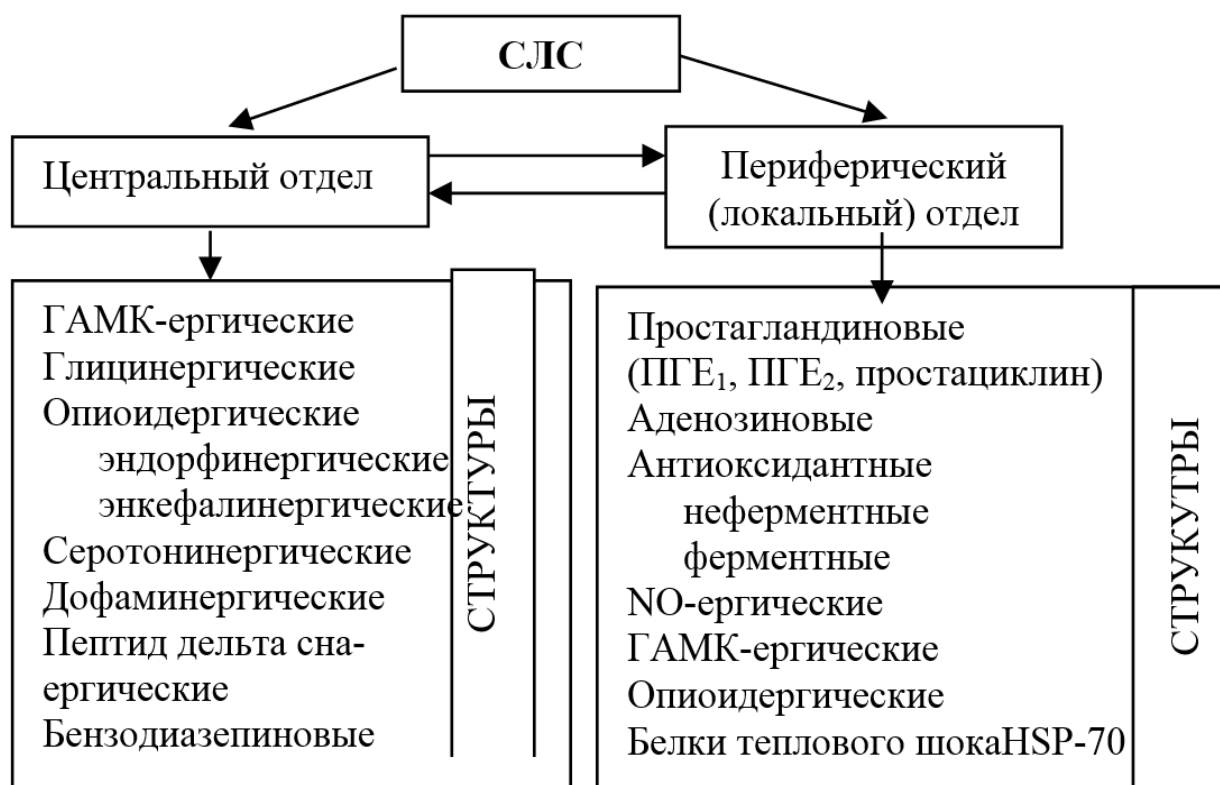


Рис. 19. Структурно-функциональная организация стресс-лимитирующей системы (СЛС)

Активизация как центральных, так и периферических стресс-лимитирующих структур и механизмов ослабляет стресс-реакции, реализующиеся на различных уровнях организации организма, обеспечивает включение и стимуляцию срочных и долговременных механизмов их адаптации и резистентности.

СЛС, во-первых, блокирует или снижает активность СРС (в том числе, ослабляет повреждающие эффекты стресс-гормонов, метаболитов, токсинов и других повреждающих факторов), во-вторых, включает и активизирует механизмы адаптационной стабилизации клеточных и субклеточных структур.

Механизмы реализации этих эффектов следующие:

- 1) активизация ГАМК-, глицин-, опиоид-, серотонин-, петид дельта сна-, дофаминергических систем и системы бензодиазепиновых рецепторов;
- 2) снижение секреции и действия катаболических гормонов (кортиколиберина, АКТГ, глюкокортикоидов, вазопрессина, НА, А, Т₃ Т₄);
- 3) повышение секреции и действия анаболических гормонов (СТГ, инсулина, андрогенов, минералокортикоидов);

- 4) ослабление активности СНС, адренергических структур, уменьшение образования норадреналина и его действия на адренергические структуры;
- 5) увеличение активности ПСНС и холинергических структур;
- 6) усиление эффектов ГАМК, глицина, опиоидов, субстанции Р;
- 7) снижение количества и действия свободных радикалов и перекисей;
- 8) уменьшение синтеза и действия внутриклеточных транмиттеров;
- 9) подавление или ослабление боли, судорог, тревожного состояния;
- 10) ускорение наступления и улучшение качества сна;
- 11) повышение синтеза и действия белков теплового шока, обеспечивающих снижение повреждающего действия жирных кислот, усиление антиоксидантной системы, ускорение восстановления повреждённых структур организма и др.

Показано, что активизация центральных структур СЛС (ГАМК-, глицин-, опиоид-, серотонин-, дофаминергических, а также бензодиазепиновых рецепторов и др.), как и активизация локальных СЛС (простагландиновой, главным образом с участием ПГЕ₁, ПГЕ₂, простаглицлина, а также аденозиновой, антиоксидантной, опиоидной, ГАМК-ергической, NO-ергической и др.). Отчётливо повышают резистентность к действию стрессоров и развившемуся стрессу.

Именно быстрое включение структур и механизмов СЛС обеспечивает включение срочной адаптации к действию стрессоров и ограничивает возможные повреждения в различных центральных и периферических структурах организма. В частности, важнейшими антагонистами адренергической системы являются ГАМК, а также глицин.

Доказано, что через эти центральные механизмы СЛС в значительной степени блокируются исполнительные механизмы стресса. Через локальные механизмы СЛС, с одной стороны, блокируется повреждающее действие стресс-гормонов, токсинов, метаболитов на клеточные и субклеточные мембраны; с другой стороны – формируется включение механизмов феномена адаптационной стабилизации структур, в частности рецепторов клеток.

Установлено, что различные отделы, звенья и механизмы СЛС ответственны за ограничение и ослабление активности СРС и последствий чрезмерной стресс-реакции на центральном и периферическом

уровнях регуляции. Среди них большое значение имеют следующие.

ГАМК-ергическая система центрального отдела СЛС приводит к снижению образования следующих веществ: 1) кортиколиберина и вазопрессина – гипоталамусом; 2) АКТГ – гипофизом (а также уменьшению выхода вазопрессина из гипофиза в кровь); 3) НА – симпатическими терминалями.

Система бензодиазепиновых рецепторов центрального отдела СЛС ответственна за такие эффекты: 1) потенцирование эффектов ГАМК; 2) снижение развития судорог; 3) ускорение и усиление сна и гипноза; 4) снятие тревожных состояний.

Опиоид- и серотонинергические системы центрального отдела СЛС вызывают: 1) анальгетический эффект; 2) противосудорожное действие; 3) снотворное и гипнотическое действие; 4) стимулирующее влияние на секрецию ТТГ, СТГ и инсулина.

Периферические простагландиновые, внутриклеточные антиоксидантные, аденозиновые и NO-ергические системы оказывают: 1) антиоксидантное действие; 2) мембрано-протективное действие; 3) ослабление возбуждения мембран; 4) торможение механизмов внутриклеточной активации.

Белки теплового шока (Heat Shock Proteins – HSP-70), признанные ведущими элементами периферического отдела СЛС, оказывают при стрессе следующие адаптивные влияния: 1) связывают жирные кислоты, уменьшая их детергентное действие на мембраны клеток; 2) увеличивают мощность антиокислительных систем, уменьшая повреждение клеток прооксидантами; 3) способствуют восстановлению, синтезу обратимо повреждённых белков в мембранах клеток, обеспечивая их структурно-функциональную целостность; 4) защищают клеточные структуры от избыточных процессов их гидролиза; 5) способствуют протеолизу необратимо повреждённых белков и т.д.

Именно неодинаковой активностью и продолжительностью включения разных структур СЛС в ответ на действие стрессоров можно объяснить такие факты: 1) одни люди более, а другие – менее склонны к развитию стрессов и их неблагоприятных последствий; 2) женщины легче, чем мужчины, переносят острые стрессы, но чаще страдают неврозами, особенно кардионеврозами; 3) разные люди обладают неодинаковой (одни большей, другие меньшей) способностью к развитию адекватной стратегии в стрессорных ситуациях.

Давно показано, что «львы» (для которых стресс проявляется

формированием гнева, ярости, стенизации организма), быстрее и эффективнее находят выход из острой стрессовой ситуации. В то время как «кролики» (для которых стресс характеризуется развитием тревоги, страха, астении) хуже и медленнее выходят из такого острого стресса.

Известно также, что люди с разным типом ВНД, неодинаковой активностью соматического и автономного отделов нервной системы, эндокринных комплексов, различным количеством и соотношением ФАВ и метаболитов обладают разной стресс-реактивностью и стресс-устойчивостью.

Не случайно на сегодняшний день нашли широкое применение в научно-исследовательской и клинической практике разнообразные не только субъективные, но и объективные методы оценки этих стрессорных состояний организма: 1) *психологические методы* – регистрация тревожности, особенности голоса, звуковых, цветовых, вкусовых и обонятельных предпочтений; 2) *электрофизиологические методы* – оценка спонтанных и вызванных различными раздражителями биопотенциалов с разных зон коры и всего головного мозга, электрокожного сопротивления и др.; 3) *вегетативные методы* – исследование спонтанного и вызванного пото-, слюно-, мочеотделения, ритма сердечных сокращений, дыханий и др.; 4) *эндокринно-гуморальные методы* – определение содержания в биологических средах организма стресс-реализирующих и стресс-лимитирующих гормонов, ФАВ и их метаболитов; 5) *локомоторные методы* – оценка спонтанных и вызванных мышечных сокращений, тонуса мышц и др.

5. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССА

Ослабления отрицательных последствий дистресса и усиления адаптивных стрессорных изменений достигают путём реализации мероприятий, способов и средств по профилактике умственного и физического переутомления и различных видов (особенно эмоционального) стресса.

С этой целью назначают различные лекарственные и нелекарственные воздействия, направленные на достижение следующих эффектов:

1) ослабление силы и длительности действия стрессорных (особенно личностно значимых) факторов и неблагоприятных условий,

вызывающих состояние дистресса;

2) повышение стрессоустойчивости организма и его адаптивных резервов;

3) снижение произошедших под воздействием стрессоров неадекватных психических, вегетативных и соматических реакций организма.

Эти воздействия можно разделить на несколько категорий:

1) *Слабые или умеренные* по силе и длительности стрессорные (активизирующие и тренирующие) воздействия, формирующие состояние эустресса;

2) *Лекарственные фармакологические средства:*

- транквилизаторы (препараты, предупреждающие, устраняющие или ослабляющие неадекватные стрессорные реакции ЦНС – повышенную раздражительность, психическую напряжённость, тревогу, страх и т.д.);

- вегетотропные препараты (центральные и периферические адreno- и холиноблокаторы, симпатолитики, ганглиоблокаторы, ослабляющие избыточную активизацию симпатических, адренергических или холинергических структур как центральной, так и периферической нервной системы);

- препараты, улучшающие трофические и интегративные процессы в органах (ноотропы, адаптогены, антигипоксанты, антиоксиданты, гамма-аминомасляная кислота, глицин, агонисты серотониновых рецепторов и др.) и т.д.

3) *Нелекарственные методы и средства:*

- обеспечивающие психологическую защиту и сопротивляемость организма к психотравмирующим воздействиям;

- ослабляющие или ликвидирующие состояние дискомфорта и эмоционального напряжения;

- устраняющие неадекватность поведения во время стресса;

- формирующие жизненную стратегию, систему жизненных ценностей, оптимизм, удовлетворение, радость и др.

Встречающиеся в жизни большие неприятности человек должен стремиться принимать за малые и следовать реализации восточной мудрости: «Господи, дай мне силы, чтобы смириться с тем, что я не могу изменить, дай мне мужество, чтобы бороться с тем, что должен изменить, и дай мне мудрость, чтобы суметь отличить одно от другого».

Эффективное антистрессорное действие, улучшающее здоровье и обеспечивающее устойчивость организма, оказывает оптимальные формы общения между людьми, в частности, откровенные беседы с близкими, стремление чаще их хвалить, делать им добро и оказывать им помощь (психологическую, материальную, физическую и др.).

Человек должен принимать близких людей такими, какие они есть, не стремиться их переделывать по своему желанию и, тем более, избегать осуждения (особенно грубого) окружающих, не обвинять постоянно других, не совершать зла, подлости, обмана, в противном случае человек разрушает, прежде всего, себя (срабатывает «феномен кармы»). В то же время при общении с людьми человек должен не забывать о собственной значимости.

Для ослабления отрицательных последствий стресса необходимо: 1) избегать дружбы с «трудными», нечестными, необязательными людьми; 2) меньше времени проводить в одиночестве, признанном «младшей сестрой» депрессии (следует помнить, что одинокие люди в несколько раз чаще погибают от различных заболеваний, особенно, от ИБС и злокачественных опухолей, дорожных и производственных катастроф и самоубийств); 3) чаще общаться с интересными, умными, весёлыми людьми и стремиться с ними дружить; пересмотреть своё отношение к образу жизни, юмору, иронии, остроумию.

Давно показано, что смех, комедийные и юмористические фильмы, увлекательные книги, рассказы и беседы, как и умеренные физические нагрузки (умеренные и быстрые ходьба, бег, плавание, танцы) повышают иммунитет, увеличивают образование и действие эндорфинов – важнейших медиаторов антистрессорной системы. В отличие от этого длительные волнения, уныние, страх, плач, самобичевание, гиподинамия и переедание действуют на организм противоположным (негативным) образом.

Отрицательный эмоциональный стресс можно ослабить различными методами, в частности путём: 1) плотного сжатия губ; 2) медленного дугообразного движения языка по нёбу; 3) редкого глубокого дыхания (с удлинением выдоха и паузой между вдохом и выдохом); 4) приёма тёплой ванны с ароматной пеной; 5) аутотренинга; 6) игло-рефлексотерапии; 7) гипноза; 8) улучшения сна; 9) использования ЛФК; 10) приёма витаминов и микроэлементов; 11) оптимизирующей состояние и настроение организма физической активности, музыкотерапии, цветотерапии, цветомузыкотерапии и т.д.

Для ослабления состояния дистресса необходимо также постоянно общаться с другими живыми существами: как животными, так и растениями.

Следует помнить, что раскидистые деревья (дуб, тополь, акация и др.) обычно оказывают активизирующее действие на человека.

В то время как овальные, плакучие, зонтичные (клён, вяз, липа, ясень, ива, берёза и др.) – успокаивающее действие.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятиям «адаптация» и «дезадаптация».
2. Назовите основные виды адаптивных реакций и адаптивных механизмов.
3. Перечислите и охарактеризуйте основные виды адаптации.
4. Дайте определение понятиям «стрессоры», «стресс», «эустресс» и «дистресс».
5. Дайте определение понятиям «местный стресс» и «системный стресс».
6. Какими поведенческими и физиологическими изменениями характеризуется системный стресс?
7. Назовите основные проявления хронического системного стресса (синдрома хронической усталости).
8. Назовите и охарактеризуйте основные стадии стресса (общего адаптационного синдрома).
9. Какова структурно-функциональная организация стресс-реализующей системы?
10. С участием каких механизмов вовлекается стресс-реализующая система в ответ на действие стрессоров?
11. Какова структурно-функциональная организация стресс-лимитирующей системы?
12. С участием каких механизмов реализуется деятельность стресс-лимитирующей системы?
13. Какие методы используются для объективной оценки стрессорного состояния организма?
14. Каковы принципы профилактики и лечения дистресса?

ГЛАВА 34

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ И ТЕРМИНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

Экстремальные и терминальные состояния – важнейшая проблема медицины, как социально и экономически развитых, так и неразвитых стран мира.

Экстремальные состояния (ЭС) – тяжёлые, представляющие опасность для жизни патологические процессы, состояния и заболевания организма, возникающие под влиянием различных по виду и природе, чаще экзогенных, а также эндогенных экстремальных факторов.

ЭС характеризуются крайней степенью нарушений жизнедеятельности организма, проявляющихся после чрезмерного напряжения (как короткого, так и длительного) рассогласованием, снижением и истощением компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов жизнеобеспечения систем и всего организма в ответ на действие экстремальных факторов.

ЭС именуют также критическими и неотложными состояниями.

Эти состояния сопровождаются: 1) максимальной (предельной) кратковременной или длительной активизацией механизмов адаптации и компенсации с последующим их угнетением и истощением; 2) значительными нарушениями гомеостаза, метаболизма и жизненно важных функций; 3) невозможностью организму человека самостоятельно выйти из них; 4) чреватые развитием смерти при задержке или отсутствии оказания немедленных, эффективных и квалифицированных врачебных действий.

Этиологию, патогенез, проявления, принципы профилактики и лечения и последствия ЭС рассматривают либо с фундаментальных (общебиологических, общепатологических), либо с прикладных (частнопатологических, индивидуальных) позиций.

Фундаментальный аспект изучения ЭС предполагает выяснение наиболее общих закономерностей их возникновения, течения и исхода, а также принципов их профилактики и лечения. Фундаментальными вопросами ЭС занимаются общая патология и патофизиология.

Прикладной аспект изучения ЭС предполагает выделение конкретных нарушений, их этиологию, патогенез и лечение у конкретного пострадавшего и в конкретных условиях. Прикладными вопросами ЭС занимается та или иная медицинская дисциплина (реаниматология, хирургия, токсикология, терапия и др.).

Экстремальные факторы (ЭФ) – абсолютно патогенные факторы, которые являются чрезвычайными по интенсивности, продолжительности и необычными по ритмичности и характеру действия факторы, которые наряду с высокой патогенностью, характеризуются также неадекватностью и чрезмерностью, независимо от того приспособлялся или не приспособлялся к ним организм в процессе эволюции.

ЭФ предъявляют организму требования, всегда превышающие его адаптивные и резистогенные возможности и ведущие к прогрессивно нарастающей экстремальной патологии (коллапсу, шоку, коме, отравлениям и др.), которые без оказания специализированной медицинской помощи обычно переходят в терминальные состояния.

Без оказания специализированной медицинской помощи ЭС обычно переходят в терминальные состояния.

Терминальные состояния (ТС) следует рассматривать, как *типовой развёрнутый во времени и стадийно протекающий процесс умирания организма, прогрессирующего угнетения его жизненных функций, распада его физиологических и функциональных систем, обеспечивающих гомеостаз различных уровней организации организма.*

Терминальные состояния включают: 1) конечные стадии жизни организма; 2) состояния, пограничные между жизнью и смертью; 3) начальные стадии постреанимационного периода.

Изучением терминальных состояний занимается *реаниматология* – наука об оживлении умирающего организма (от лат. *re* – вновь, *animare* – оживлять).

Предметами изучения реаниматологии являются:

- общие закономерности угасания и восстановления жизненных функций, характерных для самых различных видов умирания организма;
- специфические расстройства жизненных функций, характерные для конкретного вида патологии (патологического процесса), приведшего к смерти;

- наиболее совершенные методы, способы и средства реанимации (оживления) и лечения больных, находящихся в постреанимационном (восстановительном) периоде жизни.

В процессе умирания возможно и необходимо проведение реанимационных мероприятий и оживление организма. Причём, чем раньше и более комплексно оказывают специализированную медицинскую помощь, тем больше шансов на оживление организма.

ТС представляют следующие последовательно сменяющие друг друга *стадии умирания организма*:

- *предагония* (продолжается различное время, но не более суток);

- *терминальная пауза* (продолжается секунды, но может и отсутствовать);

- *агония* (продолжительность чаще колеблется от 1 до 4 мин, но иногда может отсутствовать);

- *клиническая смерть* (продолжается обычно от 3 до 5 мин, реже – в течение более длительного промежутка времени);

- *начальный этап состояния организма после успешно проведённых реанимационных мероприятий.*

Биологическую смерть к ТС не относят. Для биологической смерти характерно развитие в организме тех или иных необратимых изменений. При развитии биологической смерти проведение даже интенсивных реанимационных мероприятий невозможно восстановить жизнедеятельность целостного организма.

ТС и ЭС имеют между собой черты, как сходства, так и различия.

Сходство этих состояний заключается в том, что они имеют некоторые общие признаки: 1) могут быть вызваны одинаковыми причинными факторами; 2) имеют сходные ведущие звенья патогенеза; 3) занимают пограничное положение между жизнью и смертью; 4) характеризуются сходными нарушениями различных гомеостатических параметров метаболизма и функций; 5) организм из этих состояний самостоятельно выйти не может (для выхода из них необходимо оказание неотложной квалифицированной врачебной помощи).

Отличия между ТС и ЭС представлены в табл. 5.

Таблица 5

Основные отличия между экстремальными (ЭС) и терминальными (ТС) состояниями

Критерии ЭС и ТС	Степень и характер	
	ЭС	ТС
Выраженность специфического причинного фактора	высокая	низкая или отсутствует
Специфика звеньев патогенеза	высокая	низкая или отсутствует
Тяжесть состояния организма	меньшая	большая
Выраженность механизмов адаптации	высокая	низкая
Эффективность адаптации	более высокая	более низкая
Обратимость нарушений под влиянием своевременного квалифицированного лечения	более высокая	более низкая
Эффективность лечения (этиотропного и патогенетического)	более высокая	более низкая
Прогноз при лечении	более благоприятный	менее благоприятный

Процесс умирания организма следует рассматривать, как единство (взаимодействие и взаимовлияние) патологических и компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов.

При прогрессировании умирания и наступлении клинической смерти патологические реакции и механизмы явно преобладают над компенсаторно-приспособительными.

При затягивании процесса умирания и наступления клинической смерти обычно срабатывают как активные, так и пассивные виды приспособления.

- *В основе активного приспособления* лежит активизация жизненно важных систем (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и дыхательной). При несостоятельности активного приспособления обычно возникает пассивное приспособление.

- *В основе пассивного приспособления* лежит торможение нервной, эндокринной и иммунной систем, снижение потребления кислорода и метаболических процессов в жизненно важных тканях и органах. Несмотря на ослабление функционирования регуляторных, исполнительных и метаболических систем, этот вид приспособления позволяет увеличить время, как для проведения квалифицированной медицинской помощи, так и для эвакуации тяжело пострадавших больных в специализированные медицинские учреждения.

Умирание характеризуется преимущественно неспецифическими физиологическими и метаболическими изменениями в организме. Хотя в начале умирания выявляют и специфические сдвиги, отражающие характер патологии (шок, кровопотеря, отравление и др.), приводящей к умиранию конкретного организма.

Основным патологическим звеном неспецифических сдвигов в умирающем организме является гипоксия, интоксикация или дефицит макроэргов, либо их сочетание. Особенности клинического течения умирания организма определяются первичностью повреждения таких жизненно важных образований (основных «ворот смерти»), как сердце, сосуды, дыхание (внешнее или внутреннее), мозг (спинной или головной). Например, при первичном нарушении деятельности сердца раньше развивается его недостаточность, позже – недостаточность либо дыхания, либо мозга.

В процессе умирания в жизненно важных органах могут возникать необратимые расстройства, которые, независимо от проводимых реанимационных мероприятий, не совместимы с жизнью повреждённых структур и организма в целом.

Даже после относительно успешного проведения оживления и выведения организма из клинической смерти у больных можно обнаружить серьёзные метаболические, структурные и физиологические расстройства различных уровней организации организма.

Они могут возникать либо *по мозговому типу* (слабость компенсаторно-приспособительных механизмов, недостаточная централизация кровообращения, высокая чувствительность мозга к гипоксии), либо *по соматическому типу* (страдают и повреждаются перифери-

ческие ткани из-за длительной и сильной централизации кровообращения), либо *по дыхательному типу* (нарушаются структуры, ответственные за внешнее или внутреннее дыхание), либо *по сердечно-сосудистому типу* (нарушаются структуры, ответственные за системное, органное или микроциркуляторное кровообращение), либо *по смешанному типу*.

В основе развития необратимых изменений в умирающем организме, в том числе и в постреанимационном периоде, как правило, лежат те или иные необратимые расстройства обмена веществ.

1. ЭТИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ И ТЕРМИНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Экстремальные и терминальные состояния возникают под действием как экзогенных, так и эндогенных экстремальных факторов (ЭФ) и неблагоприятных внешних и внутренних условий.

Экстремальными (абсолютно патогенными) могут быть не только избыточность, но и недостаточность действия факторов внешней среды, к которым в процессе эволюции приспособился организм.

Экзогенные ЭФ могут быть физическими, химическими, биологическими, психогенными, информационными.

К физическим ЭФ относят следующие:

- механические повреждения клеточно-тканевых структур организма, проявляющиеся ранами, ушибами, сдавлениями тканей, переломами костей, геморрагическим или травматическим шоком, контузией мозга и др.;
- ускорения, способные вызывать кинетозы (расстройства организма, возникающие под влиянием продолжительных изменяющихся ускорений) и перегрузки (расстройства организма, возникающие под влиянием ударных ускорений);
- длительная гиподинамия, гипокинезия или адинамия, акинезия (снижение или отсутствие двигательной активности);
- невесомость (отсутствие действия на организм гравитационных сил земли);
- электрические воздействия (действия постоянного и/или переменного тока, вызывающие прямые и рефлекторные повреждения различных структур организма, особенно сердца и мозга);

- термические воздействия (действия высокой или низкой температуры внешней среды, вызывающие соответственно перегревание организма, тепловой или солнечный удар, ожоги, ожоговую болезнь или охлаждение организма – общую гипотермию, отморожения, холодовую болезнь);
- акустические воздействия (действия избытка или недостатка звука, ультразвука или инфразвука, избытка микрорадиоволн – СВЧ);
- барометрические воздействия (действия высокого или низкого барометрического давления, вызывающие соответственно либо избыток, либо недостаток кислорода в тканях организма);
- радиационные воздействия (действие α -, β -, γ -лучей, нейтронов, протонов, вызывающих развитие лучевой болезни или лучевого шока).

К химическим ЭФ относят различные химические вещества и соединения (яды, кислоты, щёлочи, органические растворители, лекарственные средства), способные при взаимодействии с организмом вызывать острые или хронические интоксикации (отравления).

К биологическим ЭФ относят разнообразные патогенные микро- и макроорганизмы, их токсины, избыток или недостаток ФАВ, избыток информационных и психогенных (особенно личностно значимых) факторов.

К психогенным и информационным ЭФ относят либо избыток, либо недостаток или отсутствие психогенных и информационных (особенно личностно значимых) факторов.

Эндогенные ЭФ возникают в организме в результате таких причин: 1) неблагоприятное течение различных заболеваний, в частности недостаточность сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, детоксицирующей систем, системы крови и др.; 2) грубые, резко выраженные расстройства нервной, эндокринной, гуморальной, иммунной (иммунодефициты, аллергия) систем; 3) тяжёлые психические травмы; 4) недостаток или избыток ФАВ; 5) тяжёлые метаболические расстройства; 6) интенсивные кровотечения и кровоизлияния в органы; 7) тяжёлый дисбактериоз; 8) злокачественные опухоли, отличающиеся быстрым инфильтративным ростом и способностью к метастазированию и др.

Неблагоприятные условия, усиливающие действие ЭФ и ускоряющие развитие ЭС: 1) повышенная или пониженная температура

внешней среды; 2) значительная или избыточная физическая нагрузка; 3) повышенная сенсбилизация организма; 4) гиперергическое состояние организма; 5) повышенная возбудимость нервных структур; 6) детский или старческий возраст; 7) патологическая наследственность и др.

2. ПАТОГЕНЕЗ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Большинство ЭС характеризуется динамичным течением. В патогенезе обычно выделяют следующие основные три стадии:

1) активация адаптивных механизмов; 2) недостаточность адаптивных механизмов; 3) экстремальное регулирование жизнедеятельности организма.

Стадия активации адаптивных механизмов возникает под влиянием ЭФ, приводящих к выраженному отклонению параметров гомеостаза. Данная стадия характеризуется закономерной, стереотипной, неспецифической, стрессорной, генерализованной активацией различных уровней организации организма и специфической адаптацией к действию определённого экстремального фактора. В большинстве случаев в этой стадии происходит активизация симпатической нервной системы (СНС), симпатoadреналовой системы (САС) и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы (ГГАС). Эта активизация направлена на мобилизацию метаболических процессов и активизацию системных защитно-компенсаторно-приспособительных реакций.

Стадия недостаточности адаптивных механизмов возникает под влиянием таких факторов: 1) нарастание степени, площади и объёма повреждения организма; 2) перенапряжение, угнетение и истощение адаптивных и компенсаторных реакций и механизмов.

Данная стадия характеризуется такими изменениями:

- сужение диапазона защитных компенсаторно-приспособительных реакций и снижение их эффективности;
- прогрессирование расстройств метаболических, физико-химических процессов, а также физиологических и функциональных систем вплоть до их упрощения и распада;
- нарушение соматических и вегетативных функций;
- угнетение энергетических и пластических процессов;
- расстройство сложных поведенческих актов;

- повреждение структурных элементов клеток, тканей, органов и систем;
- значительное отклонение параметров гомеостаза;
- снижение жизнедеятельности организма в целом.

Для этой стадии характерно формирование порочных кругов на различных уровнях организации организма, то есть замкнутых цепей причинно-следственных отношений, при которых какой-либо возникший патогенетический фактор становится причиной усиления и утяжеления патологического процесса вплоть до развития терминального состояния.

Например, избыточное расширение сосудов вызывает снижение АД, венозного возврата крови к сердцу, уменьшение сердечного выброса, доставки O_2 и питательных веществ к тканям, то есть, развитие и прогрессирование гипоксии. Выраженная и длительная гипоксия приводит к снижению активности антиоксидантной системы, что сопровождается увеличением содержания свободных радикалов и гидроперекисей. Это, в свою очередь, приводит к нарушению тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и активизации процессов гликолиза. Последнее в конечном итоге сопровождается ещё большим усилением гипоксии.

Для стадии недостаточности адаптивных механизмов характерно развитие комплекса взаимосвязанных нарушений:

- расстройство и недостаточность функций регуляторных (нервной, эндокринной, гуморальной, иммунной) и исполнительных [сердечно-сосудистой (микроциркуляции, регионарной и системной гемодинамики), дыхательной (вентиляционной, диффузионной, перфузионной), выделительной, детоксицирующей и др.] систем;
- значительные, критические отклонения от нормального диапазона показателей гомеостаза (pO_2 , pCO_2 , pH, кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, осмотического давления, онкотического давления и др.);
- повреждение субклеточных, клеточных и межклеточных структур и нарушение их взаимосвязи и взаимного влияния;
- нарушение жизнедеятельности организма в целом.

Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма проявляется переходом функционирования организма на «экстремальное регулирование», включающее следующие изменения:

- гипо- и деафферентация ЦНС, а также тканей и органов;

- сохранение минимума афферентации для обеспечения жизненно важных функций, особенно дыхания и кровообращения;
- минимизация функционирования тканей, органов, систем и организма в целом;
- недостаточность функций вплоть до развития распада физиологических и функциональных систем;
- переход нервно-эндокринно-иммунного регулирования на метаболическое регулирование функций тканей, органов и систем;
- минимизация энергетических и пластических процессов;
- усиление метаболических расстройств.

Основу нарушений метаболизма при ЭС составляет прогрессирование различных видов гипоксии, играющей важную патогенетическую роль в развитии расстройств энергетического и пластического обменов (в том числе, белкового, липидного, углеводного, витаминного, водного, электролитного, кислотно-основного и др.).

Важное патогенетическое значение в развитии ЭС имеют такие изменения:

- дефицит макроэргов (АТФ, КРФ) и увеличение содержания продуктов их гидролиза (АДФ, АМФ, аденозина, неорганического фосфата);
- развитие и нарастание метаболического ацидоза (повышение содержания молочной, пировиноградной кислот, кетоновых тел);
- снижение биосинтетических процессов (ферментов, белков, сложных и даже простых соединений);
- торможение репаративной регенерации;
- повреждение клеточных мембран в результате активизации свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидных компонентов биомембран;
- нарушение активного транспорта ионов, мономеров, ФАВ, гормонов через клеточные и субклеточные мембраны;
- увеличение образования и действия тканевых гормонов, кининов, лизосомных ферментов;
- нарастание деструкции клеток и тканей;
- развитие денатурации белков;
- возникновение и нарастание токсемии.

3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Практически при всех видах ЭС развиваются сходные расстройства жизненно важных исполнительных и регуляторных систем и организма в целом.

Расстройства системы крово- и лимфообращения характеризуются развитием нарушений не только микроциркуляции (МКЦ), но и региональной и системной гемо- и лимфодинамики.

Расстройства МКЦ, прежде всего, проявляются нарушениями перфузии различных по виду и размерам микроциркуляторных сосудов в результате первоначального спазма артериол, прекапиллярных сфинктеров и венул, сменяющегося открытием и расширением большинства прекапиллярных сфинктеров, обменных (нутритивных) капилляров и венул, их метаболическими и структурными нарушениями, повышением их проницаемости для белков, форменных элементов крови, развитием сладж-синдрома, гиперкоагуляции крови, микротромбоза, тромбоэмболии и стаза сосудов в различных, в том числе в жизненно важных органах (лёгких, почках, печени, сердце, мозге).

Расстройства системной гемодинамики проявляются преимущественно снижением ОЦК, тонуса артериальных и венозных сосудов и их чувствительности к вазопрессорным нервно-гуморальным влияниям и венозного возврата крови к сердцу, а также развитием выраженной тахикардии, различных видов аритмий сердца, уменьшением коронарного кровотока, сердечного выброса, нарушением трофики миокарда. Всё это, в конечном итоге, приводит к формированию и усилению сердечно-сосудистой недостаточности.

Расстройства системы внешнего дыхания характеризуются сначала временным периодом гипервентиляции лёгких, сменяющимся развитием и усилением их гиповентиляции за счет снижения глубины и увеличения частоты дыхательных движений, нарушением соотношения фаз вдоха и выдоха, появлением и нарастанием различных видов периодического дыхания (волнообразного, вставочных вздохов, типа Биота, типа Чейна-Стокса, как неполного, так и полного). При прогрессировании патологического процесса, приводящего к умиранию, возникают и нарастают терминальные типы дыхания (Куссмауля, апнейстическое и, особенно, гаспинг дыхание). При ЭС нарушаются не только вентиляция лёгких, но и альвеолокапиллярная диффу-

зия газов, и лёгочная перфузия. Всё это приводит к развитию и нарастанию дыхательной недостаточности.

Расстройства системы выделения характеризуются развитием и прогрессированием нарушений жизненно важных процессов в почках (филтрации, реабсорбции, экскреции, секреции, метаболизма). Это проявляется количественными и качественными изменениями мочи (олигурией и даже анурией, протеинурией, азотемией и др.), свидетельствующими о формировании и прогрессировании почечной недостаточности.

Расстройства системы пищеварения, функций печени и метаболических процессов характеризуются подавлением секреторной, переваривающей, всасывательной, экскреторной, инкреторной, моторной, детоксицирующей (обезвреживающей) функций пищеварительного тракта и печени, а также нарушением энерго-, гликогено-, липидо-, мочевино- и аммонийсинтетической функций многих органов (особенно почек и печени). Это приводит к развитию не только гипо- и диспротеинемии, но и к расстройствам углеводного, липидного, пигментного, витаминного и других видов обмена, и, в конечном итоге, к развитию и усилению недостаточности системы пищеварения, печёночной недостаточности и нарушений метаболических процессов, сопровождающихся накоплением в организме разнообразных недоокисленных продуктов метаболизма и развитием сначала компенсированного, а позже и декомпенсированного ацидоза.

Расстройства нервной, эндокринной, гуморальной и иммунной регуляторных систем при ЭС, как правило, возникают вторично, в результате либо дефицита энергетических (особенно АТФ и КРФ) и пластических веществ (особенно углеводов и незаменимых аминокислот), либо нарушений систем кровообращения, дыхания и детоксикации.

Нервная, эндокринная, гуморальная и иммунная системы могут страдать последовательно или одновременно в зависимости от вида, тяжести и скорости развития ЭС.

В нервной системе в разной последовательности и степени выраженности могут нарушаться либо соматический отдел (локомоторный и/или сенсорный), либо автономный отдел (симпатический и/или парасимпатический), как их центральные (корковые, подкорковые, стволовые, спинномозговые), так и периферические структуры (черепно-мозговые и спинномозговые нервы, ганглии, преганглионар-

ные и постганглионарные нервные волокна, микроганглии, синапсы, рецепторы).

В эндокринной системе также в разной последовательности и интенсивности нарушаются те или иные комплексы, центральные (гипоталамус, гипофиз, эпифиз и др.) и периферические отделы (железистые и внежелезистые звенья). Быстрее всего угнетаются гипоталамо-гипофизарно-гонадный и гипоталамо-гипофизарно тиреоидный комплексы и инкреторный аппарат поджелудочной железы (особенно её инсулярный островковый аппарат). Позже всех угнетается гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая система, особенно её центральный отдел.

В иммунной системе вновь в разной последовательности и степени выраженности угнетаются центральные и /или периферические звенья либо клеточного, либо гуморального, как специфического, так и неспецифического иммунитета. В итоге формируются и прогрессируют различные виды вторичного иммунодефицита.

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФОРМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

4.1. Коллапс

Термин *коллапс* (*collapsus*) происходит от латинского слова *collabor*, что означает «внезапно ослабевший», «упавший». Наряду с термином коллапс широко используется термин *коллаптоидное состояние*, представляющее лёгкую форму коллапса.

Коллапс – остро возникающая сосудистая недостаточность, являющаяся следствием развития ряда тяжёлых заболеваний и действия различных чрезмерных патогенных факторов. Характеризуется быстрым и значительным падением сосудистого (артериального и венозного) тонуса, снижением ОЦК и уменьшением перфузии тканей и органов (в том числе мозга, сердца, лёгких).

Коллапс не является ни патологическим состоянием, ни нозологическим заболеванием. Он рассматривается как самостоятельный патологический процесс или как клинический синдром, входящий в те или иные заболевания. Коллапс приводит к быстрому развитию недостаточности общего кровообращения, характеризующейся резким снижением артериального (особенно диастолического) и веноз-

ного (особенно центрального) давления, количества циркулирующей крови, развитием первичной и обычно прогрессирующей циркуляторной гипоксии, нарастающим нарушением метаболических процессов и функций различных уровней организации организма.

Коллапсы классифицируют преимущественно по этиологическому принципу, хотя используются и другие принципы, в том числе, патогенетический.

По этиологии выделяют следующие виды коллапсов: 1) токсический, 2) инфекционно-токсический, 3) панкреатический, 4) гипоксический, 5) гипокапнический, 6) ацидотический, 7) гипертермический, 8) дегидратационный, 9) ожоговый, 10) геморрагический, 11) плазморрагический, 12) кардиогенный, 13) ортостатический, 14) психогенный, 15) энтерогенный (алиментарный).

Наряду с причинными факторами, большое значение в развитии коллапса имеют такие неблагоприятные условия, как сердечная недостаточность (инфаркт миокарда, аритмия сердца, кардиомиопатия), сниженное барометрическое давление, повышение температуры, влажности и радиации внешней среды, сниженная реактивность, возбудимость, резистентность организма, особенно сердечно-сосудистой системы.

В *этиологии коллапса* ведущее значение имеет интоксикация организма. Интоксикация оказывает прямое повреждающее воздействие на кровеносные сосуды, сердце и систему кровообращения в целом. Важную роль играет и опосредованное влияние на ССС, реализуемое через раздражение или повреждение различных интерорецепторов и гладких мышц сосудов.

По происхождению выделяют следующие основные виды коллапсов: 1) гиповолемический (геморрагический, плазморрагический, дегидратационный, ожоговый, токсический, инфекционный); 2) вазодилатационный (панкреатический, гипертермический, токсикоинфекционный, ортостатический); 3) миокардиальный (миокардит, аритмии и тампонада сердца, снижение сердечного выброса, УО, МОК, венозного возврата крови к сердцу).

В *патогенезе коллапса* ведущее значение имеет остро возникающее несоответствие между объёмом циркулирующей крови (неизменном или чаще сниженном) и объёмом сосудистого русла (чаще увеличенном или неизменном). Отмечаемое при коллапсе перераспределение крови в сосудистом русле обычно характеризуется увели-

чением кровенаполнения органов брюшной полости и уменьшением кровенаполнения других органов (кожи, мышц, головного мозга).

Коллапс возникает в результате несоответствия между возросшими метаболическими потребностями мозга и сниженным поступлением крови в его структуры (особенно кору больших полушарий). Последнее, главным образом, определяется снижением системного АД, обусловленного уменьшением либо общего периферического сопротивления сосудов, либо ОЦК, либо сердечного выброса, либо их сочетания.

Важную роль в механизмах развития этого несоответствия играют следующие факторы:

- возбуждение ПСНС, в том числе М-холинорецепторов органов (сердца, сосудов и др.), ганглиев ПСНС, вазодилаторного отдела сердечно-сосудистого центра (ССЦ);
- избыточное образование и действие вазодилаторных ФАВ (ацетилхолина, гистамина, кининов, простагландинов E, I, A; оксида азота, аденозина, молочной, пировиноградной и кетонных кислот и др.);
- угнетение СНС, в том числе α -адренорецепторов, ганглиев СНС, вазоконстрикторного отдела ССЦ;
- недостаточное образование и действие вазоконстрикторных ФАВ (НА, А, P_gF₂, АТ-2 и АТ-3, вазопрессина и др.);
- неадекватная компенсаторная реакция симпатoadреналовой, гипофиз-кортикоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) и гипоталамо-нейрогипофизарной вазопрессинозой системы;
- резкое уменьшение содержания в организме ионов натрия и кальция и увеличение содержания ионов калия;
- повышение проницаемости кровеносных сосудов;
- развитие расстройств микроциркуляции и капиллярно-трофической недостаточности;
- расстройство систем крови и гемостаза;
- развитие печёночной недостаточности;
- парез гладких мышц сосудов и др.

Всё это сопровождается снижением венозного возврата крови к сердцу, уменьшением диастолического наполнения сердца, падением уровня как ЦВД, так и АД, приводящим к развитию гипоперфузии, гипоксии, нарушений метаболизма и функций органов, в том числе

жизненно важных (мозга, сердца, печени, почек, надпочечников и др.).

Следует отметить, что, несмотря на большое сходство патогенеза и проявлений различных видов коллапса, выявляются и определенные различия между ними.

4.1.1. Клинические проявления коллапса

Резко выраженная общая слабость (в связи с этим больной часто занимает горизонтальное положение тела с низко опущенной головой), головокружение, шум или звон в ушах, ухудшение зрения, жажда, зябкость или озноб, общая заторможенность, помутнение, но чаще сохранение сознания, иногда тошнота и даже рвота.

Объективно выявляют бледность кожи и слизистых оболочек, холодные конечности (особенно стопы и кисти). Отмечают тремор (мелкое дрожание) и иногда судорожное подрагивание пальцев рук.

Зрачки расширены, вяло реагируют на свет. Дыхание частое и поверхностное, не сопровождающееся чувством удушья. Отмечается тахикардия. Пульс слабого наполнения. Среднее АД снижено (обычно до величин ниже 70-60 мм рт.ст.).

Выявляют признаки коронарной недостаточности, генерализованные расстройства микроциркуляции, особенно усиленную адгезию и агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, микротромбоз, увеличение гематокритного показателя, замедление кровотока в различных сосудах, развитие циркуляторной гипоксии и метаболического ацидоза. Отмечают олигурию или анурию.

Тяжесть коллапса, как правило, прямо зависит от степени снижения ОЦК, сердечного выброса, АД, ЦВД, ОПС и нарастания циркуляторной гипоксии и метаболического ацидоза.

В течении коллапса, в отличие от шока, фазности не выявляют.

4.1.2. Принципы терапии коллапса

Эффективную терапию коллапса следует начинать как можно быстрее. Особое место должно занимать комплексное этиотропное и патогенетическое лечение.

С целью устранения несоответствия между сниженным тонусом сосудов (и как следствие увеличенным объёмом сосудистого русла) и

уменьшенным ОЦК рекомендуется неотложное использование следующих мероприятий и средств:

- необходимо быстро и эффективно устранить причину коллапса (например, ликвидировать или уменьшить кровотечение, интоксикацию, микробное обсеменение тканей, использовать необходимые антидоты, детоксиканты, антимикробные средства и др.);
- срочно придать больному (голове и телу) горизонтальное положение, а ноги приподнять;
- нормализовать центральное, органное и микроциркуляторное кровообращение;
- провести трансфузию крови, плазмы или кровезаменителей (реополиглюкина и др.), плазмоферез и др. (в целях как восполнения ОЦК, так и нормализации небιологических свойств крови);
- парентерально ввести фармакологические средства для активизации сердечно-сосудистого центра и сердца (препараты камфоры, кофеина, кордиамина, эпинефрина и др.);
- назначить сосудосуживающие средства (препараты мезатона, но-радреналина, десмопрессина, ангиотензинамида, мидодрина эффект которых возрастает при парентеральном введении глюкокортикоидов: дексаметазона, мазипредона, преднизона, кортизола и др.);
- нормализовать дыхание (ликвидировать дыхательную недостаточность, подействовать парами аммиака на слизистую носовых ходов, при необходимости назначить искусственную вентиляцию лёгких или гипербарическую оксигенацию).
- ликвидировать или уменьшить как гемодинамические, так и метаболические (особенно ацидотические) расстройства путем введения растворов глюкозы, гидрокарбоната натрия, витаминов, гормонов, ферментных препаратов, гепарина и др.
- назначить антигипоксанты (способные повысить устойчивость тканей организма к недостатку кислорода), антиоксиданты (ферментные и/или неферментные), фитоадаптогены, витамины.

5. ОБМОРОК

Термин *обморок*, или *синкопе*, происходит от греческого слова *synkope*, означающего «обрубание», «прекращение».

Обморок – остро возникающая недостаточность мозгового кро-

воображения, в его основе лежит преходящая ишемия, вызывающая циркуляторную гипоксию головного мозга. Характеризуется внезапно развивающейся кратковременной потерей сознания.

Виды обмороков: 1) психогенный; 2) истерический; 3) гипервентиляционный; 4) гипоксический (высотный, гипобарический); 5) ортостатический; 6) вазовагальный и др.

Основные клинические проявления обморока: 1) резко выраженная бледность кожи и слизистых оболочек; 2) ослабление дыхания (гиповентиляция); 3) ухудшение системного кровообращения (артериальная гипотензия, брадикардия и др.); 4) сужение зрачков; 5) тошнота; 6) гипоксические нарушения головного мозга и др.

В этиологии обморока важное место занимают различные экстремальные (главным образом, психогенные) факторы.

Ведущим патогенетическим фактором развития обморока является рефлекторное снижение АД в сосудах головного мозга, приводящее к быстрому падению перфузии его структур.

В генезе развития обморока большое значение имеет как локальная (внутриголовная), так и системная гипотензия, возникающая вследствие: 1) повышения активности парасимпатической нервной системы, её центров, блуждающего нерва, М-холинорецепторов; 2) ортостатической гипотензии; 3) аритмии сердца (особенно при синдроме Морганьи-Адамса-Стокса); 4) гипоксемии и гипоксии органов (особенно структур головного мозга) и т.д.

6. ШОК

Термин *шок* происходит от фр. *secousse* и англ. *shock*, что означает «удар», «толчок», «потрясение». Впервые данный термин был введён в научную литературу французским хирургом LeDran в 1737 г. (в том же году его труд был переведен на английский язык). Термин *травматический шок* ввёл в медицину Latta в 1785 г.

Общепринято рассматривать шок либо как типовой патологический процесс, либо как особое клиническое состояние, либо как клинический синдром, либо как начальную стадию тяжёлой травматической болезни, но не как нозологическую единицу.

Взяв за основу определение известного российского патофизиолога профессора (в последующем академика АМН) В.К. Кулагина (1978), можно заключить, что *шок* – *сложный остро развивающийся*

типовой патологический процесс, возникающий в ответ на действие чрезмерных патогенных факторов, вызывающих значительные повреждения клеточно-тканевых структур организма и раздражения рецепторов нервных проводников и центров и неадекватные избыточные реакции адаптивных как регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной, гуморальной, особенно СНС и САС), так и исполнительных систем (особенно системной и органной гемодинамики и микроциркуляции, дыхания и кислородного снабжения организма, энергетического и пластического обмена веществ, в том числе процессов детоксикации и др.).

Эти динамически изменяющиеся структурные, физиологические и метаболические процессы, проявляющиеся на любых уровнях организации травмированного организма, всегда приводят к развитию стойких нарушений гомеостатических параметров.

Проблема шока – важнейшая медико-социальная проблема всех, особенно, технологически развитых стран мира в связи с ростом травматизма, вызванного разнообразными повреждающими факторами. Шок рассматривается как один из самых тяжёлых патологических процессов. Смертность от него в различных странах мира колеблется от 10-30 % до 25-75 %.

В современных условиях большинство тяжело пострадавших, имеющих многочисленные сочетанные повреждения, не погибают на месте трагедии, а доставляются в специализированные медицинские учреждения. Врачи скорой помощи стали часто видеть эректильную фазу шока, причём, значительное количество травмированных госпитализируются в состоянии алкогольного опьянения.

6.1. Этиология шока

Причиной шока бывает действие сильных физических, химических, биологических и психогенных патогенных факторов на ткани организма в неблагоприятных внешних и внутренних условиях, приводящее к их повреждению. Чаще этиологическими факторами являются дорожно-транспортные, авиационные, производственные и другие аварии, катастрофы, падения с высоты, обрушения зданий при землетрясениях и взрывах, огнестрельные ранения в период вооружённых конфликтов, диверсий и т.д.

Тяжесть шока и смертность шоковых больных в значительной степени зависят от: 1) локализации травмы; 2) степени и обширности повреждения; 3) количества травмированных частей тела; 4) изолированности, сочетанных и комбинированных травм; 5) повреждений конечностей, груди, живота и/или головы (их костных и мышечных тканей, а также мозга, сердца, лёгких, печени, почек, селезёнки, органов пищеварительного тракта и др.)

В этиологии шока важную роль играют не только внешние, но и внутренние неблагоприятные условия: 1) высокая и низкая температура; 2) голодание, обезвоживание, гипокинезия, физическое и умственное переутомление; 3) гипоксия; 4) исходно повышенная реактивность, и пониженная резистентность организма; 5) дефицит резерва адаптации; 6) нарушенный уровень гомеостаза; 7) несвоевременное оказание квалифицированной медицинской помощи и т.д.

Существуют различные классификации шока по этиологии. Многие авторы выделяют три основных вида шока: 1) болевой; 2) гуморальный; 3) психогенный.

Болевой шок бывает экзогенным (травматическим, операционным, ожоговым, электрическим, абдоминальным, плевропульмональным и др.) и эндогенным (кардиогенным, геморрагическим, дегидратационным и др.).

Гуморальный шок может быть анафилактическим, септическим, токсическим и др.

Психогенный шок развивается под влиянием сильных и продолжительных психогенных травм, вызванных как отрицательными, так и чрезмерными положительными эмоциями.

В.К. Кулагин по этиологии выделяет следующие типы шока:

- *рецепторный шок*: психический; болевой; электрический;
- *травматический шок*: при механической травме (операционный, раневой, геморрагический, при длительном сдавлении ткани); ожоговый;
- *токсический шок*: эндотоксиновый; экзотоксиновый; анафилактический; септический;
- *ишемический шок*: турникетный; при тромбозе или эмболии артериальных сосудов;
- *центрогенный шок*: при повреждении спинного и/или головного мозга;
- *смешанный шок*.

6.2. Патогенез шока

В патогенезе любых типов шока большое значение имеют следующие патогенетические факторы.

- *Избыточная (неадекватная) болевая и неболевая афферентация* с различных рефлексогенных зон (экстеро-, интеро- и проприорецепторов; ноцицепторов, термо-, механо-, баро-, волюмо-, хемо- и др. рецепторов), но особенно с зон поврежденных и паранекротических структур. Поток нервных импульсов адресован различным отделам ЦНС (соматическим, автономным, эндокринным, лимбическим, ретикулярной формации и др.), которые возбуждаются и вызывают соответствующие многообразные ответы как регуляторных, так и исполнительных систем. Особенно значительно возбуждаются центры двигательной (пирамидной и экстрапирамидной), сенсорной (болевой и др.), вегетативной (сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, метаболической и др.) и эндокринной (гипоталамуса, а значит гипофиза и периферических эндокринных желез и др.) систем.

- После кратковременного и различного по интенсивности возбуждения ЦНС, сопровождающегося значительной активизацией регуляторных и исполнительных систем и органов, в зависимости от исходного состояния организма и его резервных возможностей, рано или поздно, но всегда наступает дефицит их энергетических, пластических и функциональных резервов. В результате этого ткани, органы и системы организма лишаются нормальной иннервации (двигательной, секреторной, трофической). Всё это приводит к развитию гипоксии, недостаточности питания и метаболизма тканей, ацидозу, угнетению основных жизнеобеспечивающих регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной) и исполнительных (кровообращения, дыхания, крови, выделения и др.) систем.

- *Гиповолемия* (снижение ОЦК, вызванное крово- и плазмотерей в результате повреждений кровеносных сосудов и /или повышенной проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, особенно, капилляров, а также депонирования крови).

- *Токсемия* (действие на различные, особенно жизненно важные, органы и системы эндо- и экзогенных токсических веществ: лизосомальных ферментов, денатурированных белков, белковых комплексов, продуктов их распада, продуктов деградации поврежденных клеток, токсинов кишечного и микробного происхождения, избытка

образующихся ФАВ: катехоламинов, гистамина, серотонина, ацетилхолина, кининов, простагландинов, аденозина, ионов калия и др).

- *Ацидоз* (сначала компенсированный, затем декомпенсированный за счет прогрессирующего накопления недоокисленных метаболитов, особенно, лактата, пирувата, кетокилот, перекисей, свободных радикалов и др.).

- *Гипоксия* – быстро развивающееся и прогрессирующее сначала в периферических, а затем и в жизненно важных органах и тканях уменьшение содержания и использования кислорода. Последнее возникает и усиливается в результате недостаточности либо кровообращения, либо внешнего дыхания, либо количества O_2 и HbO_2 в крови, либо внутреннего дыхания).

- *Дисметаболические расстройства* возникают в различных клеточно-тканевых структурах, как исполнительных, так и регуляторных систем, особенно в печени, почках, сердце, мозгу. Обусловлены нарушениями водно-электролитного, кислотно-основного, осмотического и онкотического баланса во внутриклеточных и внеклеточных пространствах, а также расстройствами белкового, липидного, углеводного, витаминного, медиаторного, гормонального и др. обменов веществ. Большое значение в развитии метаболических нарушений занимают также патологические изменения состава крови: гипо- и диспротеинемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, гипер-, а затем гипогликемия, дислипидемия, гиперферментемия, накопление кислых продуктов, дефицит бикарбонатов и др.

- *Расстройства системного, регионального и микроциркулярного кровообращения* (занимают наряду с вышперечисленными патогенетическими факторами одно из центральных мест в патогенезе, клинической картине и исходе шока).

У шоковых больных в ответ на действие шокогенной травмы (в том числе политравмы) могут развиваться и гипер-, и нормо-, и гиподинамия. Эти нарушения циркуляции крови характеризуются соответственно увеличенным, нормальным и сниженным сердечным выбросом (сердечным индексом), ударным индексом, АД на фоне централизации кровообращения и повышенного общего периферического сопротивления сосудов (ОПС) и тахикардии.

У пострадавших с разной степенью шока, локализацией и сочетанностью повреждений сердечная деятельность изменяется и по гипер-, и по нормо-, и по гиподинамическому типу.

С увеличением тяжести шока и у погибающих пострадавших нарастают нарушения общего, регионарного и микроциркуляторного кровообращения, а также продолжается развитие лёгочной, почечной, печёночной и полиорганной недостаточности.

6.3. Стадии шока

По предложению крупного советского ученого хирурга Н.Н. Бурденко (1935, 1938), в клинике шока выделяют две стадии: 1) возбуждения, или эректильную (кратковременную); 2) торможения, или торпидную (длительную).

Эректильная стадия характеризуется выраженной активизацией соматической и автономной нервной системы, особенно симпатической и симпатoadреналовой систем, повышением болевой чувствительности, общим двигательным и речевым возбуждением, эйфорией, часто неадекватным поведением, подъемом АД, тахикардией, спазмом периферических сосудов (особенно, кожи) и т.д.

Торпидная стадия в зависимости от динамики и выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов делится на три периода.

- *Первый период* характеризуется недостаточностью компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов (проявляется нарушениями кровообращения и дыхания в виде колеблющихся величин гипотензии и дыхательных движений).

- *Второй период* характеризуется максимальной выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов (отчётливой стабилизацией АД, функций и метаболизма).

- *Третий период* характеризуется декомпенсацией жизненных функций, структурно-метаболическими нарушениями, прогрессирующей гипоксией, интоксикацией, необратимыми изменениями в органах и системах, завершающимися развитием терминальных состояний.

Для торпидной стадии в целом характерно угнетение всех видов чувствительности, в том числе болевой, а также основных регуляторных и исполнительных систем организма (соматической нервной системы; периферических эндокринных желез, особенно, половых, щитовидной и поджелудочной; сердечно-сосудистой, дыхательной, вы-

делительной, детоксикационной, пищеварительной и др.).

Важно отметить, что сознание в динамике шока нарушается, но сохраняется вплоть до терминальных состояний.

Самостоятельный выход организма из шокового состояния невозможен. Требуется срочная интенсивная квалифицированная комплексная терапия.

6.4. Принципы профилактики и лечения шока

Они сводятся к реализации следующих мероприятий. Предупреждение и снижение транспортного, производственного (особенно промышленного) и бытового травматизма, военных и террористических конфликтов, повреждающих последствий природных катастроф (землетрясения, ураганы, смерчи и др.).

Быстрое и эффективное оказание пострадавшим само- и взаимопомощи, первой доврачебной, врачебной и специализированной медицинской помощи. Последняя заключается в использовании следующих профилактических и лечебных противошоковых комплексных мероприятий и средств:

- устранение кровотечения и кровоизлияний;
- восстановление нарушенного дыхания и кровообращения (обязательное уменьшение или ликвидация гиповолемии);
- снижение токсемии, ацидоза, ликвидация расстройств водно-электролитного обмена;
- проведение грамотной иммобилизации переломов костей;
- осуществление щадящей транспортировки пострадавшего в специализированное медицинское учреждение;
- устранение боли путем снижения активности ноцицептивной системы и активизации антиноцицептивной системы;
- снижение гиперактивности симпатической и парасимпатической активности систем путем назначения α -адреноблокаторов, центральных и периферических М- и Н-холинолитиков, препаратов холинэстеразы;
- ослабление гипоксии (дыхательной, кровяной, циркуляторной, тканевой) путем применения оксигенобаротерапии, антигипоксантов (гутимины, амтизола, олифена, лития оксибутирата и др.);
- уменьшение повышенной активности оксидантной системы (снижение процессов перекисного окисления липидов, уровня

- различных перекисей, свободных радикалов и др.) и активация антиоксидантной системы (путем использования ферментных и неферментных антиоксидантов: супероксиддесмутаза, пероксидазы, витаминов С, Е, А, препаратов селена и др.);
- внутриартериальное и/или внутривенное переливание одногруппной крови, различных противошоковых солевых, пептидных плазмозамещающих растворов;
 - введение в состав плазмозамещающих растворов средств, способных осуществлять транспорт кислорода (фторсодержащие соединения; полимеры, содержащие металлы с переменной валентностью; соединения, содержащие как компоненты хлорофилла, так и хиноидные соединения);
 - значительное усиление противошоковой эффективности плазмозамещающих растворов [путем включения в их состав солевых растворов, полиглюкина, реополиглюкина, глюкозы, витаминов (С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР); седативных средств (бромид натрия, оксибутирата лития и натрия и др.); стимуляторов ЦНС, дыхания и кровообращения (кофеина, этимизола и др.); спазмолитиков (папаверина, но-шпы и др.); гормональных препаратов (АКТГ, глюкокортикоидов: дексаметазона, преднизолона, кортизола и др.; инсулина); адаптогенов (дибазола, препаратов семейства аралиевых: женьшеня, биоженшеня и др.), ферментных препаратов (ингибиторов протеаз: контрикал, ингитрил и др.; холинэстеразы, рибонуклеазы, карбогидразы и др.)].

7. КОМА

Термин кома происходит от греч. *coma* – глубокий сон.

Кома – тяжёлое опасное для жизни состояние организма, характеризующееся глубоким угнетением ЦНС (проявляющимся потерей сознания, отсутствием рефлекторных реакций на различные внешние раздражители, в том числе и болевые), расстройством жизненно важных функций (дыхания, кровообращения, выделения и др.) и обмена веществ.

Продолжительность комы может быть небольшой (исчисляется часами) и длительной (исчисляется сутками).

Кома внешне напоминает патологический глубокий сон – *летаргию* (от греч. *letargia* – забвение) и *ступор* (от лат. *stupor* – бесчувст-

вие, неподвижность).

Из *летаргического состояния*, в отличие от комы, человек может выйти самостоятельно под влиянием сильных раздражителей. При летаргии функции и метаболические процессы организма резко снижены, но необратимых изменений в органах не возникает, в связи с этим человек в дальнейшем может вернуться к нормальной жизни.

Ступор характеризуется оцепенением организма, снижением рефлексов, но сохранным сознанием. Ступор рассматривают как преко-матозное состояние.

7.1. Этиология комы

Кома может развиваться в результате либо прямого (первичного) поражения ЦНС (кровоизлияния в мозг или механического, электрического, токсического, инфекционного и опухолевого поражения мозга), либо опосредованного (вторичного) токсико-инфекционного повреждения головного мозга вследствие первичного токсико-инфекционного процесса в других органах и тканях организма.

Комы бывают экзогенного и эндогенного происхождения.

В настоящее время различают более 30 видов ком, условно подразделяемых на пять основных типов:

1 тип – неврологические комы. Они обусловлены первичным поражением ЦНС. Среди них выделяют следующие виды ком: 1) апоплексическая кома (от греч. *apoplexia*— паралич), возникает при инсульте (как геморрагическом, так и ишемическом); 2) эпилептическая кома (при стойкой эпилепсии); 3) травматическая кома (при повреждении головного мозга); 4) термическая кома (при общем перегревании или переохлаждении организма); 5) кома при воспалении головного мозга и его оболочек (то есть при энцефалитах, менингитах и менингоэнцефалитах).

2 тип – эндокринные комы. Они обусловлены нарушением обмена веществ из-за двух основных причин: недостатка или избытка гормонов.

При недостатке гормонов выделяют следующие виды ком: 1) диабетическая (или гипергликемическая); 2) гипокортикоидная (при недостаточности коры надпочечников); 3) гипотиреоидная (при недостаточности щитовидной железы). При избытке гормонов комы бывают следующих видов: 4) тиреотоксическая (при базедовой бо-

лезни); 5) инсулиновая (гипогликемическая).

3 тип – метаболические комы. Они обусловлены потерей электролитов, воды, энергетических веществ. Среди них выделяют следующие виды ком: 1) хлоргидропеническая кома развивается у больных с упорной рвотой, в частности при стенозе (сужении) привратника; 2) алиментарная (голодная) кома.

4 тип – дыхательные комы. Они обусловлены нарушением газообмена. Среди них ведущим видом является гипоксическая кома.

5 тип – токсические комы. Они обусловлены либо эндогенной, либо экзогенной интоксикацией организма.

При *эндогенной интоксикации* развивается печёночная кома (при печёночной недостаточности), уремическая кома (при недостаточности почек), инфекционная кома (при малярии и других инфекциях).

При *экзогенной интоксикации* развивается медикаментозная кома (при отравлении барбитуратами), алкогольная кома (при отравлении этанолом и алкогольными напитками), метаноловая кома (при отравлении метиловым спиртом), фосфорорганическая кома (при отравлении фосфорорганическими веществами).

7.2. Патогенез комы

Разные по этиологии комы имеют не только отличительные, но и сходные (общие) механизмы. Так, для всех видов ком типичным является нарушение (угнетение) функций головного мозга, (особенно коры больших полушарий), что и приводит к прогрессирующему расстройству и потере сознания. Важное значение в генезе комы имеет поражение ретикулярной формации ствола мозга с выпадением её активирующего влияния на кору больших полушарий и другие структуры ЦНС, в результате чего расстраивается рефлекторная деятельность организма и угнетаются функции жизненно важных органов и систем.

В происхождении этих нарушений большое значение имеют следующие *патогенетические факторы*:

- *экзогенная или эндогенная интоксикация организма*, вызываемая экзогенными ядами и/или токсическими метаболитами (NH_3 , кетокислоты, производные фенола, индола и др.);
- *гипоксия* (дыхательная, циркуляторная, гемическая, тканевая,

- смешанная), возникающая вследствие нарушений поступления, связи с гемоглобином, транспорта и утилизации кислорода);
- *энергетическое голодание* образований как спинного, так и головного мозга (особенно коры больших полушарий), развивающееся в результате расстройств энергообразования (окислительного форфорилирования) и энергоиспользования в тканях мозга (главным образом, за счет их интоксикации и гипоксии);
 - *нарушения образования, поступления и метаболизма медиаторов, гормонов, ФАВ и мономеров* в различных структурах ЦНС;
 - *изменения физических свойств и структуры головного мозга* вследствие их прямых и опосредованных повреждений и разрушений, приводящие к тяжёлым расстройствам метаболизма и функций, как мозга, так и других органов и систем;
 - *расстройства кислотно-основного, электролитного, водного, углеводного, липидного, белкового и других видов гомеостаза мозга и других органов*; наибольшее патогенетическое значение имеет ацидоз, отёк головного мозга, повышение внутричерепного давления и др.;
 - *нарушения кровообращения* (особенно микроциркуляции) структур головного и спинного мозга, а также различных систем, органов и тканей организма;
 - *расстройства дыхания*, как центрального генеза, так и в результате отёка лёгких;
 - *нарушения метаболизма и функционирования жизненно важных органов* (почек, печени, кишечника и др.).

7.3. Клиническое течение и степени комы

Развитие комы может быть очень быстрым, почти мгновенным, или поэтапным – в течение нескольких дней.

Быстрое развитие возможно при коме любой этиологии, но чаще оно наблюдается при эпилепсии, черепно-мозговой травме, кровоизлияниях в мозг. Больной внезапно теряет сознание и в ближайшие минуты и часы у него развиваются все признаки глубокой комы: отмечается шумное глубокое дыхание типа Куссмауля; АД колеблется и постепенно снижается; развиваются различные нарушения ритма сердца, расстройства функций тазовых органов; зрачки сужены и на свет не реагируют; выражен цианоз кожи и слизистых оболочек, сни-

жается температура тела; большие нарушения отмечаются на ЭКГ, ЭЭГ и ЭКоГ.

При постепенном развитии комы выделяют прекому и четыре степени тяжести коматозного состояния.

Для прекомы характерно нарушенное (спутанное, заторможенное, сниженное, сонное), но сохраненное сознание, а также нарушенные рефлексы, координация движений и вегетативные функции.

Кома 1-й, или лёгкой, степени тяжести характеризуется способностью больного открывать глаза, но неспособностью фиксировать взгляд. Контакт с больным затруднен. Последний проявляет психическое беспокойство, не реагирует на обращенные к нему слова, но реагирует на болевые раздражители. У больного нарушены ЭЭГ и ЭКоГ.

Кома 2-й, или средней, степени тяжести рассматривается как неглубокая кома или сопор (лат. *sopor*– вялость, оцепенение). Она характеризуется исчезновением целенаправленных защитных (болевых) реакций, сохранением сухожильных и периостальных рефлексов и появлением патологических рефлексов (Бабинского, Россолимо, Бехтерева и др.). При этом вегетативные функции (дыхание, кровообращение, глотание, кашель) изменяются (ослабляются), но сохраняются. Возможны непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Нарастают нарушения ЭЭГ. Больной находится в глубоком сне (сопоре). Контакт с ним невозможен.

Кома 3-й степени тяжести, или глубокая кома, проявляется дальнейшими прогрессирующими нарушениями жизненных функций (частоты и ритма дыхания и сердцебиения, уровня артериальной гипотензии, снижением температуры тела, угнетением зрачкового, глотательного и кашлевого и других рефлексов, а также грубыми изменениями ЭЭГ).

Кома 4-й степени, или запредельная, или терминальная кома, характеризуется прекращением спонтанного дыхания, резким (критическим) снижением АД и температуры тела, полной арефлексией (угнетением функций и спинного, и продолговатого мозга).

Прогноз комы, особенно тяжёлой её формы, затруднителен. После выхода из комы, продолжавшейся несколько суток, обычно выявляются различные по характеру и степени нарушения не только нервной регуляции органов, но и психики.

7.4. Принципы терапии коматозных состояний

Важное место в устранении комы принадлежит как этиотропно-му, так и патогенетическому лечению.

Во-первых, необходимо устранить или резко ослабить действие причинных факторов и неблагоприятных условий на организм.

Для этого необходимо срочно использовать следующие мероприятия и средства:

- по нейтрализации и /или выведению из организма экзо- иэндогенных токсических веществ, в частности: 1) специфические антидоты; 2) промывание желудка и кишечника; 3) различные рвотные и солевые слабительные; 4) форсированный диурез; 5) энтеросорбцию, гемосорбцию, лимфосорбцию; 6) перитониальный диализ, гемодиализ, искусственную почку; 7) поливитамины; 8) антиоксиданты; 9) инсулин с глюкозой; 10) кататоксические гормоны (дексаметазон и др.);

- по уничтожению и ослаблению действия микроорганизмов в макроорганизме, в том числе в кишечнике (назначая эффективные антимикробные препараты);

- по нормализации температурного гомеостаза в случае действия на организм как высоких, так и низких температур (назначая соответственно либо холодовые, либо тепловые воздействия на всё тело, пищеварительный тракт и, особенно, на голову) и т.д.

Во-вторых, необходимо прервать или значительно снизить отрицательное действие на организм основных патогенетических механизмов, для этого используются следующие мероприятия и средства, направленные на:

- прекращение или ослабление избыточной афферентации (назначая различные блокаторы рецепторов);

- снижение интоксикации и инфицирования организма (применяя различные детоксицирующие и антимикробные средства);

- устранение кислородного и энергетического голодания организма, особенно жизненно важных систем и органов (путем введения антигипоксантов, антиоксидантов, назначения ингаляции кислорода или карбогена, проведения гипероксигенотерапии, искусственного дыхания и др.);

- скорейшую нормализацию нарушенных важнейших для жизни гомеостатических видов обмена веществ (водного, электролитного,

кислотно-основного, энергетического, пластического и др.);

- ликвидацию угрожающих жизни нарушений функций ведущих регуляторных и исполнительных систем (предупреждению и / или ликвидации отёка мозга, отёка лёгких, повреждения миокарда, серьезных нарушений системного, органного и микроциркуляторного крово- и лимфообращения, дыхания, крови, выделения, детоксикации и др.).

Следует подчеркнуть, что на всех этапах лечения различных видов, степеней и стадий коматозных состояний следует тщательно контролировать деятельностью ЦНС (особенно коры больших полушарий и жизненно важных центров), сердечно-сосудистой, дыхательной и детоксицирующих систем, а также своевременно и эффективно их корректировать.

8. ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИОДОВ УМИРАНИЯ

Преагональный период в зависимости от вида патологии, приводящей к умиранию, продолжается от нескольких минут до нескольких и даже многих часов и дней. Характеризуется снижением двигательной активности, условных и безусловных рефлекторных реакций, затемнением, спутанностью и даже отсутствием сознания.

Степень реакций и угасания нервной системы зависит от чувствительности и резистентности к гипоксии и интоксикации различных её отделов, особенно коры больших полушарий. АД падает с 65-55 мм рт. ст. до 15-5 мм рт. ст. Особенно снижается пульсовое и систолическое артериальное давление.

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) сначала повышается, потом уменьшается. Сохраняется тахикардия, снижается вольтаж зубцов ЭКГ. Сначала отмечают тахипноэ, затем развивается брадипноэ, обычно сменяющееся периодическим дыханием. Артериовенозная разница по O_2 увеличена, HbO_2 снижается (с 89-85 % до 84-74 %), pO_2 капиллярной крови уменьшается (с 70-55 до 55-40 мм рт. ст.).

Отмечают активизацию процессов гликолиза, проявляющуюся увеличением содержания недоокисленных метаболитов.

ЭЭГ сначала характеризуется явлениями десинхронизации (сменной α -ритма на θ -ритм и даже γ -ритм с уменьшением амплитуды), сменяющимися явлениями синхронизации (возвращением α -ритма,

затем появлением θ -ритма и даже δ -ритма).

Терминальная пауза продолжается от нескольких секунд до одной минуты. Характеризуется обездвиженностью пострадавшего, отсутствием у него сознания и рефлексов. АД и дыхание не определяются. Отмечают выраженную брадикардию (около 20 в минуту), снижение вольтажа ЭКГ, явления ишемии миокарда, а также резкое уменьшение содержания HbO_2 (до 40-30 %) и pO_2 (до 40-20 мм рт. ст.). Нарастает метаболический ацидоз (чрезмерно накапливаются в крови и тканях лактат, пируват, кетоновые тела). Сначала обнаруживают активизацию, а позже – торможение гликолиза (при содержании лактата 180 мг% гликолиз прекращается). На ЭЭГ регистрируют замедление биопотенциалов вплоть до развития изолинии (характеризующей молчание электрической активности коры больших полушарий мозга).

Агония по длительности колеблется в зависимости от вида патологии, сопровождающейся умиранием организма, от нескольких секунд до нескольких минут. Характеризуется возбуждением жизненных центров (дыхания, кровообращения), что проявляется появлением дыхания и увеличением ЧДД, сердечных сокращений, АД. Наряду с этим отмечают сниженный вольтаж ЭКГ и явления гипоксии миокарда. На ЭЭГ регистрируют появление и увеличения биопотенциалов, отражающих дисинхронизацию КБП.

Клиническая смерть продолжается, в зависимости от состояния организма, характера и скорости предшествующих периодов умирания и внешних условий, от 1 до 10 мин (чаще 2-6 мин).

Характеризуется обездвиженностью пострадавшего, отсутствием сознания, рефлексов, дыхания. АД не определяется. ЭКГ либо не регистрируется, либо определяется сильно изменённой (редкие биопотенциалы, явления ишемии, блокады, аритмии, трепетание и / или фибрилляция предсердий и желудочков). Отмечают резко уменьшенное содержание HbO_2 (ниже 30 %) и pO_2 (менее 20-12 мм рт. ст.), а также угнетение метаболических процессов, характеризующееся наличием выраженного ацидоза.

Важно отметить, что при общей гипотермии или охлаждении спинного и головного мозга срок клинической смерти можно существенно удлинить.

8.1. Принципы терапии терминальных состояний (краткая характеристика основных способствовоживления организма)

Оживление (реанимацию) умирающего организма можно проводить в любой период его умирания. Причём оно должно быть комплексным. Оживление организма будет тем эффективнее, чем раньше оно начато и чем в меньшей степени нарушены жизнеобеспечивающие регуляторные (особенно ЦНС, прежде всего, кора больших полушарий головного мозга), исполнительные (особенно, сердечно-сосудистая и дыхательная) системы, а также метаболические процессы (т.е., до развития в клеточно-тканевых структурах необратимых биохимических процессов).

Наиболее эффективным считают способ оживления, основанный на применении искусственных лёгких и сердца. Этот способ позволяет оживить организм через 10-20 мин после остановки его сердца. Но этот способ можно использовать только в условиях специализированной клиники (как правило, во время тяжёлых операций) с заранее подготовленной аппаратурой, большим количеством одогруппной крови и других средств. Более простым и быстрым, хотя и менее надёжным, считают способ оживления, предложенный Ф.А. Андреевым и В.А. Неговским и широко апробированный многими врачами мира. Он заключается в использовании аппарата искусственного дыхания и внутриартериальном (в сторону сердца) нагнетании под давлением подогретой до 38°C совместимой крови, плазмы или солевого раствора вместе с растворами глюкозы (декстрозы), адреналина. Этот метод эффективен только в течение нескольких (1-6) минут после остановки сердца.

В настоящее время используют более совершенный комплексный способ оживления умирающего организма, включающий применение таких мероприятий: 1) искусственное дыхание с целью восстановления самостоятельного дыхания и ликвидации гипоксии; 2) искусственное восстановление деятельности сердца и в целом системы кровообращения; 3) мероприятия и средства, предназначенные для нормализации обмена веществ в организме, особенно в ЦНС, сердце, печени и почках.

Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) – обязательное, срочное и патогенетически важное мероприятие, проводимое для восстановления хорошей вентиляции лёгких в целях оживления умирающего организма.

рающего организма.

Её проводят ритмично и столько времени, сколько необходимо для восстановления устойчивого (глубокого и регулярного) самостоятельного дыхания. Объём лёгочной вентиляции должен быть не менее 10-15 л/мин, но при каждом вдохе в лёгкие должно поступать не менее 0,8-1,5 л воздуха (O_2 , карбогена). До появления самостоятельного дыхания частота ритмичных искусственных вдохов должна составлять 20-25 в минуту, а после их появления – 10-15 в минуту.

Существует три способа ИВЛ: аппаратный, ручной, «рот в рот» или «рот в нос».

Аппаратный способ ИВЛ осуществляют с помощью специальных аппаратов ИВЛ и интубации трахеи, позволяющих проводить насильственные вдох и выдох, а также насильственный вдох и пассивный выдох. Для вдоха реже используют чистый кислород, чаще – смесь O_2 (95-98 %) и CO_2 (2-5 %), например карбоген (95 % O_2 и 5 % CO_2).

Ручной способ ИВЛ довольно прост и эффективен. Существуют разные варианты искусственного дыхания, среди них наиболее эффективны (т.е. отмечается наибольшая лёгочная вентиляция, как на трупах, так и на живых людях) комбинированные способы Сильвестра и Говарда, и особенно Калистова и Шеффера. Однако ручной способ ИВЛ в последнее время находит всё меньшее и меньшее применение (особенно при повреждениях грудной клетки, грудных мышц и органов грудной полости).

Способ ИВЛ «изо рта в рот» или «изо рта в нос» считают очень простым, надёжным и широко используемым как в нашей стране, так и за рубежом.

До проведения ИВЛ необходимо освободить ротовую полость пациента от инородных тел, тело – от стесняющей одежды, запрокинуть его голову назад (подложив под плечи валик из сложенной одежды), тем самым открыв вход в гортань. При ИВЛ «изо рта в рот» – закрыть носовые просветы путём сдавливания крыльев носа пальцами, а при ИВЛ «изо рта в нос» – закрыть рот пациента. После глубокого вдоха спасатель делает глубокий выдох в дыхательные пути пострадавшего. Количество выдохов должно быть менее 16 раз в минуту. При более частом искусственном дыхании тормозится восстановление самостоятельного дыхания.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую эффективность искусственного дыхания в начальные периоды умирания, при раз-

витии клинической смерти наряду с ИВЛ необходимо применение и других компонентов комплексного метода оживления, особенно восстановление нарушений сердечно-сосудистой системы и метаболических процессов.

Непрямой (закрытый) массаж сердца осуществляют путём ритмичного надавливания ладонями рук врача на нижнюю треть грудины больного с частотой около 60-70 в минуту до подъёма и удерживания у него АД на уровне 70-90 мм рт. ст. или до тех пор, пока кожные покровы пациента не порозовеют. Если в течение 20 мин непрямой массаж сердца не даёт положительного лечебного эффекта, необходимо перейти к прямому (открытому) массажу сердца.

Прямой (открытый) массаж сердца проводится после выполнения торакотомии (вскрытия грудной клетки), а затем необходимо производить ритмичные сдавления сердца ладонными поверхностями обеих рук с частотой 60-70 в мин. Прямой массаж сердца считают эффективным, если АД возрастает до уровня выше 60 мм рт. ст. Следует отметить, что этот вид массажа возможен только в специализированной хирургической клинике.

Внутриартериальное переливание (фактически нагнетание) крови (обогащённой глюкозой, витаминами, гормонами, кислородом, гидрокарбонатом натрия) по направлению к сердцу (т.е. против тока крови) проводят при АД ниже 60-50 мм рт. ст. и (особенно) при наступлении клинической смерти. Этот способ ускоряет и улучшает кровоток через органы (особенно сердце и мозг), а значит – эффективно восстанавливает в них резко нарушенные метаболические, а также физиологические процессы. Для этого используют систему внутриартериального переливания крови. Кровь нагнетают ритмично в любую доступную крупную артерию, начиная с давления 100-120 мм рт. ст., быстро доводя его до 180-200 мм рт. ст. При восстановлении сердечной деятельности внутриартериальное нагнетание крови прекращают и далее осуществляют внутривенное (сначала струйное под давлением 15-25 мм рт. ст., а затем капельное) переливание крови.

Внутрисердечное (внутримиокардиальное) введение раствора адреналина обычно применяют при слабости (асистолии) сердца, как правило, после неэффективного массажа сердца (как закрытого, так и открытого). 0,1 % раствор адреналина вводят в объёме 0,5-1 мл либо однократно, либо многократно. Цель использования адреналина – ак-

тивизировать работу миокарда, а также повысить тонус артериальных сосудов. Иногда адреналин сам может вызвать или пролонгировать возникшую фибрилляцию желудочков сердца и ускорить развитие необратимых изменений в миокарде.

Дефибрилляция сердца может быть химической или электрической.

- *Химическая дефибрилляция миокарда* – довольно простой, доступный, не требующий специальной и дорогостоящей аппаратуры, но недостаточно эффективный метод. Для этого рекомендуют внутриартериальное введение по направлению к сердцу сначала 7,5 % раствора калия хлорида (в количестве 1 мл/кг массы больного) совместно с 5-10 мл 1 % раствора новокаина, а позже (через 1-2 мин после применения раствора калия хлорида) – внутриартериальное введение 10 % раствора кальция хлорида (в количестве 0,25 мл/кг массы больного).

- *Электрическую дефибрилляцию миокарда* проводят с помощью специальных аппаратов – дефибрилляторов, работающих как от постоянного, так и от переменного электрического тока. Электрический разряд мощностью до 6 000-7 000 В и продолжительностью 0,01-0,1 с, пропускаемый через фибриллирующее сердце, обладая мощным раздражающим действием, обычно прерывает фибрилляцию миокарда и восстанавливает активность ведущего водителя ритма сердца – синусно-предсердного узла.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятиям «экстремальные состояния» и «экстремальные факторы».
2. Какова этиология экстремальных состояний?
3. Назовите и охарактеризуйте основные стадии развития экстремальных состояний
4. Каковы закономерности нарушения основных функций организма при экстремальных состояниях?
5. Что следует понимать под термином «коллапс»?
6. Каковы этиология, патогенез, клинические проявления и принципы терапии коллапса?
7. Что следует понимать под термином «обморок».
8. Каковы основные виды обмороков, их клинические проявления, и патогенез?
9. Дайте современное определение термину «шок».

10. Каковы этиология, основные виды и патогенетические факторы шока?
11. Назовите и охарактеризуйте стадии и принципы профилактики и лечения шока?
12. Что следует понимать под термином «кома»?
13. Назовите и охарактеризуйте основные типы, патогенез и принципы терапии коматозных состояний.
14. Что означает термин «терминальные состояния»?
15. Назовите и охарактеризуйте последовательно сменяющиеся друг друга периоды умирания.
16. Каковы черты сходства между терминальными и экстремальными состояниями?
17. Каковы принципы терапии терминальных состояний?

ГЛАВА 35

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРКОМАНИЙ И ТОКСИКОМАНИЙ

1. ВВЕДЕНИЕ

Многообразные природные и синтетические химические вещества и соединения, способные изменить психическую деятельность человека, в РФ делят на четыре группы:

1. *Наркотические средства, психотропные (психоактивные) вещества, запрещённые для использования людьми и производства* – героин, различные производные конопли (анаша, гашиш, марихуана), лизергиновая кислота, псилоцибин, мескалин и др.
2. *Наркотические лекарственные средства, назначаемые по медицинским показаниям* – кодеин, кокаин, амфетамин, этилморфина гидрохлорид, промедол, просидол, фентанил, морфин, кодеин и др.
3. *Психотропные (психоактивные) вещества, разрешённые для назначения людям, для этих препаратов допускают исключение некоторых правил контроля* – мезокарб, бемегрид, галотан, натрия оксибутират;
4. *Прекурсоры, для которых устанавливают меры контроля:* ацетон, толуол, серная, соляная, фосфорная кислоты и др.

К психотропным веществам и соединениям, согласно Международной конвенции (1971), относят средства, которые вызывают патологическое привыкание, оказывают стимулирующее или депрессивное воздействие на ЦНС, вызывают галлюцинации, многообразные нарушения (моторной функции, мышления, поведения, восприятия, настроения) и использование этих веществ может представить собой проблему для здоровья населения и социальную проблему. В медицинской практике вместо понятия «психотропные вещества» используют понятие «психоактивные вещества и средства».

Особое место, главным образом в спорте, среди них занимают *допинги* – различные наркотические, психотропные, гормональные и другие средства и препараты, которые искусственно повышают физическую и психическую работоспособность, снимают ощущение усталости, создают благоприятное для достижения спортивных целей психическое и физическое состояние. Допинги запрещены к употреб-

лению людьми во всех цивилизованных странах мира.

Случаи эпизодического или умеренного употребления ряда наркотиков и психостимуляторов носят название *наркотизма* (периодической наркотизации и психоактивизации).

Наркомания и токсикомания – тяжёлые формы патологии, характеризующиеся болезненным влечением к приёму в возрастающих количествах психоактивных (соответственно наркотических и токсических) веществ вследствие стойкой психической и физической зависимости от них и развитием синдрома абстиненции при прекращении приёма этих веществ.

Приём наркотических веществ вызывает развитие *наркоманий* (от греч. *narke* – оцепенение, *mania* – безумие, страсть).

Приём токсических (лекарственных, бытовых и производственных) химических веществ, вызывающих привыкание и зависимость, но не являющихся наркотиками, вызывает развитие *токсикоманий* (от греч. *toxikon* – яд, ядовитый; *mania* – безумие, страсть).

Наркотиками именуются такие вещества, которые отличаются от других веществ одновременным наличием следующих трёх взаимозависимых критериев:

- *Медицинский критерий* – вещество, лекарство, обладающее наркотическим действием и оказывающее на ЦНС только специфическое действие: седативное, галлюциногенное, стимулирующее, эйфорическое.

- *Социальный критерий* – немедицинское применение наркотических веществ с целью достижения желаемого эффекта осуществляется не только в небольших, но и в больших социально значимых группах людей.

- *Юридический критерий*, базирующийся на первых двух критериях (вещества, признанные Минздравом и Минюстом РФ в качестве наркотических средств, занесены в специальный список средств, не рекомендованных к самовольному приёму и запрещённых к распространению среди людей).

Количество лиц, допускающих немедикаментозное употребление наркотических и токсических средств в начале XXI века, несмотря на официальные запреты, достигло только в РФ почти 2 % населения и составило более 3 млн. человек. Причём как наркотические, так и токсические средства употребляют примерно 10 % молодых людей в возрасте до 25 лет. Количество наркозависимых людей продолжает

постоянно повышаться. Многие из этих лиц употребляют несколько психоактивных веществ.

Идентификация употребляемых наркоманом и токсикоманом того или иного психоактивного вещества может быть сделана на основании заявления самого пациента, объективного анализа мочи и / или крови или наличия у пациента наркотических и токсических средств и клинических признаков употребления какого-то психоактивного вещества.

Эффективность лечения наркозависимых людей до настоящего времени остаётся крайне низкой. Ремиссию более 1 года отмечают только у 10 % лечившихся в специализированных наркологических стационарах.

Важен такой социально значимый факт: среди наркотизирующихся лиц очень широко распространено ВИЧ-инфицирование, развитие разных (А, В, С, D, Е, F) гепатитов, многообразных вторичных инфекций, приводящих к ускорению и утяжелению их инвалидизации, сокращению продолжительности жизни и высокой смертности.

2. СОЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НАРКОМАНИЙ И ТОКСИКОМАНИЙ

Важно отметить, что наркомании и токсикомании присущи преимущественно людям молодого и среднего возраста, а в последнее два десятилетия их стали часто выявлять и у лиц подростково-юношеского и пожилого возраста.

Среди молодежи, употребляющей наркотики, около 50 % составляют учащиеся средних школ и гимназий, около 30 % – учащиеся ПТУ, лицеев, техникумов; 15 % – студенты вузов, около 5 % – молодые люди, имеющие другой род занятий. Наибольшая доля лиц (91 %), впервые употребивших наркотик, принадлежит группе 11-17-летнего возраста (относимой к так называемой группе «несмышлёнышей»). Мужчины и женщины страдают этими заболеваниями с одинаковой частотой.

К ведущим факторам риска наркоманий относят семейные проблемы (материальное и психологическое неблагополучие: конфликты с родителями и между родителями, оскорбления, психологическое давление, негативные действия со стороны родителей и т.д.). Причём, почти треть детей не знают о негативных медицинских последствиях

злоупотребления наркотиками.

Наиболее часто используют следующие виды наркотических средств: препараты конопли (более 55 %), галлюциногены (около 15 %), психостимуляторы амфетаминового ряда (около 11 %), препараты опия (более 5 %), кокаин (более 2 %), другие препараты (более 10 %).

Используются следующие основные способы их употребления: 56 % – курение, 32 % – инъекционный путь, 30 % – через рот, 7 % – ингаляционно.

Токсикомании, в том числе алкоголизм, развиваются у лиц любого возраста, причём, чаще у мужчин.

Большинство людей, употребляющих наркотические и токсические средства, не знают и не хотят знать о социальных последствиях их применения, которые сводятся к следующему: 1) наркоман не знает цену жизни, не может добиться успеха в жизни и получить образование и профессию; 2) он теряет контакт с родителями, родственниками, близкими людьми («пьёт слёзы, кровь, душевные и физические силы родных»); 3) наркоман не может создать полноценной собственной семьи и всегда заканчивает свою короткую жизнь в одиночестве.

К основным эффектам действия наркотических и токсических веществ относятся:

- *токсический дозозависимый эффект на органы и ткани – отмечают после многократного и даже однократного действия;*
- *неблагоприятное действие на потомство;*
- *формирование синдрома зависимости (привыкания) и др.*

3. ЭТИОЛОГИЯ НАРКОМАНИЙ И ТОКСИКОМАНИЙ

Развитие наркоманий и токсикоманий вызывает относительно длительный приём разнообразных наркотических и токсических веществ, используемых по медицинским показаниям (наркотические анальгетики и др.), так и с немедицинской целью (для устранения состояния дискомфорта, ликвидации или предупреждения плохого самочувствия, получения состояния психического комфорта и т.д.).

Найдено, выделено, синтезировано огромное количество различных химических групп наркотических и токсических веществ.

К медицинским (лекарственным) наркотическим и психотропным средствам относятся:

Опиоидные наркотические анальгетики: 1) группа морфина (морфин, промедол, просидол, этилморфина гидрохлорид, кодеин и др.); 2) производные фенилперидина (тримеперидин и др.); 3) другие опиоидные синтетические анальгетики (пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин, фентанил, лоперамид и др.).

Производные барбитуратов: 1) снотворные (барбитал, циклобарбитал и др.); 2) противосудорожные (фенобарбитал, бензобарбитал и др.).

Производные кокаина (кокаин, основание кокаина – крэк).

Транквилизаторы (анксиолитические средства): 1) производные бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, лоразепам, бромазепам, медазепам и др.); 2) производные дифенилметана (бенактизин и др.); 3) другие химические группы (бензоклидин и др.).

Нейролептики (антипсихотические препараты): 1) производные фенотиазина (аминазин, хлорпромазин, промазин, левомепромазин, перфеназин и др.); 2) производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол и др.).

Антидепрессанты: 1) ингибиторы МАО (ниаламид, пирлиндол и др.); 2) ингибиторы нейронального захвата (амитриптилин и др.).

Стимуляторы ЦНС: 1) психотропные стимуляторы (кофеин, кофеин-бензоат натрия, метиламид этилимидазолдикарбонат, амфетамин, мезокарб, этилтиобензимидазола гидробромид и др.); 2) аналептические средства (камфора, бемеград и др.).

К токсическим веществам и соединениям относятся все описанные выше лекарственные наркотические и психотропные средства, используемые в токсических дозах, а также следующие нелекарственные средства и соединения: производные конопли (анаша, гашиш, марихуана), героин (диацетилморфин), алкоголь и его суррогаты, лизергиновая кислота (LSD) и её препараты; мескалин, псилоцибин и др.; лаки, органические растворители, краски, клеи (БФ, Момент) и другие вещества и соединения бытовой химии.

4. ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРКОТИЧЕСКОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

4.1. Нейрофизиологическая теория

Нейрофизиологическая теория, разработанная в Московском институте психиатрии им. Сербского с участием член-корр. РАН И.П. Анохиной (дочери известного физиолога академика П.К. Анохина) основана на особенностях обмена нейромедиаторов в структурах ЦНС, главным образом, представляющих систему подкрепления.

Совершенно очевидно, что наркотические и токсические вещества (в частности, морфин, алкоголь и др.) формируют зависимость, действуя на систему подкрепления (локализованную преимущественно в стволе мозга) через обмен медиаторов. К основным медиаторам системы подкрепления относятся катехоламины (особенно дофамин).

Доказано, что в ответ на однократный приём наркотика или алкоголя происходит выброс катехоламинов с увеличением их содержания в пресинаптической области и синаптической щели. В результате возникает активация (возбуждение) нейронного ансамбля системы подкрепления головного мозга.

При длительном, многократном приёме наркотика или алкоголя каждый раз в ответ на их поступление в организм происходит высвобождение новых порций медиатора. В итоге его запасы снижаются и истощаются.

В отсутствие наркотика, алкоголя или другого токсического вещества при нормальном прохождении импульса возникает дефицит нейромедиаторов. Это ведёт к недостаточности возбуждения системы подкрепления, что проявляется упадком сил, снижением настроения, развитием отрицательной психоэмоциональной реакции. В итоге развивается психический дискомфорт, а позже и физический дискомфорт. Но стоит только вновь принять наркотик или алкоголь, это дискомфортное состояние организма исчезает, психическое состояние человека улучшается, его настроение поднимается, всё представляется в «розовом цвете».

Со временем в ЦНС возникает порочный круг, так как нейромедиаторы разрушаются всё быстрее и быстрее, а состояние организма ухудшается после приёма наркотического или токсического вещества через более короткое время. Таким образом, сначала *формируется психическая зависимость*.

В дальнейшем постепенно психическая деятельность человека вне приёма наркотика или токсического вещества заставляет принимать его всё чаще и чаще. Если не прекратить приём этих веществ, в организме *формируется физическая зависимость*. Возникающий при этом дефицит катехоламинов в организме, в том числе в ЦНС, компенсируется на очень короткое время. При частом же приёме наркотического вещества развивается резкий дефицит моноаминов, угрожающий жизни больного.

Постепенно организм запускает включение механизмов, усиливающих их синтез. При этом физическая зависимость нарастает. Каждый раз после приёма психоактивного вещества происходит выброс медиатора из депо, потом усиленный их распад, затем усиленный их синтез. Всё этого приводит к возникновению ускоренного метаболизма нейромедиаторов и вынуждает человека вновь принимать эти наркотические или токсические вещества. Если человек на данном этапе отказался по какой-либо причине от приёма психоактивного вещества, то повышенного выброса и распада нейромедиатора не отмечают, а усиленный его синтез сохраняется.

В результате в мозге и крови накапливается большое количество катехоламинов, особенно дофамина, что и лежит в основе абстинентного синдрома. Его симптомы: беспокойство, бессонница, психомоторное возбуждение, тремор, увеличение АД.

4.2. Теория конденсации

Суть этой теории заключается в том, что при употреблении наркотического или токсического вещества происходит конденсация продуктов его метаболизма с различными ФАВ. Например, при употреблении алкоголя отмечают конденсацию ацетоальдегида и дофамина. В результате образуются морфиноподобные вещества (эндогенные опиоиды), воздействующие на центры удовольствия и опиатные рецепторы различных структур антиноцицептивной системы. В итоге развивается эйфорическое состояние и зависимость организма от того или иного наркотика или токсического вещества.

5. ПАТОГЕНЕЗ НАРКОМАНИЙ И ТОКСИКОМАНИЙ

В патогенезе наркоманий и токсикоманий выделяют следующие, сменяющие друг друга, три стадии: 1) формирование психического влечения; 2) формирование физической зависимости; 3) истощение.

Основу этих стадий составляют следующие пять синдромов:

- 1) синдром наркотического опьянения;
- 2) синдром изменённой реактивности организма к действию соответствующего наркотика или токсического вещества или соединения;
- 3) синдром психической зависимости;
- 4) синдром физической зависимости;
- 5) синдром последствий хронической наркотизации (истощения).

Первые три синдрома составляют основу стадии психического влечения, четвёртый синдром – основу стадии физической зависимости, пятый синдром – основу стадии истощения.

Ниже будет дана краткая характеристика этих синдромов.

5.1. Синдром наркотического опьянения

Синдром наркотического опьянения включает определённые объективные, регистрируемые окружающими людьми психические и соматические симптомы, а также субъективные ощущения (которые характерны для опьяневших от алкоголя людей).

Состояние психики выражается определённым типом эйфории, включающей эмоциональные проявления, психические и соматические ощущения.

- Опи́йная эйфория складывается из ощущения соматического наслаждения и эмоционального покоя и блаженства.
- Эйфория при применении стимуляторов ЦНС проявляется интеллектуальным подъёмом и просветлением.
- Эйфория при использовании летучих ароматических веществ – удовольствием от красочного восприятия.
- После приёма ЛСД или гашиша эйфория определяется расстройством восприятия в виде мистики и фантастики.

Наркотическое опьянение проявляется количественным и качественным нарушением того или иного восприятия.

В частности, возможны обострение (стимуляция), снижение, из-

бирательность восприятия, а также психосенсорные и продуктивные расстройства в виде иллюзий или галлюцинаций. Одновременно выявляют разнообразные вегетативные нарушения (мидриаз или миоз, гипертермию или гипотермию покровов, снижение аппетита, повышение сексуальной активности и др.).

5.2. Синдром изменённой реактивности

Синдром изменённой реактивности включает такие симптомы:

- изменение формы потребления наркотического вещества, регулярное систематическое его потребление;
- повышение толерантности организма к наркотику;
- снижение и исчезновение защитных реакций организма;
- изменение формы опьянения.

Сначала приём наркотика становится регулярным, потом – систематическим. Не только появляется, но и усиливается влечение к наркотику, возрастает переносимость (толерантность) того или иного наркотика (в 5-200 раз). Для достижения определённого эйфорического эффекта человек должен принимать наркотик чаще и в больших количествах (дозах). При этом снижаются и исчезают различные защитные реакции (тошнота, рвота, потоотделение, икота, слюнотечение и др.).

5.3. Синдром психической зависимости

Включает следующие признаки:

- психическое (обсессивное) влечение к наркотику;
- способность достижения состояния психического комфорта в интоксикации;
- абстинентный синдром (слабо выраженный).

Психическое влечение проявляется в постоянных мыслях о наркотике, подъёме настроения при приближении его приёма и, наоборот, ухудшении и подавлении настроения при отсутствии наркотика или затруднении его приобретения. Все жизненные помыслы направлены на систематическое, более частое и в возрастающих дозах получение наркотических средств.

В перерывах между приёмами психоактивного средства человек испытывает состояние дискомфорта. Приём привычного или другого

наркотика ослабляет или ликвидирует это негативное ощущение.

Влечение к наркотику обостряется при неприятных переживаниях и разговорах о наркотиках.

С развитием наркомании формируется абстинентный синдром. После его купирования развивается временная ремиссия. Последняя сменяется психическим влечением к любому наркотику.

Психический комфорт возникает только при условии приёма наркотика, то есть только в условиях наркотической интоксикации.

Перечисленные синдромы составляют *стадию психического влечения* к психоактивному средству. Эту стадию нередко именуют невротозо-подобной (главным образом неврастенической) стадией. Это объясняется тем, что при уменьшении суточного приёма наркотического или токсического средства развиваются беспокойство, слабость, раздражительность (в частности, раздражительная слабость или неврастения), быстрая физическая и (особенно) умственная утомляемость, нарушение концентрирования внимания.

Длительность первой стадии психического влечения при употреблении разных наркотиков различна и колеблется от 2-6 мес (например, для морфина) до нескольких лет (например, для марихуаны).

5.4. Синдром физической зависимости

Данный синдром составляет основу одноименной стадии (*стадии физической зависимости*). Он включает следующие признаки: 1) физическое (компульсивное) влечение; 2) способность достижения состояния физического комфорта в интоксикации; 3) абстинентный синдром (сильно выраженный).

Физическое (компульсивное) влечение к наркотику становится непреодолимым и определяющим в жизни, замещая даже голод и жажду. Это влечение определяет мотивацию и действия наркомана, направленные на поиск и употребление наркотика независимо от окружающих условий. Физическое влечение проявляется такими вегетативными реакциями как мидриаз (расширение зрачков), гипергидроз, гиперрефлексия, тремор, сухость во рту и др.

Больной чувствует себя физически комфортно только находясь в состоянии интоксикации (т.е., только при употреблении наркотика). При отсутствии наркотика работоспособность, самочувствие, мышление ухудшаются, а при его приёме больной испытывает как

психический, так и физический комфорт.

У большинства наркоманов вне приёма наркотиков формируется *абстинентный (похмельный) синдром*.

Абстиненция (от лат. *abstinentia* – воздержание) *проявляется психическими, вегетативными, неврологическими и соматическими расстройствами, клиническая картина которых зависит от вида, дозы и продолжительности употребления наркотика.*

Выраженный абстинентный синдром – показатель сформировавшейся физической зависимости больного от наркотика. Организм нуждается не только в очередной, а и в более высокой дозе наркотика. В период абстинентного синдрома нарушаются и извращаются механизмы саморегуляции (защитные, компенсаторные и приспособительные реакции) организма.

Возникает суетливость, психомоторная подвижность, многоречивость, как правило, бледность кожных покровов, сухость кожи или гипергидроз (из-за снижения или повышения секреции потовых желез), тахикардия, артериальная гипертензия, увеличение тонуса гладких и скелетных мышц (приводящих к возникновению сильных болей – «ломок»), головные боли, боли в области желудка, возможны рвота, диарея, профузный пот, ухудшение настроения, ощущение тревоги, депрессии, тоски, злобы.

Состояние абстиненции может длиться от нескольких дней (для алкоголя) до месяцев (для опиоидов). Приём наркотика, токсического вещества, алкоголя, как правило, облегчает состояние больного. Организм самостоятельно восстановить нарушенный гомеостаз не может.

Стадия физической зависимости, длящаяся от 5 до 10 лет, характеризует начало социальной деградации личности.

5.5. Синдром последствий и осложнений хронической наркотизации

Этот синдром *составляет основу стадии истощения*, включающей самые разнообразные и обычно прогрессирующие расстройства. Они проявляются: 1) нарушениями сна и интеллекта; 2) развитием глубокой и максимально выраженной деградации личности; 3) снижением физической активности, биологических и социальных влечений и потребностей, сопротивляемости организма к действию разных

патогенных факторов; 4) формированием и усилением трофических расстройств, различных видов иммунодефицита, общего истощения; 5) развитием психопатии, слабоумия; обеднением эмоциональной сферы, разрушением личности; 6) возникновением психозов, парезов, параличей, повреждений жизненно важных внутренних органов (сердца, печени, кишечника, почек и др.).

Наркотические и токсические вещества, имея в целом общие механизмы действия, могут вызывать либо сходную, либо различную клиническую картину.

Наркомании и токсикомании – тяжёлые и трудно поддающиеся лечению заболевания.

Страдающие наркоманиями и токсикоманиями люди себя больными не считают.

У этих больных нет мотивации избавления от имеющегося у них недуга, в связи с этим их крайне сложно лечить.

6. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРКОМАНИЙ И ТОКСИКОМАНИЙ

В развитии различных видов наркоманий и токсикоманий важную роль играют следующие патогенетические факторы:

- *возбуждение положительных эмоциогенных структур мозга, приводящее к развитию эмоционально-позитивных реакций организма (удовольствия, наслаждения, радости, полового возбуждения);*
- *усиление образования и действия эндогенных медиаторов (трансммиттеров), активизирующих как опиоидные, так и неопиоидные структуры антиноцицептивной системы мозга;*
- *формирование устойчивого патологического состояния мозга (как основы поддержания состояния наркотической зависимости).*

Ведущая роль в возникновении и становлении наркоманий заключается в стимулирующем действии психоактивных веществ, главным образом, на следующие эмоционально-позитивные зоны (центры лимбической системы) головного мозга: 1) медиальный передне-мозговой пучок; 2) обонятельная луковица; 3) область перегородки головного мозга; 4) латеральный гипоталамус; 5) бледный шар; 6) срединный центр таламуса; 7) некоторые структуры среднего мозга, покрышки, хвостатого ядра, миндалина; 8) поясная извилина коры; 9) лобная извилина коры и др.

Система мозговых структур удовольствия требует постоянного подкрепления путём получения новых порций наркотика или электростимуляции мозговых зон старта.

Сотрудниками известного фармаколога академика А.В. Вальдмана и другими отечественными и зарубежными учёными в экспериментах на крысах, кошках и обезьянах показано, что назначение наркотиков, психостимуляторов и других психотропных веществ [морфина, кодеина, героина, меперидина, этонитазена, метадона, L-α-ацетил-метадола (ЛААМ), кокаина, амфетамина, метамфетамина, метилфенидата, никотина, прокаина и др.] активизировало реакцию электрического самораздражения эмоционально-позитивных центров (старт-зон) и тормозило деятельность эмоционально-отрицательных центров (стоп-зон) головного мозга.

Все психоактивные вещества оказывают своё специфическое действие через эндогенные субстанции – нейромедиаторы (трансммиттеры) и нейромодуляторы (нейрогормоны, нейропептиды).

- *Нейромедиаторы* включают биоамины (норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин), аминокислоты (глутаминовую и аспарагиновую кислоты, ГАМК, глицин), пуриновые нуклеотиды (АТФ и др.), пептиды: неопиоидные (вещество Р и др.) и опиоидные (энкефалины и эндорфины).

- *Нейромодуляторы* представлены, главным образом, пептидами. Они обладают не столько самостоятельным (как нейромедиаторы) физиологическим действием, сколько модифицируют эффект нейромедиаторов. Нейромодуляторы образуются в различных структурах нейрона, а также в нейроглии и действуют на различные участки нейронов, в том числе и внутриклеточно. Они, как правило, оказывают медленно развивающееся и длительно продолжающееся тоническое действие.

Нейромодуляторы, в отличие от нейромедиаторов, способны оказывать более широкое влияние на поступление афферентной импульсации в различные структуры головного мозга, а также изменять уровень бодрствования, память, процессы обучения и эффективность подкрепляющих систем мозга.

Особую патогенетическую роль в развитии наркоманий и токсикоманий играет *опиатно-опиоидная система мозга*. Показано, что эндогенные опиоиды (энкефалины и эндорфины) отчетливо модулируют активность нейронных ансамблей, участвующих в обеспечении

механизмов подкрепления (награды, удовольствия), а также устраняющих различные эмоционально отрицательные болевые ощущения и реакции.

Под влиянием наркотиков и токсических веществ происходит возбуждение различных структур не только *опиоидной системы* (эндорфиновой, энкефалиновой), но и *неопиоидных систем* (дофаминовой, норадреналиновой, серотониновой, гистаминовой, ацетилхолиновой и др.).

Под действием наркотических и токсических веществ отмечается активация аденилатциклазной, гуанилатциклазной, кальциевой и других систем, что приводит к изменению деятельности мозга и сдвигу баланса активности положительных и отрицательных эмоциогенных структур в сторону превалирования первых. Это сопровождается возникновением эйфории, удовольствия и других приятных ощущений.

При недостаточном введении экзогенных, уменьшенном синтезе эндогенных опиоидов, снижении количества и активности опиатных рецепторов либо усилении разрушения опиоидов баланс положительных и отрицательных эмоциогенных структур сдвигается в сторону превалирования последних. Это приводит к активизации ансамбля нейронов (входящих в состав стоп-зоны мозга), вызывающих превалирование отрицательных эмоций и сопровождающихся формированием абстинентного синдрома, развивающегося в разные сроки после отмены психоактивных средств, протекающего фазно и проявляющегося разнообразными субъективными ощущениями и нарушениями физического и психического состояния организма. При получении организмом различной негативной информации отрицательное эмоциональное состояние начинает значительно усиливаться. Человек со слабым типом ВНД это состояние преодолевает путём приёма новой порции наркотического или токсического вещества, возвращающего положительное эмоциональное состояние. Нейроны начинают адаптироваться к увеличенному количеству вводимых опиоидов за счёт возрастания количества опиатных рецепторов, часть из которых остаётся свободной (так как не связана ни с экзогенными, ни с эндогенными опиоидами).

При длительном наличии в организме заменителей эндогенных опиоидов по механизму отрицательной обратной связи уменьшается синтез эндогенных опиоидов, активизируются ферментные системы, разрушающие эти опиоиды.

Всё это приводит к формированию двух новых патофизиологических процессов: усилению синдрома абстиненции и повышению толерантности организма к наркотическому или токсическому веществу (соединению).

Человек становится наркозависимым, он вынужден увеличивать дозу используемого психоактивного вещества и сокращать перерыв между его приёмами.

Патологический процесс сначала развивается медленно, затем – всё быстрее и быстрее. Это способствует переходу возникших функциональных нарушений в органические. Таким образом, сначала формируется психическая зависимость организма от наркотика, затем (раньше или позднее) – физическая зависимость от него и прогрессирование органических изменений в различных тканях и органах, особенно в ЦНС (межнейронных связях соматических, высших вегетативных и эндокринных центров). Последнее сопровождается множественными расстройствами поведенческой деятельности, функций внутренних органов и различных эндокринных комплексов (гипоталамо-гипофизарно-полового, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного, гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового и др.).

При продолжающемся употреблении наркотических и токсических веществ развивается (с участием долговременной эмоциональной памяти) устойчивое патологическое состояние головного мозга, составляющее основу поддержания состояния наркотической зависимости и развития прогрессирующих нейротрофических и поведенческих расстройств, иммунодефицитов, снижения памяти и истощения организма, приобретающих необратимый характер и приводящих к мучительному летальному исходу наркомана.

7. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ НАРКОМАНИЙ

7.1. Злоупотребление опиоидами

Различные сорта мака и опия (содержащие около 20 алкалоидов), дериваты опия (морфин, кодеин, тебаин, героин, дионин, пантопон, омнопон и др.) и синтетические опиоидные препараты (фенадон, три-меперидин и др.) объединяет их морфиноподобное действие.

Часть этих препаратов наиболее широко используют по медицин-

ским показаниям в качестве наркотических анальгетиков. Их же, к сожалению, также широко применяют и с немедицинскими целями, вводя в организм как парентерально, так и через рот.

Только в РФ опиоидная наркомания составляет от 50 до 60 % всех видов наркоманий. Во всём мире этот вид наркоманий встречаются ещё чаще (в некоторых странах – до 90-95 % всех видов наркоманий). Особо увеличивается доля лиц, злоупотребляющих героином и новыми синтетическими наркотиками.

7.1.1. Действие морфинов

Наркотический эффект морфина проявляется уже при однократном использовании его в терапевтической дозе (10 мг).

Однократное или двукратное применение опиоидов, как правило, не вызывает влечения к ним. Неоднократное же их использование приводит к патологическому влечению (у героина – уже через 3-5 инъекций, у морфина – через 8-15 инъекций, у кодеина – через 25-35 приёмов).

При регулярном приеме наркотика последовательно развиваются первая, вторая, третья и четвертая стадия заболевания (опиомании).

Первая фаза морфинного опьянения сопровождается быстрым (10-30 сек) развитием узких зрачков (симптом «булавочной головки»), ощущение тепла в области поясницы или живота (поднимающегося вверх), покраснением лица, ощущения приятного легкого поглаживания кожи, облегчения в голове, радости. Фаза длится до 4-5 минут.

Вторая фаза (фаза «кайфа или нирваны») характеризуется приятной, благодушной истомой, ленивым удовольствием, тихим покоем, вялостью, малоподвижностью, появлением чувства тепла и тяжести в конечностях, развитием брадикардии и артериальной гипотензии, а также разных грезоподобных фантазий, искажением восприятия раздражителей.

Третья фаза (фаза сна) проявляется поверхностным сном в течение 2-3 часов.

Четвертая фаза (фаза последствия) характеризуется ухудшением общего самочувствия, появлением головной боли, разбитостью, беспокойством, тревожностью и тоской. Нередко возникает тошнота,

головокружение, мелкий тремор рук, языка и век.

За короткий период времени (1-3 месяца) употребления наркотика развиваются синдромы измененной реактивности, психической зависимости и физической зависимости, а также абстинентного синдрома.

При лишении регулярного (даже в течение короткого времени) употреблении наркотика быстро возникает выраженный абстинентный синдром, который длится до 2-6 недель.

7.2. Злоупотребление снотворными средствами

Для наркотизации чаще всего используют барбитураты (амитал натрия, нембутал, циклобарбитал и др.), а также вещества небарбитурового ряда: производные мочево́й кислоты (бромизовал), пиридина и пиперидина (ноксирон) и др.

Наркотическое опьянение возникает при использовании этих средств в дозах, в 2-3 раза превышающих терапевтические.

Для получения эйфорического эффекта снотворные средства принимают внутрь или внутривенно.

Признаки синдромов изменённой реактивности, психической и физической зависимости развиваются довольно быстро. Так, при ежедневном приёме 0,5 г барбитуратов они возникают в течение 3-4 месяцев, а 0,8 г – в течение 1-1,5 месяцев.

Абстинентный синдром возникает на 2-3 сутки после лишения больного транквилизатора и длится обычно около 3-7 недель.

7.3. Злоупотребление успокаивающими средствами

Успокаивающие средства (транквилизаторы: диазепам, нитразепам, феназепам, лоразепам и др.) широко (до 3-5 % населения) используют (главным образом, женщины) как в целях купирования тревоги, волнения и страха, так и для ослабления психосоматических расстройств.

Уже через 1,5-3 недели регулярного приема транквилизатора ослабляется его седативное действие и возникает, и усиливается его стимулирующий эффект. Больные становятся более активными, бла-

гожелательными, собранными. У них появляется ощущение легкости, тепла и приятного поглаживания кожи.

Со временем (при повторном приеме транквилизатора) снижается его эйфорические ощущения, возникает нистагм, диплопия, амнезия, агрессивность, злобность, сухость во рту, тремор, артериальная гипертензия. Больные становятся асоциальными личностями, паразитами, ворами. При употреблении транквилизаторов (диазепина, нитрозепама, феназепама, лоразепама) в дозах, в 5-10 раз превышающих терапевтическую, особенно, в сочетании с алкоголем, возникают наркоманические симптомы уже через 1-2 месяца от начала злоупотребления этими средствами. Они проявляются опьяняющим, стимулирующим и эйфорическим действиями.

Абстинентный синдром продолжается около 2-3 нед.

7.4. Злоупотребление препаратами кокаина и стимуляторами амфетаминового типа

С давних времен известно, что для снятия усталости, подавления голода, выполнения тяжёлой и длительной работы можно жевать листья коки, эфедры, ката, пить заварку листьев чая, мате, плодов кофе, какао, орехов кола. Оказалось, что стимулирующим ЦНС (в том числе, наркотическим) действием обладают содержащиеся в этих растениях такие вещества, как кокаин, амфетамин и его производные, а также эфедрин и кофеин.

Заболеваемость этим видом наркомании в РФ составляет около 1-2 % всех видов наркоманий. За рубежом, особенно в странах ближнего Востока и восточной Африки, катизмом страдают около 80 % мужчин.

Для достижения эйфорического (опьяняющего) эффекта эти средства принимают путём вдыхания носом, курения (крэк), парентерально (внутримышечно и внутривенно). Наркотическое действие амфетамина в 5 раз, а первитина – в 10 раз выше, чем эфедрина.

При приёме кокаина ослабляются процессы торможения в ЦНС, человек становится более активным, обостряются его слух и зрение, возникает чувство повышенной (либо объективно, либо субъективно) физической силы, выносливости, активизируется мыслительная деятельность (особенно по воспроизведению старого материала).

Длительность опьянения кокаином составляет 1-1,5 ч, катином – 2 ч, амфетамином – 2-3 ч, эфедринном – 4-5 ч. После опьянения в течение нескольких дней отмечают физическую и психическую слабость, нарушения сна, снижение либидо и потенции.

При непродолжительном употреблении кокаина сначала возникает опьянение, затем – физическое расслабление, после него – психическое расслабление. Наркоман со временем становится неподвижным. Настроение у него обычно снижается и становится подавленным, развиваются тоска или душевная пустота, тяжёлый сон.

Длительное употребление кокаина и стимуляторов амфетаминового типа приводит к развитию у наркомана социальной декомпенсации (снижается интеллект, появляется старческий неряшливый вид, больной становится паразитом общества), него развивается психофизическое истощение, нередко заканчивающееся даже гибелью.

При передозировках кокаина, особенно в молодом возрасте, очень часто развиваются инфаркты миокарда и инсульты, нередко приводящие к смерти.

7.5. Особенности лечения некоторых видов наркоманий

7.5.1. Лечение наркомании морфинного типа

Справиться с острыми проявлениями передозировки и с синдромом отмены достаточно просто, но устранение пристрастия к опиатам представляет сложную социально-медицинскую задачу.

При остром отравлении морфинами *лечение направлено, прежде всего, на устранение угнетения дыхания, брадикардии, гипотензии, миоза и, особенно, на ликвидацию комы.* Помимо поддержки дыхания, средством выбора является налоксон – антагонист опиатных рецепторов, который препятствует угнетению кардиореспираторной системы. Использование блокаторов опиатных рецепторов основано на том, что после их введения наркотик не может связываться с рецептором, так как последний заблокирован. В связи с этим эффект наркотического средства не развивается.

Заместительная терапия при этом типе наркомании представлена метадоном. **Метадона гидрохлорид** – *синтетический, длительно действующий агонист опиатов, применяемы для детоксикации или длительной поддерживающей терапии больных с опиатной зависи-*

мостью. Являясь длительно действующим средством, он замещает короткоживущие наркотики (морфин и героин). При этом состояние больного стабилизируются с минимальными проявлениями синдрома отмены. Впоследствии проводят отмену метадона. Конечной целью подобной детоксикации является достижение пациентом состояния, при котором он бы не зависел от наркотика. Метадон противопоказан при зависимости от меперидина (димерола) и кодеина, когда его применение может усугубить зависимость. Кроме метадона используются агонисты опиатов (левоацетил метадон – LAAM, бупренорфин). В нашей стране в настоящее время любые метадоновые программы запрещены.

Для проведения опиатной детоксикации может быть использован клонидин, который не вызывает пристрастия к наркотику и развитие эйфории, поэтому может быть легко отменен.

Прямые антагонисты опиатных рецепторов (например, налтрексон, антаксон) не применяются при лечении острой передозировки, но используются в качестве профилактических средств при лечении опиатной зависимости. В частности, длительно действующий антагонист налтрексон прочно связывается с опиатными рецепторами и может блокировать эффекты позже вводимых наркотиков в течение 3-х суток, предотвращая развитие влечения.

Для лечения данного типа зависимости используются такие методы как психотерапия, поведенческая терапия, программы самопомощи и др.

7.5.2. Лечение кокаиновой интоксикации

Оно включает в себя следующие мероприятия и средства:

- 1) воздержание от приема кокаина;
- 2) бромкриптин (антагонист дофаминовых рецепторов) – для снижения влечения к кокаину;
- 3) аминокислота тирозин и трициклические антидепрессанты (дезипрамин и нортриптилин) – для снижения выраженности синдрома отмены;
- 4) бензодиазепины – для устранения тревоги, беспокойства;
- 5) диазепам (внутривенно);
- 6) охлаждение (с осуществления мониторинга температуры тела) – для устранения или уменьшения развития судорог, для устране-

- ния гипертермии;
- 7) бета-блокаторы, лидокаин – для устранения желудочковой тахикардии;
 - 8) блокаторы кальциевых каналов, нитраты, бета-блокаторы – для устранения загрудинной боли и др.

Лечение хронического злоупотребления кокаином (включающего две фазы: инициация абстиненции и предотвращение рецидивов), как правило, проводится в стационарных условиях. К сожалению, нет специфических эффективных препаратов, используемых для лечения кокаиновой зависимости. Основная цель лекарственного лечения – ликвидация влечения к кокаину, для чего используются трициклические антидепрессанты (дезипрамин, амитриптилин и др.). Среди других методов, используемых для лечения кокаинизма, следует отметить психотерапию, поведенческую терапию, программы самопомощи.

7.5.3. Лечение зависимости от седативно-снотворных и анксиолитических средств

Оно включает в себя экстренное лечение передозировки данных лечебных средств, а также лечение синдрома отмены.

Для экстренного лечения передозировки актуальным является, *во-первых*, ослабление воздействия препарата на организм, достигаемого путем назначения флюмазенила + специфического антагониста бензодиазепинов, диализа, гемосорбции, обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения вентиляции легких, коррекции кислотно-основных нарушений, достижения диуреза, *во-вторых*, предотвращение дальнейшего всасывания препарата путем назначения рвотных средств, проведения энтеросорбции, промывания желудка, *в-третьих*, предупреждения развития различных осложнений.

Для лечения синдрома отмены используется постепенное снижение дозы назначаемого седативного препарата. Также возможна замена одного препарата другим (в основном, применяется фенобарбитал).

Следует отметить, что выздоровление больного даже при комплексном лечении наркологических заболеваний носит условный характер. Правильнее было бы говорить не о выздоровлении, а о стойкой ремиссии, даже если пациент в течение многих лет воздержива-

ется от приема разных психоактивных веществ (ПАВ), что отнюдь не исключает возможности возникновения спонтанного или ситуационно обусловленного патологического влечения к ПАВ и возврата всех симптомов. Эффективность лечения наркозависимости до настоящего времени остается крайне низкой. Ремиссия более 1 года отмечается только у 10 % больных, лечившихся в специализированных наркотических стационарах.

8. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ ТОКСИКОМАНИЙ

8.1. Злоупотребление каннабиоидами (алкалоидами конопли)

Одно из ведущих мест в мире занимают наркомании, возникающие при злоупотреблении препаратами, изготовленными из разных сортов конопли (анаша, гашиш, марихуана, банг, гуаза, гунья, дагга, кафур, киф, харас, хуррус, черес), содержащими различные каннабиониды. Конопля, произрастающая и широко культивируемая в разных странах мира, содержит в разном количестве ароматические альдегиды каннабиола, обладающие одурманивающим эффектом, и используется людьми более 8 тысяч лет. Около 5 тысяч лет назад китайцы стали использовать ее в качестве лечебного средства.

Ответственным за наркотические эффекты считается трис-*D*-тетрагидроканнабиол (ТГК), содержание которого в разных сортах конопли, произрастающих в разных странах (Индия, арабские и азиатские страны и др.) резко отличается.

8.1.1. Наркоманическое действие гашиша

Удельный вес гашишной наркомании среди всех видов наркомании в РФ колеблется от 20 до 30 %, в южных мусульманских странах – до 60 %.

Гашиш представляет собой смолистое вещество, собранное с цветущих верхушек конопли.

В арабских и азиатских странах гашиш принимают в виде смолы (в кальянах, килимах, наргиле) или смеси с табаком (как средство для курения), либо принимают внутрь (в виде пилюль, заварки, добавок к пище, смеси с беленой или дурманом, жидкого экстракта в сочетании

с пряностями). В европейских странах гашиш в смеси с табаком обычно используют для курения.

Выделяют *четыре фазы* наркотического действия гашиша.

Первая фаза проявляется временным (2-10 мин) возникновением тревожной подозрительности и страха.

Вторая фаза характеризуется расслабленностью, легкостью, благодушием, ускорением мышления.

Третья фаза проявляется развитием тахикардии, артериальной гипертензии, дискоординации движений, а также парадоксальностью восприятия, спутанностью мыслей и эмоций, оглушительностью сознания. Наркоман начинает улыбаться и смеяться, когда улыбаются и смеются окружающие.

Четвертая фаза отличается спадом возбуждения, вялостью, слабостью, апатией, заторможенностью, полифагией, полидипсией, артериальной гипотензией, гипорефлексией, бледностью кожи, прояснением сознания и длительным беспокойным сном.

При длительном постоянном употреблении различных препаратов гашиша и других препаратов, полученных из конопли, сначала возникают признаки психической, а позже – физической зависимости. Формируется чувство жажды, голода, сухости во рту, затем – ощущение тепла, разливающегося по всему телу. Зрачки резко расширяются, на свет не реагируют. Возникают тахикардия, артериальная гипертензия, благодушие. Появляется лёгкость в теле, моторное возбуждение, желание танцевать, прыгать, принимать вычурные позы, ощущение радости, улыбчивость, смех.

В более поздние сроки развивается абстинентный синдром, проявляющийся недомоганием, усталостью, анорексией, быстрой сменой мыслей, импульсивностью, злобностью, возникновением иллюзий, фантазий, бреда, галлюцинаций. Нарушается контакт с окружающими людьми. Раздваивается личность. Гипертрофируется своё «Я» и т.д.

8.1.2. Наркоманическое действие марихуаны

Марихуана (*с португальского mariguango* – травка, сено) значительно менее наркогенна, чем гашиш. Марихуану получают из стеблей и листьев конопли с добавлением цветов.

Марихуану используют в разных странах мира как средство для

курения. К приёму марихуаны медленно развивается привыкание. Физическая зависимость формируется обычно через несколько лет. Первый приём средства, как правило, вызывает тошноту или рвоту.

Психические эффекты от приёма марихуаны дозозависимы. Маленькие дозы вызывают психостимулирующий эффект, средние и большие дозы – седативный (успокоительный) эффект, очень высокие дозы – галлюциногенный эффект.

При непродолжительном приёме марихуаны обычно выявляют релаксирующее действие, ощущение эйфории, благополучия, свободы, лёгкости. Повышается аппетит, подсыхают видимые слизистые оболочки, расширяются зрачки, развивается гиперемия конъюнктивы.

Длительный приём этого наркотика приводит к нарушению восприятия окружающей действительности, формированию ощущения страха, расстройствам различных двигательных реакций, а иногда даже к развитию иллюзий, галлюцинаций и психозов.

8.2. Расстройства при злоупотреблении алкоголем

Алкоголизм – распространённое в мире хроническое заболевание, обусловленное систематическим употреблением различных спиртных напитков.

Проявляется постоянной потребностью в опьянении и растущим влечением к алкогольным продуктам, а также развитием выраженного абстинентного синдрома при прекращении их потребления.

Алкоголизм – важнейшая не только медицинская, но также социальная и демографическая проблема многих стран мира.

Алкоголизм всегда приводит к расстройствам психической деятельности, неврологических и соматических нарушений, снижению работоспособности, утрате социальных связей и деградации личности.

К сожалению, во всём мире в последние десятилетия сохраняется тенденция к увеличению употребления спиртных напитков.

8.2.1. Этиология алкоголизма

Причина развития алкоголизма – частое использование различных алкогольных продуктов и их суррогатов, особенно на фоне следующих предрасполагающих факторов:

- *Биологические факторы:* 1) наследственная предрасположенность (наличие алкогольного гена – алкогена, ответственного за употребление алкогольных напитков), сопровождающаяся наличием алкоголиков в ряду поколений; 2) половая предрасположенность (мужчины примерно в 5 раз чаще страдают алкоголизмом, чем женщины); 3) дефицит в организме серотонина; 4) избыток опиоидных пептидов и т.д.

- *Психические факторы:* совокупность личностных качеств и различных (семейных, любовных, производственных и др.) переживаний и конфликтов.

- *Социальные факторы:* безработица, бедность, супружеская дисгармония, хронический стресс и др.

- *Подразжательные факторы:* подражание взрослым и сверстникам, систематически употребляющим спиртные напитки и их суррогаты.

Алкоголизм – полигенное наследственно-предрасположенное заболевание, на развитие которого наслаиваются определённые личностные качества, различные хронические стрессы и неблагоприятные условия жизни, быта и работы.

8.2.2. Патогенез алкоголизма

Патогенез алкоголизма достаточно сложен. Выделяют следующие основные патогенетические факторы влияния алкоголя и его продуктов на организм:

- 1) изменение строения, метаболизма и функций клеточных мембран;

- 2) повышение или понижение активности различных ферментных систем, изменяющих многие метаболические процессы в организме;

- 3) изменение количества продуктов распада алкоголя (ацетальдегида, ацетата и др.);

- 4) изменение конденсации продуктов распада алкоголя с различными ФАВ (главным образом, с дофамином);

- 5) изменение количества опиоидных пептидов и опиатных рецепторов.

При остром воздействии алкоголя, как правило, усиливается его метаболизм с образованием в печени и мозге тетрагидроизохиноли-

нов (ТГИХ), сальсолинола, опиоидов, опиато-дофаминовых комплексов и опиатных рецепторов. Это вызывает чувство ложного (алкогольного) комфорта.

Одновременно происходят такие изменения: 1) усиление метаболизма этанола и различных лекарств в микросомах печени; 2) изменение (подобное действию морфина) синтеза рилизинг-факторов в гипоталамусе и соответствующих тропных гормонов в гипофизе (в частности, снижение синтеза ЛГ, АКТГ, ТТГ и повышение образования СТГ и пролактина); 3) повышение активности антиноцицептивной системы (что сопровождается уменьшением болевого порога) и т.д.

При умеренном опьянении возникает стадия возбуждения, сменяющаяся затем стадией торможения (угнетения).

При постоянном применении этанола развивается алкогольная не только психическая, но и физическая зависимость, выраженный нарастающий абстинентный синдром при прекращении приёма алкоголя, а значит – алкоголизм. На фоне генетической предрасположенности, хронического стресса и токсических свойств продуктов распада алкоголя (особенно ацетальдегида) продолжается снижение синтеза опиоидных пептидов, опиато-дофаминовых комплексов, опиатных рецепторов и моноаминов (особенно серотонина).

При острой отмене алкоголя развивается состояние (синдром) абстиненции, характеризующееся дефицитом нейромедиаторов и энкефалинов, увеличением количества свободных опиоидных рецепторов и дофамина. Последнее приводит к уменьшению толерантности и увеличению чувства влечения к алкоголю, а также к развитию страха, тревоги, растерянности, депрессии.

8.2.3. Влияние разных доз алкоголя на ЦНС

Низкие дозы алкоголя обладают следующими влияниями:

- 1) эйфорическим действием;
- 2) увеличением умственной (в том числе творческой) активности и физической работоспособности;
- 3) повышением резистентности и иммунитета организма;
- 4) усилением расторможенности разных нервных структур (что проявляется возбуждением организма, сопровождающимся болтливостью, несдержанностью и снижением контроля вы-

пивших за своим поведением).

Средние и высокие дозы алкоголя после кратковременного эйфорического возбуждения проявляют снотворное, наркотическое и выраженное токсическое действие, а значит, способны угнетать психическую и физическую работоспособность и иммунитет.

Механизмы токсического действия алкоголя на ЦНС:

- стимуляция высвобождения катехоламинов и серотонина из пресинаптических структур ЦНС (особенно коры головного мозга, гипоталамуса и полосатого тела), что приводит к уменьшению их содержания в этих центральных нервных образованиях;
- торможение, как синтеза, так и высвобождения ацетилхолина в холинергических структурах головного мозга;
- ингибирование активности ГАМК-ергических структур мозга (составляющих ведущую эндогенную тормозную систему);
- снижение синтеза различных опиоидов, опиатных рецепторов в ЦНС и т.д.

8.2.4. Клиническое течение алкоголизма

Зависимость от алкоголя характеризуется теми же синдромами, что и наркомания.

- *Синдром изменённой реактивности* проявляется изменением (возрастанием) переносимости спиртных напитков и извращением их действия, снижением и исчезновением защитных реакций, способностью к систематическому их употреблению, амнезией в период опьянения.
- *Синдром психической зависимости* характеризуется психическим, obsessивным (психически навязчивым) влечением к опьянению, психическим дискомфортом в трезвом состоянии и улучшением (как правило, субъективным) психической деятельности в состоянии опьянения (алкогольной интоксикации).
- *Синдром физической зависимости* проявляется физической (компульсивной, неудержимой) потребностью в опьянении, потерей контроля за количеством выпиваемого спиртного, развитием абстиненции и улучшением физиологических функций в состоянии опьянения.
- *Синдром последствий хронической интоксикации* характеризуется множественными расстройствами психической, неврологи-

ческой, соматической и социальной деятельности:

– *Психические последствия*: астенизация, психопатизация, нарушение личностных качеств; аффективные расстройства с агрессивностью или суицидными попытками; «плоский», грубый, бестактный алкогольный юмор; острые и хронические психотические состояния (синдромы и психозы).

– *Неврологические последствия* проявляются в виде различных дисциркуляторно-токсических синдромов (эпилептиформного, Гайе–Вернике, мозжечкового, стриопаллидарной недостаточности), периферических полиневритов, атрофии зрительных и слуховых нервов и т.д.

– *Соматические последствия* проявляются органическими нарушениями органов сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и детоксицирующей систем, а также развитием выраженных полиэндокринопатий и иммунодефицитов.

– *Социальные последствия*: высокая заболеваемость и смертность (сокращение жизни на 15-20 лет), политравматизм, снижение трудоспособности, нарушения правил поведения и безопасности.

В развитии алкоголизма выделяют несколько стадий: преморбидную (продром), первую, вторую и третью.

Быстрое прекращение приёма алкоголя вызывает *абстинентный синдром*: мидриаз, экзофтальм, гиперемия кожи и слизистых оболочек верхней части туловища, обильное потоотделение, тремор пальцев, век, языка; налёт на языке, тошнота, рвота, склонность к диарее, задержке мочи, отсутствию аппетита, сна, головокружениям, болям в области головы, сердца, печени; нарастание тревоги, беспокойства, появление судорог.

Синдром последствий алкогольной интоксикации проявляется расстройствами психической, неврологической, соматической и социальной деятельности.

8.2.5. Диагностика алкоголизма

Алкоголики выглядят старше своих лет, обычно имеют неопрятный вид, волосы у них, как правило, взлохмаченные и тусклые. Кожа лица и верхней части туловища сначала розовые, затем бледные с по-

явлением телеангиэктазий на крыльях носа, щеках, шее, верхней части груди. Кожа становится пастозной, её тургор прогрессивно снижается. Отмечают нарастающую нечистоплотность, небрежность в одежде, волевою распущенность.

В начале развития заболевания алкоголики беззаботны, легкомысленны, неадекватно оценивают своё состояние и общение с окружающими людьми (медперсоналом, пациентами, товарищами, родственниками).

В течение длительного времени у них повышена переносимость алкогольных продуктов. Возникают синдромы изменённой реактивности, психической и физической зависимости, синдром абстиненции. Формируется неудержимое стремление к новому приёму алкоголя из-за невозможности переносить тягостные и многообразные абстинентные расстройства. У алкоголиков отмечают систематическое и обычно нарастающее нарушение трудовой дисциплины. Они становятся асоциальными личностями. Наиболее типична для хронической алкогольной интоксикации увеличенная и колеблющаяся активность печёночных ферментов (ГГТ, АСТ, АЛТ).

При злоупотреблении алкоголем страдает весь организм, развивается алкоголизм с частичным развитием цирроза печени, кардиомиопатии, полиневропатии, энцефалопатии, органических повреждений иммунокомпетентных органов, половых желёз, органов пищеварительной системы и других органов-мишеней.

1.2.6. Особенности терапии алкоголизма

Абсолютно эффективного препарата для лечения алкоголизма, который мог бы изменить силу воли больного и его стремление к трезвой жизни, пока еще нет. Цель, преследуемая при проведении современного лечения алкоголизма, двойка: *во-первых*, устранение нарушений, связанных с зависимостью от этанола и, *во-вторых*, устранение нарушений, возникших в результате его токсического действия на организм.

Дезитоксикационная терапия алкоголизма подразумевает удаление из организма токсических продуктов метаболизма алкоголя для купирования абстинентного синдрома, применяется при лечении алкогольного делирия и других осложнений, а также для быстрого отрезвления.

Успешно используется **медикаментозный метод дезинтоксикации**, включающий применение унитиола, физиологического раствора, хлорида натрия и гидрокарбоната натрия, электролитов (раствор Рингера, хлосоль, трисоль и др.), тиосульфата натрия, сульфата магния, глюкозы, мочевины, плазмозамещающих средств (реополиглюкина, гемодеза). Дозы и правила применения этих лекарственных препаратов описаны в соответствующих пособиях по фармакологии, трансфузиологии, реаниматологии.

Существуют и **немедикаментозные методы дезинтоксикации**, включающие следующие виды терапии.

1. **Оксигенотерапия** – метод лечения заболеваний с применением кислорода. Гипербарическая кислородная терапия включает в себя размещение пациента в герметичной камере с кислородом под давлением от 0,8 до 1,5 избыточных атмосфер (АТИ) для осуществления детоксикации. Системы доставки кислорода классифицируются как стационарные, переносные или амбулаторные. Кислород можно вводить с помощью канюли, маски и палатки.
2. **Гемосорбция** – экстракорпоральное извлечение из крови токсических метаболитов путем ее фильтрации через гемосорбент (активированный уголь) с последующей немедленной интраваскулярной реинфузией тому же пациенту.
3. **Плазмаферез** – процедура забора крови (400-500 мл), очистка и возвращение её или какой-то части обратно в кровоток. Это экстракорпоральная процедура (процедура, проводимая вне тела) позволяет вывести из организма различные токсины, элиминировать циркулирующие иммунные комплексы. Плазмаферез может быть как лечебным (удаление токсичных компонентов), так и донорским.
4. **Энтеросорбция** – это метод лечения, основанный на введении в организм путем неинвазивной процедуры так называемых сорбентов, цель которых есть выведение из пищеварительного тракта экзогенных токсических веществ и микроорганизмов. Данный метод детоксикации выполняется путем введения per os (через рот) различных сорбентов (активированный уголь, энтеродез, полифепан и др.).

В целях лечения алкоголизма используются следующие мероприятия и средства.

Аналептики (кордиамин, сульфокамфокаин, кофеин – бензоат натрия) используется для противодействия угнетающего действия алкоголя на ЦНС. Следует отметить, что некоторые из стимуляторов обладают антиэтаноловой активностью (например, коразол). Однако применение коразола должно проводиться очень осторожно в связи с наличием у него высокой судорожной готовности у больных алкоголизмом. Стоит подчеркнуть, что кофеин не является антагонистом этанола.

В некоторых случаях для устранения сердечно-сосудистой недостаточности используются **сердечные гликозиды** (строфантин, дигоксин, коргликон). Следует отметить, что первый этап биотрансформации гликозидов протекает при участии альдегиддегидрогеназы, поэтому, сочетанное использование алкоголя и гликозидов создает предпосылки для гликозидной интоксикации, так как происходит конкуренция этих средств за фермент. Нельзя также забывать, что при хроническом алкоголизме повышается толерантность к гликозидам.

В целях нарушений нормализации функций органов и систем для лечения алкоголизма широко используются:

Аминокислоты, повышающие устойчивость лечения к различным патогенным воздействиям, усиливающие ее дезинтоксикационную функцию за счет повышения активности соответствующих ферментных систем.

Гепатопротекторы (гептрал, эссенциале, карсил, легалон и др.) – фармакотерапевтическая группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов, тем самым оказывая положительное влияние на различные функции печени.

Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патогенным воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ее ферментных систем (включая цитохром P₄₅₀ и другие микросомальные ферменты), а также способствуют восстановлению ее функций при различных повреждениях (в том числе, токсического характера).

Обоснованное назначение **транквилизаторов, снотворных и седативных препаратов** (диазепам, грандаксин, нитразепам, тазе-

пам, феназепам и др.) должно осуществляться краткосрочными курсами, чтобы не вызывать привыкания этими средствами.

Учитывая, что *главным в патогенезе алкоголизма является нарушение катехоламинового обмена*, принято считать, что именно его *нормализация и составляет сущность патогенетической терапии*, направленной на устранение влечения к алкоголю.

С целью нормализации нарушенной адренергической нейромедиации в структурах мозга назначаются **малые (субрвотные) дозы апоморфина**. Причем, препарат должен использоваться многократно (до 6 раз в день), что, естественно очень неудобно для пациентов. Как стимулятор пресинаптических дофаминовых рецепторов, нормализующий обмен нейромедиатора, используется бромокриптин, подавляющий патологическое влечение к алкоголю. Из перспективных лекарственных средств, нормализующих обмен катехоламинов, стоит упомянуть о нейропептидах, прежде всего, о холецистокинине (препараты «панкреозимин» и «такус»).

К патогенетической терапии алкоголизма относится также ослабление посталкогольной депрессии, т.к. установлена определенная общность патогенетических механизмов депрессии и алкоголизма (формирование в мозге у больных алкоголизмом нейрохимических сдвигов, могущих стать основой развития депрессии). Для лечения абстинентных расстройств (в частности, подавления влечения к алкоголю и становления ремиссии) в постинтоксикационный период применяются **антидепрессанты**, воздействующие на различные звенья катехоламинового обмена (амитриптилин, азафен) и **серотонинергические препараты** (тразодон, флувоксамин, коаксил).

Для купирования эмоциональных, поведенческих и вегетативных нарушений, входящих в структуру синдрома патологического влечения к алкоголю, успешно используются различные **нейролептики** (неулептил, трифтазин, модитен, азалептин, терален, этаперазин, эглонил, тиоридазин и др.)

Для предупреждения и купирования судорожных припадков в абстинентном синдроме, в постинтоксикационном периоде и другие периоды лечения назначаются **антиковульсанты** (финлепсин, суксилеп, конвулекс, клоназепам).

Сенсибилизирующая терапия алкоголизма осуществляется с помощью веществ, вызывающих повышенную чувствительность (сенсибилизацию) к алкоголю и его непереносимость. С этой целью

используется **тетурам, трихопол, фуразолидон, фурадонин, тинидазол, левамизол, циамид, никотиновая кислота и др.** Первым из этих препаратов стал использоваться еще в 50-х годах XX века тетурам. Он влияет на обмен алкоголя в организме, блокируя активность альдегиддегидрогеназы, и вызывает накопление ацетальдегида, что приводит к развитию тягостных ощущений (покраснение и жар лица, шеи, верхней части туловища, затруднение дыхания, шум в голове, чувство страха и др.). При этом подавляется влечение к алкоголю и сам прием становится невозможным. К сенсibiliзирующей терапии относят метод Тейлора (Taylor A.T., 1956), основанный на пероральном использовании **метронидазола**, который вызывает развитие тошноты и рвоты при сочетанном приеме спиртного.

Условно-рефлекторная терапия алкоголизма (УРТ) основанная на выработке отвращения к алкогольным напиткам путем их сочетания с приемом веществ, вызывающих тошноту и рвоту. Для этого используется апоморфин (апоморфинотерапия), эметин, термопсис, баранец (5 %-й отвар) и др. УРТ может сочетаться без применения электротерапии.

Аутогемотерапия – использование внутримышечных инъекций собственной крови больного для лечения алкоголизма и его осложнений. Метод основан на развитии в организме целого ряда реакций в ответ на введение белков крови, в результате чего стимулируются защитные силы организма. В качестве монотерапии не применяется. Для купирования абстинентного синдрома проводят 3-4 процедуры, что позволяет ускорить ликвидацию абстиненции и уменьшить дозу медикаментов. Разновидностью являются аутогемовазальная рефлексотерапия, при которой введение аутогемолизата внутрикожно в акупунктурные точки сопровождается развитием транквилизирующего эффекта, улучшением аппетита, снижением влечением к алкоголю.

Пиротерапия – один из методов прерывания алкогольного запоя. В качестве пирогенного средства исключительно с согласия больного используется пирогенал и сульфозин. Последний представляет собой 1 % или 0,37 % взвесь очищенной серы в персиковом масле. Введенный внутримышечно, сульфозин вызывает выраженную пирогенную реакцию с подъемом температуры до 38- 39 С.

Гепатопротекторы (гептрал, эссенциале, карсил, легалон и др.), повышающие устойчивость печени к разным патогенным (в том чис-

ле, токсическим) воздействиям, усиливают ее дезинтоксикационную функцию за счет повышения активности ферментных систем.

Аминокислоты (как заменимые, так и, особенно, незаменимые) определяют количественный и качественный состав жизненно важных белков и ферментов и обеспечивают все виды обмена веществ (особенно пластический обмен), без которых невозможен ни рост, ни развитие, ни регенерация клеточно-тканевых структур различных уровней организации организма.

Плазмаферез – лечебное кровопускание (400-500 мл) с удалением определенного обмена плазмы и возвращением форменных элементов крови в кровяное русло, позволяет вывести из организма различные токсины, элиминировать циркулирующие иммунные комплексы.

Энтеросорбция – метод детоксикации, при котором сорбент (активировать уголь, энтеродез, полифепак и др.) вводится через рот.

Дегидрационные и спазмолитические средства (магния сульфат, фуросемид, диувер, но-шпа, дибазол, платифиллин, трентал и др.) обладают широким спектром и различными механизмами действия, сочетаются с проведением детоксикационной терапией, назначаются для устранения или ослабления различных сопутствующих негативных симптомов, в том числе болей.

Транскраниальная электростимуляция – воздействие импульсивными токами на кору головного мозга для купирования алкогольного абстинентного синдрома и подавления патологического влечения к алкоголю. Импульсный ток замедляет прохождение нервных импульсов в лобной коре («катодическая депрессия») и обладает электротранквилизирующим эффектом, что и обеспечивает лечебный эффект.

Фитотерапия больных подразумевает использование настоев и отваров лекарственных трав на различных этапах развития алкоголизма для купирования его проявлений. С этой целью используются различные питательные сборы и рецептуры (валериана, пустырник, мята перечная, фенхель, хмель и др.).

Иглорефлексотерапия используется для устранения абстинентного синдрома, при алкогольном делирии, алкогольных кардиомиопатиях, полиневритах, сексуальных нарушениях алкогольного происхождения, в ходе противорецидивной терапии, в основном, как дополнительный метод.

Голограммотерапия алкогольной зависимости является современным биоинформационным методом лечения алкогольной зависимости. Она осуществляется путем подкожного введения голограммы алкоголя в малых его количествах (0,2 мл) в акупунктурные точки, соответствующие органам – мишеням. Данный метод способствует восстановлению физиологического отвращения к алкоголю и подавления тяги к нему. В основе данного метода лежит механизм «старения рецепторной памяти» клеток ЦНС и устранение патологических условных рефлексов, которые вызваны стереотипом психодинамического алкогольного поведения. Голограммотерапия становится более эффективной при комплексном лечении и реабилитации пациентов, страдающих от алкогольной зависимости (психотерапии, эмоционально-стрессовая кинезотерапия, арт-терапия, использование БАД, содержащих биоцинк, биокальций и др.).

Психотерапия алкоголизма подразумевает психическое воздействие на больного с лечебной целью (формирование критической оценки болезни, убеждения в необходимости и важности лечения, выработка положительных жизненных установок) в настоящее время является одним из основных методов лечения.

Используется рациональная психотерапия (путем разъяснения), суггестивная (внушение словом в состоянии бодрствования), гипно-суггестивная (внушение в состоянии гипноза) и аутогенная тренировка. По задачам воздействия на больного психотерапия разделяется на манипулятивные и развивающие методы. К манипулятивным методам относятся эмоционально-стрессовая гипнотерапия алкоголизма, стрессопсихотерапия по Довженко и др., к развивающим – психоанализ, когнитивная психотерапия и др.

Коллективная эмоционально-стрессовая гипнотерапия алкоголизма (Рожнов В.Е., 1971) включает выработку условно-рефлекторной эмоционально отрицательной реакции на вкус и запах алкоголя с помощью гипнотического внушения. Одной из разновидностей является кодирования по Довженко.

Кодирование по Довженко (Довженко А.Р., 1970-е годы) – «экспресс-стрессопсихотерапия», методика которой представляет собой сочетание психотерапевтических приемов, обращенных к личности больного, и некоторых физиогенных манипуляций.

Социально-ориентированное воздействие включает в себя широко развиваемые за рубежом методы семейной терапии. В ряде за-

падных стран используется метод «дейтоп», направленный на выработку у пациентов «поведенческой регуляции» и осознанной трезвеннической и антинаркотической установки без применения медикаментов. Лечение длительностью в несколько месяцев включает использование различных видов физической активности, труд, проведение сеансов психотерапии. Во многих зарубежных странах получили широкое распространение группы само- и взаимопомощи среди больных и выздоровевших, например, *анонимные алкоголики* – товарищество выздоравливающих и выздоровевших алкоголиков, которые участвуют в дискуссионных собраниях и группах поддержки для других выздоравливающих, но все еще пьющих людей (употребляющих алкогольные продукты).

8.3. Расстройства при злоупотреблении табаком

Табакокурение (табакизм) – один из самых распространённых в мире, особенно в России, видов токсикомании. В России курят около 70 % мужчин и более 50 % женщин, при этом число курильщиков не снижается, а увеличивается, особенно среди женщин. В США курильщиков стало существенно меньше (было более 40 %, стало 25 %).

У курящих подростков ограничивается выбор профессии певца, космонавта, лётчика-испытателя, подводника, проводника служебной собаки. Нравственный запрет на курение накладывает профессия врача, педагога вуза, учителя школы, спортивного тренера.

Табак содержит около 30 ингредиентов, продукты горения которых (в том числе, канцерогенные вещества, CO₂, CO и никотин) вызывают множественные субъективные и объективные расстройства. У больных табакокурением более часто возникают и более тяжело протекают болезни дыхательных путей и лёгких (особенно опухоли), сердечно-сосудистой, пищеварительной, детоксицирующей, половой, иммунной систем, а также вегетативного и соматического отделов нервной системы.

Вероятность различных заболеваний, в том числе такого страшного заболевания, как рак лёгких, у курящих значительно выше, чем у некурящих. Так, если у некурящих лиц вероятность развития рака принять за 1, то у ежедневно выкуривающих 10 сигарет вероятность возникновения опухоли достигает 8, 20 сигарет – 10, а у более 20 сигарет – вероятность развития рака достигает 23 и более.

Начало курения обычно сопровождается першением в горле, слюнотечением, тошнотой, головной болью, головокружением, рвотой. При продолжении курения эти неприятные проявления исчезают, у курильщиков формируется *никотиновый синдром, протекающий в три стадии: первая (начальная) стадия, вторая (хроническая) стадия, третья (поздняя) стадия.*

Характер и длительность стадий никотинового синдрома отличаются большой индивидуальностью и зависят от длительности и вида курения, возраста, пола, физического и психического состояния. Многие люди стараются самостоятельно бросить курение. Возникающая при этом ремиссия отличается большой вариабельностью. К срыву ремиссии обычно приводят появляющиеся абстиненция или «сигаретные» сны, но чаще нахождение в компании курильщиков, стрессы (семейные, любовные, производственные), ухудшение настроения и др.

Важно отметить, что курение приносит вред не только самим курильщикам, но и людям, находящимся в их окружении. Показано, что уже через 1,5 ч после пребывания некурящего человека в «накурённом» помещении в его организме происходит 8-кратное увеличение концентрации никотина.

В настоящее время стало общепризнанным, что табак и его курение являются врагом молодости, элегантности, привлекательности, красоты и жизнеспособности.

У длительно курящих родителей серьёзно страдает потомство, особенно в период его никотинового зачатия.

Табачный дым, содержащий тяжёлые металлы (кадмий, свинец и др.) и другие токсические вещества, повреждает наследственный аппарат (структуру ДНК, различные гены) как у мужчин, но особенно у женщин.

У курящих беременных на 1/3 больше выкидышей, в 6 раз больше преждевременных родов, в 9 раз больше бездетности. У них чаще возникают различные уродства (обезьянья складка на руках, расщепление губы и нёба и др.).

У длительно курящего человека чаще, быстрее и тяжелее развиваются как острые, так и хронические заболевания: 1) органов системы внешнего дыхания (ларингиты, трахеиты, бронхиты, бронхиолиты, альвеолиты, эмфиземы, бронхоэктазы, пневмонии, рак и др.); 2) органов системы кровообращения (гипертоническая болезнь, арте-

риальные гипер- и гипотензии, стенокардия, аритмии, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, инсульты, опухоли и др.); 3) органов системы крови (снижение HbO_2 , увеличение HbCO , HbCO_2 , MetHb и др.); 4) органов системы пищеварения (глоссит, стоматит, эзофагит, гастрит, дуоденит, эрозии и язвы слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, энтерит, колит, опухоли и др.); 5) органов опорно-двигательного аппарата (остеохондроз позвоночника, снижение плотности костей и т.д.); 6) органов зубочелюстного аппарата (повреждение эмали, дентина и пульпы зубов; пародонтиты, пародонтозы, опухоли и др.); 7) воспалительные и дистрофические повреждения конъюнктивы, роговицы, хрусталика глаз, век, ресниц, кожи, волос (кожа тела, особенно пальцев рук, становится дряблой, жёлтой, морщинистой; веки – отёчными с красноватым оттенком, волосы – тусклыми, ломкими, выпадающими; и это только от присутствия в табачном дыме NH_3 , соединяющегося с водой и дающего образование едкого основания).

При достаточной силе воли и мотивации бросить курить можно, хотя это и трудно, в любом возрасте. Так, великий Гёте бросил курить в 50-летнем возрасте. Он писал: «От курения тупеешь. Оно не совместимо с творческой работой. Курение хорошо для бездельников...». Литературный гений Л.Н. Толстой порвал с вредной привычкой курения в 60-летнем возрасте. Он отчётливо отметил, что когда курил, то чувствовал усталость, головокружение, туман в голове, тошноту и т.д.; после того, как бросил курить, стал другим человеком, более работоспособным, более активным, более здоровым и более жизнелюбивым.

9. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРКО- И ТОКСИКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ

На различных этапах лечения нарко- и токсикозависимых больных необходимо соблюдать соответствующие принципы.

- *На первом (предварительном) этапе* необходимо исключить приём наркотического и токсического вещества и провести дезинтоксикационную, общеукрепляющую и стимулирующую терапию.

- *На втором (основном) этапе* лечение должно быть направлено на проведение активного противонаркотического и противотоксического лечения.

- *На третьем (поддерживающем) этапе* необходимо в течение длительного срока проводить реабилитацию и комплексную поддерживающую терапию.

На первом этапе, как правило, связанном с первичным обращением больного за специализированной медицинской помощью, используют следующие лечебные мероприятия и средства:

- госпитализация больного в специализированное (наркологическое, токсикологическое или психиатрическое) отделение на срок не менее 2 мес;
- лишение больного приёма наркотического и токсического вещества (внезапно, быстро или медленно);
- назначение больным следующих групп лекарственных препаратов: 1) адреноблокаторы (пирроксан, клонидин); 2) транквилизаторы (хлордиазепоксид, диазепам, медазепам, оксазепам, триоксазин, мебикар и др.); 3) нейролептики (тиаприд, галоперидол, хлорпромазин, левомепромазин, френолон, аминазин, тизерцин и др.); 4) пирогены (сульфозин, пирогенал, пирексаль, пирамен и др.); 5) детоксиканты (натрия тиосульфат, магния сульфат, димеркапрол и др.); 6) средства для уменьшения и исчезновения потребности в наркотике (длительно действующие агонисты опиатных рецепторов: метадон гидрохлорид, препарат LAAM и др.); 7) средства, препятствующие проявлению наркотических эффектов героина и других опиоидов (блокаторы опиатных рецепторов – налоксон, циклазоцин и др.); 8) витамины (А, В₁, В₆, В₁₂, С, РР, Е и др.); 9) анальгетики (метамизол натрия, анальгин, пенталгин: кодеин + парацетамол + метамизол натрия + кофеин + фенobarбитал, трамадол и др.); 10) холинолитики (диколилин, димеколилин, димеколония йодид и др.), особенно при наличии мышечных болей.
- назначение больным психо- и физиотерапевтических видов терапии (суггестивная терапия, аутогенная релаксация, электросон, воротник по Щербаку, ванны сероводородные и др.), особенно для устранения бессонницы и повышенной возбудимости.

На втором (основном) этапе назначают следующие виды терапии:

- *психотерапия* (гипноз с внушением отвращения и выработкой отрицательного рефлекса на наркотическое средство, рациональная психотерапия, аутогенная релаксация, игровая психоте-

- рапия, психотерапия творчеством, эмоционально-стрессовая психотерапия, наркопсихотерапия, семейная, групповая, коллективная психотерапия), направленная на укрепление воли и формирование устойчивой установки на активное выздоровление;
- *медикаментозное лечение* (магния сульфат, апоморфин, а также различные необходимые препараты, назначаемые на первом этапе лечения наркомании);
 - *физиотерапия* (электросон, гальванизация, электрофорез, токи Д'Арсонваля, ванны, души, грязевые и парафиновые аппликации);
 - *трудотерапия* (привлечение больного к активному труду, сначала – дозированному, в дальнейшем – с постепенным переходом на полный рабочий день).

Третий этап (этап реабилитации и комплексной поддерживающей терапии) охватывает длительный промежуток времени (4-5 лет), его проводят при обязательном участии нарколога. Этот этап включает патронаж, повторные курсы психотерапии, условно-рефлекторной, общеукрепляющей и стимулирующей терапии. На данном этапе назначают следующие группы лекарственных средств:

- *психостимуляторы* (амфетамин, мезокарб, сиднокарб, катинон, пиридол, кофеин, теofilлин, теобромин), улучшающие интеллектуальную деятельность, мышление, речь, внимание, запоминание, усиливающие двигательную активность и т.д.;
- *ноотропы* (пирацетам, пиритинол, аминалон, энцефабол, фенибут, этимизол и др.), улучшающие память, ускоряющие мыслительные процессы, повышающие резистентность ЦНС к повреждающим факторам, улучшающие мозговой кровоток и потребление кислорода ишемизированными структурами, увеличивающие энергетический потенциал мозга;
- *нейропептиды* (АКТГ и его фрагменты, СТГ, МСГ, ТТГ, АДГ, 8-холецистокинин), являющиеся перспективными лекарственными средствами, которые ускоряют процесс обучения и консолидацию следов памяти, удлиняют условные рефлексы, ослабляют амнезию, усиливают концентрацию внимания, регулируют уровень бодрствования организма;
- *психоэнергизаторы* (гептаминол, деанол, тонибрал и др.), которые не оказывают психостимулирующего действия, но облегчают процессы обучения и памяти, предупреждают развитие умст-

- венного и физического утомления, повышают обмен АТФ и утилизацию глюкозы мозгом;
- *адаптогены* (препараты женьшеня, элеутерококка, заманихи, левзеи, аралии, родиолы розовой, пантокрин, сайторин, дибазол и др.), являющиеся безвредными для организма, обладают широким спектром терапевтического действия и повышают адаптацию и резистентность при действии на организм различных (биологических, физических и химических) патогенных факторов;
 - *актопротекторы и антигипоксанты* (этилтиобензимидазола гидробромид, бемитил, гутимин, олифен и др.) повышают устойчивость организма к кислородной недостаточности, снижают потребление кислорода, повышают резистентность организма к физическим нагрузкам и действию повышенных температур, активизируют умственную работоспособность, облегчают приобретение навыков и консолидацию следов памяти;
 - *цереброактивные вазодилататоры* (дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, кавинтон, винпоцетин, нифедипин, циннаризин и др.) улучшают мозговой кровоток, в том числе, в ишемизированных зонах мозга, повышают усвоение глюкозы и кислорода в зонах поражения ЦНС, оказывают прямое действие на адренергические синапсы;
 - *витамины и ФАВ* (РР, В₆, В₁₂, пангамовая и пантотеновая кислоты, холин) нормализуют нарушенный обмен белков, липидов и углеводов, окислительно-восстановительные процессы в различных тканях и органах, в том числе, в нервной ткани, а также обмен нейромедиаторов и т.д.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что означают термины «наркотизм», «наркомания» и «токсикомания»?
2. Какие вещества называются наркотиками, психотропными (психоактивными), допингами, наркотическими, токсическими?
3. Перечислите основные эффекты действия психоактивных веществ?
4. Перечислите и охарактеризуйте основные теории формирования наркотической и психической зависимости?
5. Назовите основные стадии и синдромы наркоманий и токсикоманий?

ний.

6. В чём проявляется и чем характеризуется абстинентный синдром?

7. Назовите и охарактеризуйте основные патогенетические факторы развития наркоманий и токсикоманий.

8. Через какие медиаторы и модуляторы реализуется патогенетическое действие психоактивных веществ?

9. Как изменяется при прогрессировании наркотической и токсической зависимости соотношение активности положительных и отрицательных эмоциогенных структур мозга?

10. Кратко охарактеризуйте злоупотребление опиоидами.

11. Кратко охарактеризуйте злоупотребление снотворными средствами.

12. Кратко охарактеризуйте злоупотребление успокаивающими средствами.

13. Кратко охарактеризуйте злоупотребление препаратами кокаина.

14. Охарактеризуйте злоупотребление каннабиодсодержащими средствами (гашиш, марихуана и др.).

15. Что означает термин «алкоголизм»? Какова этиология алкоголизма?

16. Каков патогенез алкоголизма?

17. Какое влияние оказывает алкоголь на ЦНС?

18. Перечислите и охарактеризуйте синдромы при развитии алкоголизма.

19. Что означает термин «табакокурение (табакизм)»?

20. Назовите и охарактеризуйте стадии никотинового синдрома.

21. Каковы основные принципы лечения нарко- и токсикозависимых зависимых больных?