УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Для студентов медицинских институтов

Патофизиология

Курс лекций

Под редакцией профессора
П. Ф. Литвицкого

Рекомендовано Управлением учебных заведений
Министерства здравоохранения и медицинской
промышленности Российской Федерации
в качестве учебного пособия
для студентов медицинских вузов

Москва «Медицина» 1995

ББК 52.5
П20
УДК 611-092:612(042.3/.4)

П.Ф.ЛИТВИЦКИЙ, Н.И.ЛОСЕВ, В.А.ВОЙНОВ, С.П.БУРЦЕВ,
С.В.ГРАЧЕВ, А.Х.КОГАН, Г.Н.КРЫЖАНОВСКИЙ, Ф.З.МЕЕРСОН,
В.В.ПАДАЛКО, А.С.СИЗЫХ, Т.Г.СИНЕЛЬНИКОВА, И.Е.ТАРЕЕВА,
А.В.ТОЛОКНОВ, Н.К.ХИТРОВ, Р.Ф.ЮРИН

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

А.Д.Павлов, проф., зав. кафедрой патофизиологии
Рязанского медицинского института;

Е.А.Демуров, проф. кафедры патофизиологии
Российского университета дружбы народов.

*Издание выпущено в счет дотации,
выделенной Комитетом РФ по печати*

Патофизиология. Курс лекций; Учебное пособие,
П 20 П.Ф.Литвицкий, Н.И.Лосев, В.А.Войнов и др.; Под ред. П.Ф.Литвицкого.— М., 1995.— 752 с., ил.— (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов).— ISBN 5-225-00948-4

В материалах лекций характеризуются предмет, цели, задачи и методы патофизиологии; основные понятия общей нозологии, этиологии и патогенеза; типовые патологические процессы; приведены современные систематизированные представления об этиологии, механизмах развития, проявления, принципах выявления и лечения типовых форм патологии органов и физиологических систем, отдельных синдромов и нозологий.

П $\frac{4107010000-34}{039(01)-95}$ **Без объявления** **ББК 52.5**

ISBN 5-225-00948-4

© Коллектив авторов, 1995

АВТОРЫ ЛЕКЦИЙ

ЛИТВИЦКИЙ Петр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

БУРЦЕВ Сергей Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

ВОЙНОВ Владимир Антипович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

ГРАЧЕВ Сергей Витальевич, профессор, член-корреспондент Российской АЕН, директор НИЦ ММА им. И.М.Сеченова

КОГАН Александр Харитонович, доктор медицинских наук, академик Российской АЕН, профессор кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

КРЫЖАНОВСКИЙ Георгий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской АМН, директор НИИ общей патологии и патофизиологии Российской АМН

ЛОСЕВ Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

МЕЕРСОН Феликс Залманович, доктор медицинских наук, профессор

ПАДАЛКО Владимир Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

СИЗЫХ Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

СИНЕЛЬНИКОВА Татьяна Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент

ТАРЕЕВА Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. Российской АМН, заведующая кафедрой нефрологии ММА им. И.М.Сеченова

ТОЛОКНОВ Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей патологии ММА им. И.М.Сеченова

ХИТРОВ Николай Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии ММА им. И.М.Сеченова

ЮРИН Ренат Федорович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АМФ — аденозинмонофосфат
АРЗТ — аллергические реакции замедленного типа
АРНТ — аллергические реакции немедленного типа
АТФ — аденозинтрифосфат
БАВ — биологически активные вещества
ВЖК — высшие жирные кислоты
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВНД — высшая нервная деятельность
ДА — дизэритропоэтические анемии
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
ДО — дыхательный объем
ДЦ — дыхательный центр
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБ — инфекционная болезнь
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИДС — иммунодефицитное состояние
ИКС — иммунокомпетентная система
ИП — инфекционный процесс
ИПС — иммунопатологическое состояние
КГС — кортикогенитальный синдром
КН — коронарная недостаточность
КФ — креатинфосфат
КФК — креатинфосфокиназа
ОДГ — острый диффузный гломерулонефрит
ОПС — общее периферическое сопротивление (сосудов)
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПГА — постгеморрагическая анемия
ПП — патологический процесс
ПР — патологическая реакция
ПС — патологическое состояние
РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
СВ — сердечный выброс
СН — сердечная недостаточность
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов
СРР — свободнорадикальные реакции
ТГС — тромбогеморрагический синдром
ТПА — тромбоцитопатии
ТПЕ — тромбоцитопении
ТЦ — тромбоцитозы
ФАСС — феномен адаптационной стабилизации структур
ФН — фагоцитарная недостаточность
ХДГ — хронический диффузный гломерулонефрит
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЩЖ — щитовидная железа
ЭС — экстремальное состояние
ЮГА — юкстагломерулярный аппарат

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная патофизиология — одна из фундаментальных дисциплин в высшей медицинской школе. Она является теоретической базой системы подготовки врача, формирования основ его клинического мышления и профессиональных действий как Исцелителя.

Патофизиология постоянно развивается в связи с непрерывным накоплением фактических экспериментальных и клинических данных, формулированием на их основе теоретических положений, открытием новых закономерностей жизнедеятельности организма в норме и при патологии. Это в свою очередь расширяет представление об этиологии и патогенезе, способствует разработке эффективных принципов и методов диагностики, лечения и профилактики болезней человека.

Динамичное развитие патофизиологии требует оперативного издания учебных материалов для студентов медицинских вузов. В связи с этим коллектив кафедры патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова подготовил и издал краткий курс лекций по патофизиологии малым тиражом. Издание быстро разошлось и получило высокую оценку студентов, педагогов и специалистов. В связи с этим Министерство здравоохранения Российской Федерации поручило коллективу кафедры подготовить к опубликованию курс лекций по патофизиологии бóльшим объемом и тиражом, достаточным для приобретения его библиотеками медицинских вузов, студентами и врачами.

Настоящий курс лекций написан в соответствии с современной учебной программой по патофизиологии. Он подготовлен патофизиологами-педагогами, а также активно работающими учеными. В связи с этим в материалах лекций представлены как классические данные, так

и новейшие результаты фундаментальных и прикладных исследований, проводимых авторами и руководимыми ими научными коллективами.

Учитывая, что патофизиология не только предваряет клинический этап подготовки врачей, но и постоянно востребуется при изучении ими клинических дисциплин, а также в ходе их практической деятельности, в материалах лекций (в отличие от ряда имеющихся учебных изданий) приводятся сведения об этиологии, патогенезе, принципах и методах выявления, лечения и профилактики не только типовых форм патологии органов, тканей и их систем, но и отдельных, наиболее часто встречающихся у человека болезней. При этом в качестве одного из критериев «отбора» нозологических форм и болезненных состояний для патофизиологического анализа служили требования государственного образовательного стандарта высшего медицинского образования к выпускнику медицинского вуза.

В лекциях приводятся также фактические данные и теоретические представления по важным проблемам современной медицины, еще не нашедшим отражения в программе по курсу патофизиологии, в частности, о роли APUD-системы легких и желудочно-кишечного тракта в норме, а также при возникновении и развитии патологических процессов; о сущности, адаптивном и патогенном значении постишемической реперфузии тканей и органов; об этиологии и патогенезе алкоголизма, токсико- и наркоманий и др.

Авторы надеются, что использование материалов лекций при самостоятельной работе студентов, а также в ходе проведения патофизиологического анализа конкретных клинических и модельных ситуаций на занятиях будет способствовать формированию у врачей теоретической основы их клинического мышления.

Авторский коллектив критично относится к своей работе и с благодарностью примет все полезные советы, предложения и соображения, которые возникнут при работе с лекциями.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ММА им. И.М.Сеченова,
профессор П Ф.ЛИТВИЦКИЙ

1. ПРЕДМЕТ, МЕТОДЫ И СТРУКТУРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Профессор Н.И.Лосев

1.1. ПРЕДМЕТ И МЕТОДЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

1.1.1. Предмет патофизиологии

В каждом организме заложена сложившаяся в процессе эволюции, закодированная в генетическом аппарате и передаваемая по наследству программа его жизни. В соответствии с этой программой происходят зарождение, развитие организма и проявляются разнообразные формы его деятельности. У животных эта деятельность в основном направлена на самосохранение каждого индивида и воспроизводство себе подобных, т.е. на сохранение биологического вида. У человека формы деятельности чрезвычайно усложняются социальными компонентами его природы и жизни, в высокой степени модифицирующими (вплоть до существенного искажения) нормальную биологическую видовую программу.

Если организм получил нормальный генотип, условия существования содержат все необходимые для его реализации компоненты и в течение жизни он не подвергается воздействиям, нарушающим процессы жизнедеятельности, то происходят лишь постепенное «изнашивание» организма, его старение и «естественная смерть» в эволюционно детерминированные для данного биологического вида сроки.

Однако для человека таких идеальных ситуаций практически почти не существует. Обычно индивид получает генетическую программу с более или менее выраженными отклонениями от «идеального» филогенетического прототипа и в процессе онтогенеза подвергается различным возмущающим воздействиям, превышающим

его защитные возможности и приводящим к нарушению естественного течения жизненных процессов. Эти воздействия могут повреждать и саму генетическую программу индивида. В таких случаях возникают болезни, более или менее сокращающие срок жизни и в абсолютном большинстве случаев выступающие в качестве причины смерти организма.

Нарушения жизнедеятельности являются в том или ином аспекте предметом изучения всех медицинских дисциплин. **Специфика предмета патофизиологии** вытекает при этом из нескольких принципиальных положений:

1. Нормальная жизнедеятельность организма как целого и его отдельных органов и систем протекает на основе стохастического причинно-следственного принципа организации природы по определенным законам. Формы и закономерности такой жизнедеятельности изучает «нормальная» физиология. Возникающие в организме при нарушениях жизнедеятельности болезненные процессы также подчинены определенным законам. Человек закономерно сопротивляется болезнетворным воздействиям, закономерно заболевает, выздоравливает и умирает. При этом такие закономерности в принципе сходны в самых разнообразных болезнях.

Изучение общих закономерностей и конкретных механизмов, лежащих в основе резистентности организма, возникновения, развития и завершения патологических процессов и болезней, и является первым основным компонентом предмета патофизиологии.

2. В рамках этих общих закономерностей наблюдается относительно небольшое число более или менее стереотипных сочетаний явлений, повторяющихся в различных по своему характеру заболеваниях. Систематическое изучение таких сочетаний, получивших название т и п о в ы х патологических процессов, является вторым основным компонентом предмета патофизиологии.

3. Анализ показывает, что при всей многочисленности разнообразных болезней существуют определенные специфичные для отдельных органов и систем типовые формы нарушения и восстановления их функций. Изучение таких типовых форм является третьим основным компонентом предмета патофизиологии.

Расстройства жизнедеятельности и защитные реакции могут реализовываться и находить свое выражение на разных уровнях биологической организации: метаболическом, генетическом, структурном (морфологическом) и функциональном. Все эти уровни теснейшим образом взаимосвязаны и до определенного времени служили предметом изучения единой дисциплины. В дальнейшем по мере дифференциации наук произошло в зависимости от преимущественного уровня исследования становление самостоятельных дисциплин: патобиохимии (молекулярной патологии), медицинской генетики, патоморфологии и патофизиологии. Такое разделение диктуется практической целесообразностью, однако любая из названных дисциплин в той или иной степени изучает процессы, происходящие на всех уровнях организации. В наибольшей степени это относится к патофизиологии, являющейся интегральной наукой, тесно связанной с клиническими и другими медико-биологическими дисциплинами.

1.1.2. Методы патофизиологии

В своих исследованиях патофизиология использует в основном 4 группы методов.

1. Метод эксперимента на живых объектах. Он включает моделирование патологических процессов и болезней на различных животных (на отдельных органах, тканях, клетках, субклеточных структурах) и экспериментальную терапию возникающих нарушений. Опыты на живых объектах широко используются для решения разнообразных вопросов патологии проблемного и частного характера. В современном патофизиологическом эксперименте применяются методики, относящиеся к самым различным областям знаний и включающие весьма совершенные технические средства.

Вместе с тем экспериментальный метод имеет ряд ограничений, связанных с анизоморфизмом (видовыми различиями строения и свойств) организмов животных и человека, отдельных органов и тканей. Практически полностью отсутствует возможность воспроизведения влияния на животных социальных факторов болезней.

Существенные ограничения обусловлены также деонтологическими аспектами экспериментов на животных в

связи с причинением им во время опытов физических страданий.

Однако большинство достижений медицины так или иначе связано с экспериментами на живых объектах и экспериментальный метод имеет в современной патофизиологии важнейшее значение.

2. Метод клинического исследования. Широкое использование совершенных биохимических, биофизических, электрофизиологических и ряда других методов дает возможность проводить безвредные целенаправленные функционально-диагностические исследования у пациентов и получать ценные данные для углубленного понимания типовых форм патологии и отдельных болезней.

3. Методы физического и математического моделирования с использованием современной вычислительной техники. Позволяют моделировать различные патологические процессы, устанавливать их механизмы, прогнозировать развитие и исход при определенных заданных условиях.

4. Метод теоретического анализа результатов исследования, формулирования научных положений и концепций. Для анализа и обобщения большого и быстро возрастающего объема фактических данных первостепенное значение имеет теоретическая разработка философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии и других вопросов, связанных с формулированием положений общей теории медицины. Результаты теоретических разработок имеют непосредственное значение и для медицинской практики.

1.2. СТРУКТУРА НАУКИ И УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ. НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

Название «патофизиология» включает термины «патология» и «физиология». В свою очередь термин «патология» происходит от греч. pathos — страдание, болезнь + logos — учение, наука, а «физиология» от греч. physis — природа + logos.

Фактически термин «патология» используется в двух значениях: для обозначения учения, науки о нарушени-

ях жизнедеятельности и для обозначения самих этих нарушений.

При этом чаще данный термин используется во втором смысле: «наследственная патология», «патология печени» и т.д. В термине «патологический» вторая его составная часть полностью утрачивает свой смысл, этот термин переводится как «болезненный» и однозначно используется в этом значении.

Термином «физиология» обычно пользуются при описании нормальных процессов жизнедеятельности. При этом имевший некоторое распространение термин «нормальная физиология» почти вышел из употребления.

С учетом изложенного словосочетание «патологическая физиология», предложенное в 1924 г. А.А.Богомольцем и С.С.Халатовым, признается в некоторых отношениях неудачным, и в настоящее время предпочтительным считается термин «патофизиология».

Наука и учебная дисциплина «патофизиология» включают 3 основных раздела с несколькими подразделами и имеют следующую структуру.

I. **Нозология** (от греч. nosos — болезнь + logos) включает следующие разделы:

1. О б щ е е у ч е н и е о б о л е з н и:
   а) основные понятия и категории патологии;
   б) классификация и номенклатура болезней;
   в) некоторые социальные аспекты патологии.
2. О б щ а я э т и о л о г и я (от греч. aithia — причина):
   а) общие свойства болезнетворных факторов;
   б) основные категории болезнетворных факторов;
   в) значение условий в возникновении болезней;
   г) принципы этиотропной профилактики и лечения.
3. О б щ и й п а т о г е н е з (от греч. pathos + genesis — происхождение):
   а) механизмы устойчивости организма к действию патогенных факторов;
   б) общие механизмы развития болезней;
   в) механизмы выздоровления;
   г) механизмы умирания;
   д) принципы патогенетической профилактики и лечения.

II. **Учение о типовых патологических процессах:** повреждении клетки, воспалении, лихорадке, инфекционном процессе, гипоксии, опухолевом росте, аллергии и др.

Разделы I и II объединяют под названием «общая патофизиология».

III. **Учение о типовых формах патологии органов и систем:** крови, кровообращения, дыхания, пищеварения, выделительной, эндокринной и нервной системы, печени. Этот раздел называют также «частная патофизиология».

2. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Профессор Н.И.Лосев

2.1 ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

2.1.1. Основные понятия и категории

Болезнь — главное, ключевое понятие нозологии и всей патологии. Этот термин используется в двояком смысле: узком — для обозначения отдельных конкретных заболеваний (нозологических единиц) и гораздо более широком — как категория, обозначающая определенное биологическое явление, особую форму жизнедеятельности организма.

Применение термина «болезнь» в первом смысле не вызывает значительных сложностей. В то же время обобщенное понятие болезни, несмотря на его фундаментальное значение для медицины, до настоящего времени не получило однозначного толкования и определения. Предложено очень много различных дефиниций термина «болезнь», но ни один из них не получил широкого распространения и признания. Еще важнее отсутствие достаточно четких представлений об объективной основе того биологического явления, которое называется болезнью. В качестве примеров можно привести несколько определений понятия «болезнь».

К.Маркс: «Болезнь есть ограниченная в своей свободе жизнь»[1].

---

[1] *Маркс К., Энгельс Ф.* Соч., изд. 2-е.— М., 1955.— Т.1.— С.64.

Р.Вирхов: «Болезнь — это жизнь при ненормальных условиях»[1].

И.В.Давыдовский: «Болезнь — это приспособление организма, характеризующееся специфическими формами и уровнями приспособительной активности»[2].

Большая медицинская энциклопедия: «Болезнь — это жизнь, нарушенная в своем течении повреждением структуры и функции организма под влиянием внешних и внутренних факторов при реактивной мобилизации в качественно своеобразных формах его компенсаторно-приспособительных механизмов и характеризующаяся общим или частичным снижением приспособляемости к среде и ограничением свободы жизнедеятельности больного»[3].

А.А.Остроумов: «Болезнь... нарушение нормальной жизни человека условиями его существования в среде»[4].

А.Д.Адо: «Болезнь — это жизнь поврежденного организма при участии процессов компенсации нарушенных функций. Болезнь снижает трудоспособность человека и является качественно новым процессом»[5].

Н.Н.Зайко: «Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при воздействии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности»[6].

Не вдаваясь в критический анализ приведенных дефиниций, можно предложить следующее определение болезни, кратко отражающее наиболее существенные объективные отличительные признаки данной категории: «Болезнь — это динамическое состояние организма, характеризующееся нарушениями нормального течения жизненных процессов, приводящими к снижению биологических и социальных возможностей человека».

---

[1] *БМЭ.* Изд. 3-е.— 1976.— Т.3.— С.288.

[2] *Давыдовский И.В., Сильвестров В.Е.* Об определении понятия «болезнь»//Арх. пат.— 1966.— Т.28.— № 1.— С.3.

[3] *БМЭ.* Изд. 3-е.— 1976.— Т.3.— С.290.

[4] *Остроумов А.А.* Клинические лекции.— 1895.— С.1.

[5] *Патологическая* физиология/Под ред. А.Д.Адо, Л.М.Ишимовой. Изд. 2-е.— М.: Медицина, 1980.— С.14.

[6] *Патологическая* физиология/Под ред. Н.Н.Зайко.— Киев: Выща школа, 1985.— Изд. 2-е.— С.21.

Такое определение, как и некоторые другие, содержит понятие «н о р м ы», являющееся ключевым для объективизации понятия «б о л е з н ь». По существу констатация состояния болезни в основе всегда имеет сравнение тех или иных свойств организма с некоей нормой и установление отклонений от этой нормы, имеющих самостоятельное биологически отрицательное значение или свидетельствующих о наличии биологически отрицательных отклонений, т.е. о нарушениях жизнедеятельности.

Категория **«норма»** также имеет ряд сложностей различного рода и в теоретическом аспекте, и в плане практического ее установления. Медицинская «нормология» требует систематической углубленной разработки. Однако несомненно, что некая норма как совокупность биохимических, морфологических и функциональных свойств организма, выражающих оптимальную реализацию в данном индивиде видового генотипа, объективно существует. Одна из главных сложностей состоит в определении адекватных для каждого индивида критериев нормы — нормативов, а также пределов их колебаний с учетом ряда факторов, могущих иметь существенное значение для правильного заключения в каждом конкретном случае. К таким факторам могут относиться возраст, пол, конституция, расовая принадлежность, национальность, область проживания, характер деятельности, особенности бытовых условий, питания и ряд других. Весьма важное значение имеет и целесообразный выбор наиболее существенных показателей из почти неограниченного множества возможных измерений, в том числе не только статических, но и динамических характеристик.

Одним из ключевых в нозологии является понятие **«здоровье»**. Часто это понятие определяют (с теми или иными добавлениями) как отсутствие болезни. Ниже приводятся примеры таких определений.

Большая советская энциклопедия: «Здоровье — естественное состояние организма, характеризующееся его уравновешенностью с окружающей средой и отсутствием каких-либо болезненных явлений»[1].

---

[1] *БСЭ.* Изд. 3-е. — 1972.— Т.9.— С.442.

Большая медицинская энциклопедия: «Здоровье — такое состояние организма..., когда функции всех его органов и систем уравновешены с внешней средой и отсутствуют какие-либо болезненные явления»[1].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения предложили определять здоровье как состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.

Используются и другие критерии для определения понятия здоровья:

К.Маркс: «Здоровье — это совокупность физических и духовных способностей, которыми располагает организм, живая личность человека»[2].

Г.И.Царегородцев: «Здоровье человека — это гармоническое единство физиологических, психологических и трудовых функций, обеспечивающих возможность полноценного неограниченного участия человека в различных видах общественной и прежде всего производственно-трудовой жизни»[3].

Н.Н.Зайко: «Здоровье — это прежде всего состояние организма, в котором отмечается соответствие структуры и функции, а также способность регуляторных систем поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз)»[4].

А.Д.Адо: «Здоровье, или норма,— это существование, допускающее наиболее полное участие в различных видах общественной и трудовой деятельности»[5].

В приведенных примерах в качестве критериев здоровья, кроме «отсутствия болезни», предлагаются «уравновешенность с внешней средой», «соответствие структуры и функции», «способность поддерживать гомеостаз», «полное... благополучие», «полноценное» или «неограниченное» участие в трудовой деятельности.

---

[1] *БМЭ.* Изд. 3-е. — 1978.— Т.8.— С.356.

[2] *Маркс К., Энгельс Ф.* Соч., 2-е. изд.— М., 1955.— Т.23. С.178.

[3] *Царегородцев Г.И.* В кн.: Философские и социально-гигиенические аспекты учения о здоровье и болезни/Под ред. Г.И.Царегородцева.— М.: Медицина, 1975.— С.5.

[4] *Патологическая* физиология/Под ред. Н.Н.Зайко. Изд. 2-е.— Киев: Выща школа, 1985.— С.21.

[5] *Патологическая* физиология/Под ред. А.Д.Адо, Л.М.Ишимовой. Изд. 2-е.— М.: Медицина, 1980.— С.14.

Почти все указанные критерии здоровья вызывают ряд критических замечаний, в том числе касающихся некоторых принципиальных, теоретических аспектов вопроса, неопределенности смысла формулировок, а также невозможности применения их на практике для оценки состояния здоровья.

Исключение составляет содержащееся в одном из определений упоминание нормы. Практически при «диагностике здоровья», как и при выявлении болезни, проводится ряд исследований и измерений (в том числе функциональных параметров вплоть до поведенческих особенностей и субъективных ощущений). Полученные результаты затем неизбежно сопоставляются с нормой, и на основании такого сопоставления делается заключение о состоянии здоровья. Без понятия «нормы» невозможно представление о здоровье, и в первом приближении можно заключить, «что человек здоров, если он нормален», и дать предельно краткое определение: «Здоровье — это нормальное состояние организма».

Таким образом, для фундаментальных категорий «болезнь» и «здоровье» ключевым понятием, несмотря на его сложность, является «норма».

Соответствие организма нормальному состоянию может быть более или менее полным и, следовательно, является градуальной категорией. Разработанной системы объективной оценки степени соответствия организма норме в настоящее время не существует. В обиходе используются такие нечеткие термины, как «крепкое», «слабое», «пошатнувшееся» здоровье и т.п. В официальной медицине укоренился также не вполне определенный термин «практически здоров», в значительной степени определяемый социальными аспектами данной оценки.

2.1.2. Некоторые другие понятия нозологии

Патологический процесс (П.п.) — закономерная последовательность явлений, возникающих в организме при воздействии патогенного фактора и включающая (в различных соотношениях) нарушения нормального течения жизненных процессов и защитно-приспособительные реакции.

Как нарушения, так и адаптивные реакции могут реализоваться на различных уровнях — от субмолекулярного до организменного. При этом П.п. более высокого уровня обычно включают в себя совокупность ряда более простых П.п.

П.п. по сравнению с болезнью в ее нозологическом понимании является более общей категорией патологии. Один и тот же П.п. может быть вызван самыми различными факторами и являться компонентом разнообразных болезней, сохраняя при этом свои существенные отличительные черты (например, тромбоз, цирроз, гемолиз эритроцитов, отек, воспаление, гипоксия и др.). Число отдельных болезней (нозологических единиц) во много раз превышает число П.п. По существу каждая болезнь складывается из некоторой совокупности П.п. Однако болезнь не является простой суммой П.п. (например, крупозная пневмония не представляет собой сумму воспаления, лихорадки, гипоксии, одышки и т.д.). Лишь взаимосвязь и единство всех компонентов дают болезни ее конкретное содержание и нозологическую определенность.

Вместе с тем границы П.п. и болезни не всегда достаточно четки. В некоторых случаях П.п. переходит в нозологическую форму болезни в связи с характером этиологического (причинного) фактора (например, специфическое воспаление, вызываемое туберкулезной микобактерией). Часто П.п. относят к категории болезни, если указана его локализация: инфаркт миокарда, цирроз печени, перитонит и др. В то же время некоторые «болезни», например высотную, декомпрессионную («кессонную»), скорее следует относить к П.п. Недостаточно четко определено, к какой категории патологии принадлежат травмы, разнообразные экзогенные острые отравления, интоксикации и некоторые другие формы патологии.

Сравнение П.п. и болезни в ее общебиологическом понимании (а не нозологическом) также в ряде случаев не позволяет провести достаточно последовательное разграничение этих категорий.

В процессе эволюции выработались и закрепились определенные закономерные объединения более простых П.п. в комплексы, целиком входящие в состав многих болезней. Такие относительно немногочислен-

ные комбинации с их характерными компонентами и динамикой получили название т и п о в ы х П.п. К ним относят воспаление, лихорадку, инфекционный процесс, аллергию, гипоксию, опухолевый рост и др. При этом типовой П.п. не является лишь суммой «элементарных» П.п. Например, воспаление не представляет собой простую совокупность альтерации (повреждения), локальных расстройств кровообращения, повышения проницаемости сосудов, ацидоза, экссудации, фагоцитоза, пролиферации, а представляет собой единый процесс с закономерными связями всех его компонентов и закономерным развитием.

Соотношение биологически полезных и отрицательных компонентов в различных П.п. неодинаково и также подвержено значительным вариациям в зависимости от ряда факторов.

Патологическое состояние (П.с.) — относительно стойкое отклонение от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма.

П.с. могут возникать в результате некоторых генетических дефектов, не приводящих к развитию прогрессирующего болезненного процесса, или вследствие пороков внутриутробного развития (например, полидактилия — наличие дополнительных пальцев на руках или ногах, некоторые формы неполного закрытия позвоночного канала — spina bifida, врожденная косолапость и другие уродства). Часто П.с. является следствием ранее перенесенного патологического процесса или болезни. К таким П.с. относятся, например, последствия травм: рубцы, утрата конечности или ее части, ложные суставы, слепота после травмы глаза. Перенесенный в детском возрасте туберкулез позвоночника приводит к развитию горба, рахит — к другим дефектам строения скелета.

Обычно П.с. не содержит непосредственных предпосылок к динамике и подвергается в основном возрастным изменениям, которые и сами могут являться источниками П.с. (например, атрофия различных тканей, выпадение зубов, снижение остроты зрения и слуха и т.д.). Однако П.с. может приводить к возникновению вторичных более или менее быстро развивающихся патологических процессов и болезней. Например, удаление или выпадение зубов при отсутствии протезов

может вызвать серьезные расстройства пищеварения; рубцовое сужение пищевода или пилоруса способно вызвать опасные для жизни нарушения пищеварения; аномалии строения клапанов сердца приводят к ряду закономерно развивающихся патологических явлений и т.д. Иногда П.с. могут перейти в быстро развивающийся патологический процесс под влиянием различных дополнительных воздействий. Например, П.с. в виде родимого пятна под действием механических раздражений или ультрафиолетового излучения может перейти в злокачественную опухоль — меланому.

В медицинской практике термин П.с. иногда используется и в более широком смысле для обозначения временных, преходящих отклонений различных параметров гомеостаза независимо от длительности их существования, например неблагоприятных сдвигов химического и газового состава крови (ацидоз, гипогликемия, гипоксемия, гиперкапния и т.д.), а также для характеристики отдельных стадий патологических процессов, например постгеморрагическое, постасфиксическое, постинфарктное, преморбидное состояния.

Патологическая реакция (П.р.) — неадекватный и биологически нецелесообразный (вредный или бесполезный) ответ организма или его отдельных систем на воздействие обычных (например, некоторых продуктов питания) или чрезвычайных (патогенных) раздражителей.

По своим количественным и(или) качественным характеристикам П.р. существенно выходят за границы фило- и онтогенетически обусловленной нормы реагирования, свойственной данному индивиду, и обычно являются следствием и проявлением нарушений реактивности, т.е. каких-либо звеньев регуляторных систем организма.

Примерами П.р. могут служить различного рода аллергические реакции, так называемые патологические рефлексы, неадекватные психоэмоциональные, вегетативные и поведенческие реакции.

К аллергическим реакциям относят различные формы анафилаксии, лекарственную аллергию, некоторые кожные заболевания (см. лекцию «Аллергия»).

Патологические рефлексы возникают на почве нарушений деятельности различных отделов нервной систе-

мы. Так, известен ряд необычных двигательных рефлекторных реакций: рефлексы Бабинского, Россолимо, сосательный рефлекс при органических поражениях пирамидного пути и др., патологические гастрокардиальные рефлексы, извращенные сосудистые реакции на температурные воздействия. Возможны условнорефлекторные патологические рефлексы: коронароспазм, бронхоспазм и др. Наблюдаются разнообразные патологические поведенческие реакции при неврозах, психопатиях и психозах, например различные формы фобий (необоснованных страхов), некоторые формы извращений аппетита, навязчивые состояния.

Биологическое значение П.р. различно. В одних случаях П.р. представляют собой индифферентный для организма симптом заболевания (например, патологические рефлексы типа Россолимо, Бабинского), в других случаях они являются существенным компонентом соответствующей формы патологии (например, сыпь, зуд, отек при аллергических реакциях, неадекватные поведенческие реакции при неврозах и психозах). П.р. могут выступать и в качестве важного, а иногда решающего патогенетического фактора, например коронароспазм при воздействии холода или при гастрокардиальном рефлексе. Следует также учитывать, что одна и та же реакция в одних случаях представляет собой приспособительный, биологически целесообразный акт, а в других — является адекватным защитным рефлексом (например, рвота при попадании в желудок недоброкачественной пищи). В то же время рвота, иногда возникающая при виде, запахе или употреблении нормальной пищи, обычно должна расцениваться как П.р.

Ремиссия (от лат. remissio — уменьшение, ослабление) — временное улучшение состояния больного, проявляющееся в замедлении или прекращении прогрессирования болезни, частичном обратном развитии или полном исчезновении проявлений болезненного процесса.

Ремиссия является определенным, в ряде случаев характерным этапом болезни, но отнюдь не представляет собой выздоровления и, как правило, вновь сменяется рецидивом, т.е. обострением патологии.

Причины ремиссии различны. При инфекционных болезнях она может быть связана с особенностями

цикла развития возбудителя (например, при малярии, некоторых глистных инвазиях), с повышением активности иммунных механизмов, инкапсуляцией инфекционных очагов и т.п. Ремиссии могут возникать в результате изменений реактивности организма больного, связанных с сезонными факторами, характером питания, нервно-психическим статусом и другими, в ряде случаев остающимися нераспознанными обстоятельствами. Такие ремиссии принято называть спонтанными. Часто ремиссия наступает в результате лечения, не приводящего к радикальному выздоровлению, а задерживающего течение болезненного процесса. Такие ремиссии наблюдаются, например, при химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей и лейкозов, медикаментозной терапии больных с пороками сердца и др.

Рецидив (от лат. recidivus — возобновляющийся) — возобновление или усугубление проявлений болезни после их временного исчезновения, ослабления или приостановки болезненного процесса (ремиссии).

Имеется ряд болезней, которым свойственна высокая вероятность рецидивов. Это некоторые инфекционные заболевания: малярия, возвратный тиф, глистные инвазии, брюшной тиф, бруцеллез и др., а также многие неинфекционные болезни: подагра, артрит, ревматизм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, шизофрения, злокачественные опухоли и др.

Симптомы рецидива могут повторять первичную картину болезни по своему характеру и тяжести, но могут и отличаться по своим проявлениям.

Рецидивирующее течение болезни обязательно предполагает наличие ремиссий, и, соответственно, причины и механизмы рецидивов во многих случаях связаны с теми же факторами, что и ремиссии: особенностями возбудителей инфекционных болезней, состоянием иммунитета и других механизмов резистентности организма (их ослаблением), прекращением или неадекватностью лечения и др. У некоторых болезней имеются свои специфические механизмы рецидивирования (например, у злокачественных опухолей).

Осложнение (лат. complicatio) — каждый присоединяющийся к основному страданию патологический процесс, не обязательный при данном заболевании, но в

своем возникновении связанный с вызвавшими его причинами или с развившимися в ходе болезни нарушениями в организме.

К осложнениям принято также относить расстройства, являющиеся последствием врачебных манипуляций и лекарственной терапии, если эти расстройства не вытекают непосредственно из характера соответствующих вмешательств. Этот термин используется также для обозначения различных расстройств, иногда сопровождающих беременность и роды.

К осложнениям обычно не принято относить так называемые интеркуррентные заболевания, случайно присоединившиеся к основной болезни, отдаленные последствия болезни в виде стойких патологических состояний, а также нетипичные проявления основной болезни. Такие разграничения, однако, не всегда могут быть проведены достаточно четко.

Осложнения всегда в большей или меньшей степени отягощают течение основной болезни и могут приобретать главенствующее значение в тех случаях, когда основное страдание не представляет значительной опасности для больного.

Причины и механизмы осложнений разнообразны и не всегда ясны. Схематически их можно разделить на несколько групп: 1) особая, необычная тяжесть расстройств, вызванных основным этиологическим фактором, или их необычное распространение в организме; 2) возникновение вторичных «необязательных» при данной болезни этиологических факторов (например, прободение язвы желудка, приводящее к перитониту); 3) исходная неблагоприятная реактивность организма, создающая предпосылки для возникновения различных осложнений (например, инфекционных — после хирургических операций); 4) неблагоприятные изменения реактивности организма, вызванные основным заболеванием; особенное значение при этом имеют изменения иммуногенной реактивности, приводящие к инфекционным или аллергическим осложнениям (например, фурункулез при сахарном диабете, аллергическое поражение сердца или почек при хронических или повторяющихся ангинах); 5) нарушения режима больного; 6) осложнения, связанные с лечебными и диагностическими мероприятиями: индивидуальная непереноси-

мость, побочное действие или неправильное применение лекарственных средств; последствия кровопотери, дефектов анестезиологического обеспечения или операционной техники во время хирургических вмешательств; отдаленные осложнения операций, связанные с образованием рубцов и спаек и др.

2.1.3. Классификация и номенклатура болезней. Некоторые социальные аспекты нозологии

Упорядочение множества известных в настоящее время болезней на основе рациональных, теоретически обоснованных и отвечающих запросам практической медицины принципов и критериев является одной из важных задач нозологии. Основными формами такого упорядочения являются номенклатура и классификация болезней.

Номенклатура представляет собой обширный перечень или каталог наименований нозологических форм или единиц, используемых в медицине для единообразного обозначения болезней и патологических состояний. В настоящее время разработка такой номенклатуры еще не закончена.

Под классификацией болезней понимается определенная система распределения болезней и патологических состояний в классы, группы и другие рубрики в соответствии с установленными критериями. Существует много подходов к выбору таких критериев; ниже приведен один из существующих в настоящее время перечней:

1. Этиология: инфекционные болезни, травмы, отравления, радиационные поражения и т.д.

2. Анатомо-топографический признак (локализация основного очага поражения): системы кровообращения, дыхания, пищеварения; эндокринная, мочеполовая системы; костно-мышечный аппарат, кожа и т.д.

3. Пол и возраст (женские, детские, болезни старости).

4. Характер течения (быстрота развития и длительность): острые, подострые, хронические.

5. Патогенетические механизмы (аллергические заболевания, опухоли, пороки развития, нейродистрофии и т.д.).

6. Социальные признаки: профессиональные заболевания, группа заболеваний, связанных с экологией, группа военной патологии.

Различают также хирургические болезни, внутренние болезни, осложнения беременности, родов и послеродового периода, подразделяют болезни на органические и функциональные и др.

Многие вопросы принципиального и частного характера остаются недостаточно проработанными и дискуссионными (в том числе в отношении их патофизиологических аспектов).

В настоящее время нашла наиболее широкое применение Международная классификация болезней, предложенная Всемирной организацией здравоохранения. Эта классификация периодически подвергается пересмотру и уточнению.

Рациональное научно обоснованное построение классификации болезней имеет большое значение не только для социальных, в том числе организационных и статистических нужд, но и для установления правильного диагноза, его точной единообразной формулировки и для более глубокого понимания сущности каждого заболевания. Методологические аспекты подразделения и группировки заболеваний имеют при этом первостепенное значение, и их разработка является одной из важных задач нозологии.

К практическим социальным аспектам нозологии относятся также разработка и уточнение принципов и критериев констатации состояния болезни, выздоровления, основ для врачебно-трудовой экспертизы, ряда вопросов судебно-медицинской экспертизы и др.

2.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Термин «этиология», подобно термину «патология», имеет два значения: учение о причинах и условиях возникновения болезней; сама причина, вызывающая данную болезнь или патологический процесс.

В основе современной этиологии в первом ее значении лежит представление о том, что каждая болезнь имеет свою причину, без которой она не может возникнуть и которая обусловливает признаки, характерные для данной болезни.

2.2.1. Общая характеристика болезнетворных факторов

В качестве причин болезней выступают многочисленные факторы внешней и внутренней среды организма — патогенные факторы (иначе называемые патогенными, или чрезвычайными, раздражителями). Патогенными факторами могут быть генетические дефекты и различные воздействия физической, химической, биологической и информационной природы, включая социальные факторы. К патогенным факторам относится также дефицит в окружающей среде или в организме веществ или условий, необходимых для нормальной жизнедеятельности.

Патогенность фактора (раздражителя) может быть обусловлена его необычной для организма природой, исключающей возможность адекватных физиологических адаптивных реакций (вирулентные микроорганизмы, различные яды, ионизирующая радиация, электрический ток и др.). Патогенными, чрезвычайными, могут быть раздражители, обычные по своей природе, но выходящие по интенсивности за пределы диапазона физиологических приспособительных возможностей (чрезмерно высокие или низкие температуры, сильные механические воздействия, избыточное или недостаточное содержание в пище необходимых ингредиентов, кислорода в воздухе, острые психоэмоциональные перегрузки и т.д.). Обычный раздражитель может стать чрезвычайным в связи с чрезмерной длительностью воздействия на организм или нарушением естественных биоритмов (длительное звуковое раздражение или полная тишина; одиночество, пребывание в темноте, вибрация, гипокинезия, запыление воздуха, хроническая нервно-психическая перегрузка и т.п.). Особое место занимают безвредные, индифферентные по всем своим параметрам воздействия, в том числе не материального, а информационного характера, ранее сочетавшиеся с действием на организм какого-либо патогенного фактора. Такие воздействия могут, иногда даже после однократного сочетания, сами стать патогенными (механизм условного рефлекса). Подобный механизм лежит, например, в основе возникновения тошноты при виде или попытке съедания пищи, однаж-

ды вызвавшей рвоту в связи с ее недоброкачественностью или перееданием. Подобный механизм может лежать в основе приступов стенокардии или бронхиальной астмы и др. Широко известна способность слова вызывать разнообразные расстройства в организме — так называемые «ятрогенные болезни» (от греч. iatros — врач + генный).

В некоторых случаях одна и та же болезнь может возникнуть под действием различных по своей природе факторов. В таких случаях говорят о полиэтиологичности данной болезни. Например, причиной злокачественного роста клеток могут быть химические канцерогены, вирусы, ионизирующее излучение и др. Однако полиэтиологичность в этом (и других случаях) является относительным понятием, поскольку каждый конкретный случай возникновения опухоли имеет свою определенную причину. Иногда за этим термином скрывается незнание истинной этиологии данной болезни.

Часто, особенно в связи с увеличением средней продолжительности жизни, человек болен не одной, а несколькими болезнями, т.е. имеет место одновременное действие ряда причинных факторов, каждый из которых обусловливает определенную нозологическую форму. В таких случаях требуются идентификация всех действующих этиологических факторов и установление значимости каждого из них в общей клинической картине.

Причиной многочисленных болезненных состояний являются дефекты генетического аппарата, реализующие свое патогенное действие через первичные нарушения метаболизма.

Значение условий в возникновении болезней. Один и тот же патогенный фактор может приводить к весьма различным результатам в зависимости от условий, в которых происходит его взаимодействие с организмом. Под условием в данном случае понимают какие-либо обстоятельства или воздействия, которые сами по себе не могут вызвать конкретного заболевания, но ослабляют, усиливают или модифицируют действие этиологического фактора. Так, одна и та же повышенная температура среды при низкой влажности может не вызвать никаких расстройств жизнедеятельности, а в условиях высокой влажности стать для организма чрезвычайной и привести к гипертермии и тепловому удару. При низкой темпе-

ратуре неподвижный воздух не вызовет обморожения, а при наличии ветра таковое возникнет. В первом примере движущийся воздух, напротив, ослабит патогенное действие высокой температуры. При этом очевидно, что сама по себе высокая влажность ни при каких обстоятельствах не может вызвать теплового удара, а движение воздуха — обморожения.

Относительное значение этиологического фактора и условий может быть различным. В одних случаях причины болезни играют решающую роль. В других случаях основное значение приобретают именно условия, например возникновение крупозной пневмонии при наличии охлаждения. Иногда бывает трудно определить, что является причиной болезни и что — условием ее возникновения.

Из приведенных положений общей этиологии вытекают основные принципы этиотропной профилактики и лечения: 1) установление этиологического фактора, его устранение, ослабление патогенных свойств или ограждение организма от его воздействия; 2) выявление условий, влияющих на патогенный эффект причинного фактора, и их изменение в благоприятном для организма направлении.

Значение реактивности организма в возникновении и развитии болезней. Наряду с особенностями этиологического фактора и условиями его действия исключительно большое значение имеют свойства самого организма, подвергающегося патогенному воздействию, — его р е а к т и в н о с т ь и обусловленная ею резистентность. Под реактивностью организма при этом понимают совокупность его свойств, определяющих качественные и количественные особенности реакций на определенные воздействия. В зависимости от видовой, возрастной, половой, конституциональной, индивидуальной реактивности одни и те же раздражители могут вызывать тяжелые расстройства жизненных процессов вплоть до гибели организма, в то время как в других случаях эти расстройства при таком же воздействии лишь слабо выражены или полностью отсутствуют. В ряде случаев именно неблагоприятное состояние реактивности приводит к тому, что патогенные свойства приобретают самые обычные раздражители. Особенно ярко эта зависимость проявляется на примере различных ал-

лергических реакций, когда именно измененная реактивность организма становится основой развития патологии. Патологический результат воздействия обычных раздражителей может также возникать в случаях нарушения гомеостатической функции нервной и эндокринной системы, в периоде незавершенного выздоровления после различных заболеваний и т.д.

Реактивность организма не имеет существенного значения лишь в тех случаях, когда организм подвергается воздействию исключительных, экстремальных разрушающих или повреждающих факторов, интенсивность которых явно превосходит возможности адаптивных механизмов организма.

Различными воздействиями можно в широких пределах изменять реактивность организма в нужном направлении, повышая его резистентность к различным конкретным патогенным факторам и способствуя тем самым благоприятному течению и исходу болезней.

2.3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Термином «патогенез» обозначают учение о механизмах возникновения, течения и исхода болезней и болезненных процессов, а в другом его значении — конкретные механизмы их развития.

Различают общий и частный патогенез. Общий патогенез — раздел патофизиологии, изучающей общие закономерности, свойственные в основном любому болезненному процессу или отдельным группам болезней (наследственным, инфекционным, эндокринным и др.). Частный патогенез относится к конкретным нозологическим формам. Представления общего патогенеза формируются на основе изучения и обобщения данных о механизмах развития отдельных болезней, а также на основании теоретической разработки философских и методологических проблем общей патологии и медицины. В то же время учение об общем патогенезе используется при исследовании и интерпретации механизмов развития отдельных конкретных болезней и индивидуальных особенностей их течения.

Проблемы патогенеза тесно связаны с вопросами этиологии. В некоторых случаях действие этиологического фактора на протяжении всего болезненного процес-

са решающим образом определяет его патогенез (например, при большинстве инфекционных заболеваний, многих интоксикациях, наследственных болезнях, некоторых эндокринных расстройствах и др.). В других случаях первичное воздействие этиологического фактора является лишь пусковым механизмом цепи причинно-следственных связей. Каждое звено этой цепи становится в свою очередь этиологическим фактором закономерного развития последующих явлений, т.е. патогенеза болезненного процесса, даже при отсутствии его первопричины. Типичными примерами подобного рода могут служить ожог, действие ионизирующей радиации, сильного сдавления тканей и т.п.

В некоторых случаях патогенез характеризуется появлением так называемых п о р о ч н ы х к р у г о в. Сущность этого феномена состоит в том, что возникшее в организме нарушение превращается в этиологический фактор, поддерживается и усиливается, образуя своеобразную положительную обратную связь. Так, кислородное голодание (гипоксия) любого происхождения, достигнув определенной степени, приводит к расстройству других звеньев систем транспорта и утилизации кислорода (например, дыхательного центра). Возникающая вследствие этого недостаточность дыхания усугубляет тяжесть гипоксического состояния, что в свою очередь вызывает дальнейшие расстройства гемодинамики, углубление гипоксии, еще большую дыхательную недостаточность. Конкретная структура порочных кругов может быть весьма различной, но, раз возникнув, они обычно серьезно отягощают течение болезненного процесса и нередко создают опасные для жизни ситуации.

Весьма вариабельно соотношение значения м е с т н ы х и о б щ и х процессов в патогенезе. Так, при воспалении, вызванном местным повреждением ткани, патологический процесс развивается в основном в области повреждения; общие сдвиги в организме в большинстве случаев относительно невелики. В других случаях небольшие по масштабу локальные нарушения вызывают выраженные системные, генерализованные реакции организма. Примерами такого рода могут служить источники сильного болевого раздражения, например, при желчно- и почечнокаменной болезни, зубной боли, вызывающие развитие генерализованных «вегетативных»

реакций: колебания артериального давления, изменения ритма и сократительной функции сердца, характера дыхания и др.

При развитии любой болезни, как правило, обнаруживаются более или менее специфические механизмы патогенеза. К неспецифическим механизмам относят такие типовые патологические процессы, как воспаление, лихорадка, тромбоз и др., а также такие «элементарные» процессы, как повышение проницаемости биомембран, изменения мембранного потенциала, генерация активных форм кислорода и т.п. Примером специфических механизмов может служить активация систем клеточного и гуморального иммунитета.

Среди разнообразных механизмов развития болезней выделяют наиболее существенные, постоянно встречающиеся при данном заболевании и определяющие его главные черты. Эти механизмы принято называть основными, или ведущими. По мере развития болезненного процесса ведущие механизмы могут меняться. В ряде случаев выделить из множества патогенетических звеньев единственный, «основной» или «ведущий», даже с учетом стадии болезни оказывается невозможным.

Возникновение, развитие и завершение болезни в абсолютном большинстве случаев складываются из процессов, двояких по своей биологической сущности и значению для организма. Патогенез включает прямые следствия действия патогенного фактора (первичное повреждение или нарушение), вторично возникающие в ходе болезненного процесса структурно-функциональные нарушения и одновременно или с определенным сдвигом по времени формирующиеся защитно-приспособительные (саногенетические) реакции, направленные на устранение патогенного воздействия и возникших в организме нарушений. Пусковыми механизмами этих реакций могут служить сам патогенный фактор, а также первичные и вторичные результаты его повреждающего действия. Как первичные и вторичные нарушения, так и защитно-приспособительные реакции могут реализовываться на различных уровнях, от молекулярного до организменного, включая поведенческие реакции.

Таким образом, патогенез в его широком понимании представляет собой диалектическое единство процессов нарушения жизнедеятельности (собственно патологических) и реакций, препятствующих этим нарушениям и направленных на восстановление гомеостаза организма (реакций саногенетических). Правильная оценка каждого компонента патогенеза на всех этапах развития болезни имеет первостепенное значение для оптимальной пато- и саногенетической профилактики и терапии, направленных на блокаду реакций патологических и стимуляцию защитно-приспособительных.

3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

Академик Российской АЕН А.Х.Коган
Доцент А.С.Сизых

3.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Наследственность. Свойство клеток и организмов передавать свои анатомо-физиологические признаки (особенности) потомкам называется наследственностью. Процесс передачи этих признаков называется наследованием. Передача осуществляется с помощью генов — материальных единиц наследственности. От родителей потомкам передаются не признаки в готовом виде, а информация (код) о синтезе белка (фермента), детерминирующего этот признак. Гены — участки молекулы ДНК. Они состоят из кодонов. Каждый кодон представляет собой группу из 3 нуклеидов и, следовательно, является нуклеотидным триплетом. Каждый кодон кодирует информацию о структуре аминокислоты и местоположении ее в белковой молекуле.

Гены собираются в блоки, а последние — в ДНК-нить (хромонему). ДНК-нить соединяется в хроматиды. Две хроматиды образуют хромосому. Общее число хромосом у человека в соматической клетке 46 (23 пары), а в гамете — 23. Хромосомы с 1-й по 22-ю пару называются аутосомами, а 23-я пара — половыми (X — женская; Y — мужская). Совокупность осо-

бенностей (количественных и качественных) полного хромосомного набора обозначается как кариотип.

Гены подразделяются по виду их функции и по активности. По виду их функции гены делятся на цистроны (структурные гены), операторы и регуляторы. Цистрон — это ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы. Ген-оператор управляет активностью нескольких генов-цистронов и располагается непосредственно возле них. Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует оперон. Ген-регулятор регулирует активность оперона с помощью специального вещества, им продуцируемого,— репрессора. Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому снижает активность связанных с ним цистронов. По степени активности гены делятся на доминантные и рецессивные. Доминантные гены проявляют свою активность в паре с любым другим геном. Рецессивные гены проявляют свою активность только в идентичной (гомозиготной) паре.

Генотип и фенотип. Совокупность всех генов, следовательно, и генетических признаков, называют генотипом. Совокупность проявившихся признаков организма в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой называют фенотипом. Проявления генотипического патологического признака (болезни) могут быть ингибированы средой, например, генотипический признак, проявляющийся в виде фенилпировиноградной олигофрении (фенилкетонурии), характеризуется тем, что вследствие отсутствия фермента, превращающего фенилаланин в тирозин, в крови у больных накапливаются фенилаланин и его производное — фенилпировиноградная кислота (фенилкетон). Эти вещества выделяются с мочой. Если накопление производных фенилаланина в организме происходит с момента рождения, то нарушается нормальное формирование психики у детей, возникает слабоумие. Однако если таких детей переводят на диету, лишенную фенилаланина, то они развиваются нормально.

Передача патологических признаков, как и нормальных, происходит по трем основным правилам (законам) Менделя.

3.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ БОЛЕЗНИ. ФЕНОКОПИИ

Наследственная болезнь, как и всякая другая, — это нарушение жизнедеятельности организма, однако в отличие от всех других болезней она характеризуется двумя особенностями. Во-первых, она возникает в результате изменения генетического кода, а во-вторых, как правило, передается от родителей потомкам. В виде исключения не передаются потомкам так называемые летальные, сублетальные и гипогенитальные наследственные болезни. Не передаются перечисленные наследственные патологии от родителей потомкам потому, что заканчиваются смертью на внутриутробной стадии развития или вскоре после рождения («летальные»), или позже, но до полового созревания («сублетальные»), или потому, что сочетаются с бесплодием («гипогенитальные»). Возникают «летальные» и «гипогенитальные» болезни у потомков здоровых родителей в связи с появлением у последних мутантных (измененных) гамет, которые впоследствии подвергаются оплодотворению и образуют зиготу, несущую «патогенный» ген. Частота появления мутантных гамет, как правило, увеличивается с возрастом родителей.

С наследственными болезнями сходны по клиническим проявлениям ненаследственные **врожденные** или приобретенные в раннем детском возрасте болезни (**фенокопии**). Отличительный признак врожденных болезней — появление их к моменту рождения. Наследственные болезни возникают в результате гаметных мутаций, врожденные — в результате воздействия патогенных факторов на эмбрион — плод и, следовательно, являются приобретенными внутриутробно во время беременности или при прохождении через родовые пути во время родов.

Примерами наследственных болезней и их фенокопий являются следующие.

Гаргоилизм характеризуется накоплением избыточных количеств ганглиозидов (сиалогликолипидов) в тканях всех органов. У больных отмечается карликовый рост (ахондроплазия), большая уродливая голова, наличие катаракты, глухота, кифоз. Наследование рецессивное, аутосомное или сцепленное с Х-хромосомой.

Встречается как фенокопия (врожденная болезнь) у детей, родители которых больны алкоголизмом.

Гипотиреоз наследуется как аутосомный рецессивный признак, встречается как фенокопия в районах, где питьевая вода бедна йодом.

Ранняя глухота наследуется как рецессивный или доминантный признак, встречается как фенокопия у детей, рожденных женщинами, переболевшими во время беременности краснухой.

Катаракта наследуется как доминантный аутосомный признак, встречается, также как фенокопия, у детей, рожденных женщинами, которые во время беременности облучались или болели краснухой.

3.3. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ БОЛЕЗНЕЙ

Генеалогический метод заключается в составлении родословной записи с последующим анализом проявления признака, характерного для конкретной наследственной болезни на протяжении возможно большего числа поколений родственников пациента.

Признаками наследственных болезней, установленных с помощью «родословных», являются: 1) обнаружение болезни «по вертикали»: из поколения в поколение беспрерывно (при доминантном типе наследования) или с некоторыми перерывами (при рецессивном типе наследования); 2) менделевские соотношения между числом больных и здоровых сибсов[1] (3:1; 1:1; 1:0); 3) бóльшая частота заболевания среди родственников, чем среди неродственников.

Близнецовый метод состоит в сопоставлении внутрипарной конкордантности (идентичности) одно- и двуяйцевых близнецов, живущих в разных и в одинаковых условиях, по анализируемому патологическому признаку.

В среднем на каждые 100 одноплодных родов приходятся одни близнецовые (многоплодные); при этом однояйцевые близнецы рождаются реже, чем двуяйцевые, примерно в 3—4 раза.

О наследственной природе патологии свидетельствует высокая конкордантность по анализируемому призна-

[1] Родные братья и сестры.

ку однояйцевых близнецов, живущих в разных условиях, и, наоборот, низкая конкордантность двуяйцевых близнецов, особенно живущих в одинаковых условиях. Напротив, высокая конкордантность по какому-либо патологическому признаку одно- и двуяйцевых близнецов, живущих в одинаковой среде, явно говорит против наследственного происхождения данной патологии и, наоборот, подтверждает решающее значение в ее развитии экзогенных (внешних) факторов.

Демографический метод заключается в составлении родословных среди большой группы населения, в пределах области или целой страны с последующим статистическим анализом проявления патологического признака и наличия менделевских соотношений; в исследовании генетических изолятов. И з о л я т — это группа людей, от 50 человек до нескольких десятков тысяч, живущая изолированно от всего остального населения страны. Генетический изолят характеризуется тем, что браки заключаются только в его пределах, с высокой частотой эндогамных браков (между близкими родственниками). Это ведет в конце концов к генной изоляции остального народа страны. В результате происходит передача аномальных рецессивных генов из гетерозиготных в гомозиготные пары, что сопровождается увеличением числа наследственных болезней.

Цитогенетический метод состоит в микроскопическом исследовании структуры и числа хромосом клеток (лейкоцитов, эпителия и др.). Изменение структуры и числа хромосом (х р о м о с о м н ы е а б е р р а ц и и) является признаком наследственной природы болезни.

Биохимический метод заключается в исследовании биохимических признаков, заведомо специфичных для определенных наследственных болезней. Так, например, для диагностики фенилпировиноградной олигофрении в моче определяют фенилпировиноградную кислоту; для диагностики серповидно-клеточной анемии (S-гемоглобиноза) определяют наличие в крови S-гемоглобина.

3.4. ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Причинные факторы, вызывающие наследственные болезни, называют м у т а г е н а м и, так как они реализуют свое действие посредством мутаций. Мутагены

делятся на виды: по происхождению — на экзогенные и эндогенные; по природе — на химические и физические. К экзогенным химическим мутагенам относится ряд пестицидов (гербициды, фунгициды, инсекциды), промышленных соединений (формальдегид, ацетальдегид, уретан, хлорпрен, эпоксиды, бензол и др.); пищевых добавок (цикламаты, ароматические углеводороды, тартразон), некоторые лекарственные вещества (цитостатики — циклофосфамид, митомицин С, 5-фторурацил; акрихин; ртутные соединения, кофеин, мышьяк и др.). К экзогенным физическим мутагенам относятся все виды ионизирующей радиации (α, β, γ, рентгеновские лучи, поток нейтронов), а также ультрафиолетовые лучи. К эндогенным химическим мутагенам относятся некоторые метаболиты, образующиеся в процессе обмена веществ (перекись водорода, липидные перекиси) и свободные радикалы — оксигенные, гидроксильные, липидные и др. К эндогенным физическим мутагенам относится эндогенная ионизирующая радиация, обусловленная наличием в составе тканей радиоактивных элементов: ^{40}K, ^{14}C, радона и др.

3.5. ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Мутация — начальное звено патогенеза. Под мутацией (от лат. mutatio — изменение) понимают изменение структуры гена, хромосомы или их числа. Мутации ведут к появлению аномального гена, который вызывает появление новых наследственных признаков. Мутации могут быть благоприятными и неблагоприятными (патогенными). Патогенные мутации подразделяются по причине возникновения, по виду измененного генетического материала, по характеру изменения генетического материала. По причине возникновения мутации делятся на «спонтанные» и индуцированные. Спонтанные мутации возникают как бы самопроизвольно под воздействием естественных условий внешней и внутренней среды. Индуцированные мутации вызываются специальными воздействиями экзогенных мутагенов, обычно у экспериментальных животных. Причиной спонтанных мутаций может быть естественный фон ионизирующей радиации, который складывается из экзогенной и эндогенной радиации. Экзогенная радиация образуется кос-

мическим излучением и γ-излучением земного шара. Другой причиной спонтанных мутаций являются эндогенные химические мутагены — перекиси и свободные радикалы.

По виду измененного генетического материала мутации делятся на генные («точечные»), характеризующиеся изменением последовательности или состава нуклеотидов в гене (не выявляются микроскопически); хромосомные, проявляющиеся изменением структуры хромосом (выявляются микроскопически); геномные, характеризующиеся изменением числа (кратным или некратным) хромосом.

По характеру изменения генетического материала (гена или хромосомы) мутации делятся на делеции — выпадение какого-либо участка гена или хромосомы; транслокации — перемещение участка; инверсии — поворот участка на 180° и др. Необходимым условием для возникновения мутации является недостаточная активность систем обнаружения и устранения повреждений ДНК, называемых системами репарации ДНК.

В результате мутаций образуется аномальный ген с измененным кодом.

Реализация действия аномального гена — завершающее звено патогенеза наследственных болезней.

Различают три основных пути реализации действия аномального гена, образовавшегося вследствие мутаций.

1-й путь реализации действия аномального гена: аномальный ген, утративший код нормальной программы синтеза структурного или функционально важного белка → прекращение синтеза информационной РНК → прекращение синтеза белка → нарушение жизнедеятельности → наследственная болезнь.

Примеры наследственных болезней, возникающих в связи с этим вариантом реализации действия аномального гена: гипоальбуминемия — резкое снижение количества альбуминов в крови, что предрасполагает к пастозности, наследуется как аутосомно-рецессивный признак; гипофибриногенемия — резкое снижение количества фибриногена в крови, что ведет к несвертыванию крови и к кровоточивости, наследуется по аутосомно-рецессивному типу; гемофилия А — дефицит прокоагулянтного фактора VIII,

кровоточивость, наследование рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой; гемофилия В — дефицит прокоагулянта IX (Кристмас-фактор), кровоточивость, наследование рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой; гемофилия С — дефицит прокоагулянтного фактора XI (Розенталь-фактор), кровоточивость, наследование доминантное (или полудоминантное) аутосомное; а-, гипогаммаглобулинемия — резкое снижение количества γ-глобулинов, снижение резистентности к бактериальным инфекциям, особенно верхних дыхательных путей, наследование рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой или с аутосомой.

2-й путь реализации действия аномального гена: аномальный ген, утративший код нормальной программы синтеза фермента → прекращение синтеза информационной РНК → прекращение синтеза фермента → нарушение жизнедеятельности → наследственная болезнь.

Примеры наследственных болезней, развитие которых связано со 2-м путем реализации действия аномального гена: энзимопатическая метгемоглобинемия характеризуется дефицитом фермента метгемоглобинредуктазы. В нормальных условиях при взаимодействии гемоглобина с кислородом образуются не только оксигемоглобин, но и небольшие количества метгемоглобина. Препятствует накоплению больших количеств метгемоглобина энзим метгемоглобинредуктаза, восстанавливающий метгемоглобин до свободного гемоглобина, который вновь взаимодействует с кислородом, образуя оксигемоглобин. При нехватке метгемоглобинредуктазы накапливается метгемоглобин, не освобождающий кислород, что ведет к гипоксии. Наследуется энзимопатическая метгемоглобинемия по аутосомно-рецессивному типу: гипотиреоз (+зоб) характеризуется уменьшением секреции гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина) вследствие дефицита какого-либо фермента, участвующего в их синтезе. Наследование аутосомное (рецессивное); альбинизм характеризуется отсутствием меланина в коже (депигментация) вследствие дефицита фермента тирозиназы, превращающего тирозин в ДОФА, а ДОФА в промеланин. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу; алкаптонурия характеризуется накоплением в моче, крови, тканях гомогентизиновой

кислоты. Отлагаясь в хрящах и суставах, вызывает их темное окрашивание (охроноз) и тугоподвижность суставов; моча приобретает темную окраску. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

3-й путь реализации действия аномального гена: аномальный ген с патологическим кодом → синтез патологической информационной РНК → синтез патологического белка → нарушение жизнедеятельности → наследственная болезнь.

Примеры наследственных болезней, возникающих в связи с этим вариантом пути реализации действия аномального гена: серповидно-клеточная анемия (S-гемоглобиноз) — характеризуется синтезом патологического S-гемоглобина, отличающегося от нормального А-глобулина тем, что в 6-м положении β-полипептидной цепи Hb вместо глютаминовой кислоты находится валин, благодаря этому молекулы S-гемоглобина (в восстановленной форме) становятся электронейтральными и легко образуют тактоиды (комплексы), особенно при нехватке кислорода; тактоиды деформируют эритроциты, которые вследствие этого приобретают серповидную форму и легко подвергаются гемолизу. В результате возникает тяжелая гемолитическая анемия (с серповидными эритроцитами — отсюда название «серповидноклеточная» с гипоксией, заканчивающаяся у гомозигот смертью еще в детском возрасте. Наследование рецессивное (или полудоминантное) аутосомное, болеют гомозиготы; гетерозиготы практически здоровы. У гомозигот по гену S-гемоглобиноза в крови обнаруживается более 45 % S-гемоглобина, у гетерозигот — до 45 %; М-гемоглобиноз — характеризуется синтезом патологического М-гемоглобина, отличающегося от нормального А-гемоглобина тем, что гистидин заменен тирозином в позиции 58 α-цепи или в позиции 63 β-цепи или валин заменен глютамином в позиции 67 α-цепи. Благодаря особенностям структуры М-гемоглобин вступает в прочную связь с кислородом, образуя метгемоглобин, не отдающий тканям кислород, что ведет к гипоксии. Наследование доминантное аутосомное.

Наследственные болезни с изменением структуры и(или) числа хромосом. Одним из механизмов наследственных форм патологии является нарушение структуры или нерасхождение какой-либо одной или несколь-

ких пар хромосом в процессе гаметогенеза. В связи с этим появляются патологические гаметы с недостающей или лишней хромосомой. При оплодотворении таких гамет образуются зиготы и рождаются индивиды с хромосомными болезнями. Примерами подобных форм патологии являются синдромы Шерешевского — Тернера (моносомия X), Клайнфелтера (дисомия X + моносомия Y), синдром трисомии X-, болезнь Дауна.

Синдром Шерешевского — Тернера. Встречается у женщин. Возникает при слиянии патологической женской гаметы, лишенной X-хромосомы, с нормальной мужской гаметой, имеющей X-хромосому, или при слиянии нормальной женской гаметы, содержащей одну X-хромосому, с патологической мужской, лишенной половых хромосом. Кариотип у больных с синдромом Шерешевского — Тернера характеризуется наличием одной X-хромосомы вместо двух; все аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. Половой хроматин (тельце Барра) отсутствует[1]. Больные низкорослые. Половые органы у них недоразвиты, яичники гипоплазированы или отсутствуют, поэтому эти больные не оставляют потомства. Характерна также кожная складка на шее (Pterigium coli). Эти больные умственно отсталые. В редких случаях вместо яичников обнаруживаются яички; тогда можно предполагать дополнительное наличие фрагмента Y-хромосомы.

Синдром Клайнфелтера. Хромосомная болезнь мужчин. Возникает при слиянии патологической женской гаметы, содержащей две X-хромосомы, с нормальной мужской гаметой с Y-хромосомой или при слиянии нормальной женской гаметы, содержащей одну X-хромосому, с патологической мужской гаметой с XY-хромосомами. Поэтому кариотип у больных с синдромом Клайнфелтера характеризуется наличием трех половых хромосом: двух X-хромосом и одной Y-хромосомы. Все аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. У

[1] Половой хроматин — одна из X-хромосом, которая в процессе дифференциации ядра уплотняется (инактивируется) и приобретает способность интенсивно окрашиваться. Описан половой хроматин в 1949 г. М.Барром (отсюда синоним тельце Барра) в клетках мозга кошки (самки). Количество полового хроматина равно числу X-хромосом минус единица. Форма полового хроматина в клетках разных тканей варьирует.

больных мужчин содержится тельце Барра (половой хроматин). Для больных характерны высокий рост, евнухоидное телосложение, азооспермия (отсутствие сперматозоидов), бесплодие, умственная отсталость. Описан так называемый синдром сверхклайнфелтера, в кариотипе которого содержались три Х-хромосомы и одна Y-хромосома, два тельца Барра; отмечались женоподобное телосложение и идиотия. Возникает синдром «сверхклайнфелтера» при слиянии двух патологических гамет: женской с ХХ-хромосомами и мужской с XY-хромосомами.

Синдром трисомии Х. Встречается только у женщин. В кариотипе имеется лишняя Х-хромосома (вместо двух их содержится три, отсюда название трисомия Х). Вместо одного тельца Барра имеется два. У больных с трисомией Х отмечаются гипоплазия яичников, матки, бесплодие и умственная отсталость. Однако нередко у женщин с трисомией Х перечисленные проявления отсутствуют.

Болезнь Дауна. Встречается у мужчин и у женщин. Как правило (в 95 % случаев), она характеризуется трисомией по 21-й паре аутосом. В части случаев (около 4 %) отмечается транслокация лишней хромосомы в 21-й паре в 14-ю или 22-ю. Признаками болезни являются низкий рост, иногда карликовый, резко выраженная умственная отсталость (вплоть до идиотизма), полуоткрытый рот с толстым «географическим» («изрезанным») языком, узкие глазные щели, плоское лицо с выступающими скуловыми дугами. Кроме того, для больных характерны кожная складка поперек всей ладони, пятна на радужной оболочке, предрасположенность к лимфолейкозу, как правило, бесплодие. Однако описаны женщины с болезнью Дауна, рожавшие детей, часть из которых также страдали болезнью Дауна. Болезнь Дауна отмечается у 0,15 % всех рождающихся детей; частота его повышается с увеличением возраста рожающих женщин. Так, например, среди новорожденных, матери которых были в возрасте 39 лет, частота болезни Дауна в 100 раз больше (0,33 %), чем среди новорожденных, матери которых были в возрасте до 19 лет (0,03 %).

Трисомия по 22-й паре хромосом характеризуется резкой близорукостью, субнормальным интеллектом, агрессивностью и др. **Трисомия по 16—18-й паре хромо-**

сом проявляется резким умственным недоразвитием, аномальной гибкостью суставов фаланг, выступающим затылком и др. **Для трисомии по 13—15 паре** характерны резкая психическая отсталость, судороги, глухота, полидактилия, волчья пасть, заячья губа и др. Частота рождения детей с трисомией по 13—15-й паре 0,007 %, а с трисомией по 16—18-й паре — 0,02 %. Выявлено, что, чем крупнее хромосома, тем более значимые отклонения от нормы возникают при их аномалиях: аномалии числа (моно- и трисомии) крупных хромосом 13-й, 15-й и 18-й пар приводят к уродствам, несовместимым с жизнью.

3.6. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Наследственные формы патологии можно разделить по следующим признакам.

По виду клеток, в которых возникают мутации и аномальные гены: гаметные и соматоклеточные (аутосомные).

Примеры гаметных болезней: см. в разделах «Наследственные и врожденные болезни. Фенокопии», «Патогенез наследственных болезней». Примерами болезней, возникших в результате соматоклеточных мутаций, являются различные опухоли. Соматоклеточные наследственные болезни, как правило, не передаются от родителей потомкам.

По клиническим проявлениям: предрасположения к болезням (например, повышенная чувствительность к антималярийному препарату примахину, наследование доминантное, сцепленное с Х-хромосомой); собственно болезни (примеры: см. разделы «Наследственные и врожденные болезни. Фенокопии», «Патогенез наследственных болезней»); особая форма болезней — уродства. Примеры: синдактилия (сросшиеся перепонкой пальцы), полидактилия (многопалость), брахидактилия (короткопалость), арахнодактилия (паукообразные пальцы); все наследуются по доминантному аутосомному типу.

По типу наследования и виду аномального гена: доминантные (аутосомные или сцепленные с Х-хромосомой); рецессивные (аутосомные или сцепленные с Х-хромосомой); полудоминантные.

Доминантный аутосомный тип наследования характеризуется проявлением болезни у гомозиготных и гетерозиготных организмов. Доминантное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, характеризуется выявлением болезни у лиц мужского и женского пола, но тяжелее болезнь протекает у мужчин.

При рецессивном аутосомном типе наследования болезнь проявляется только у гомозигот. При полудоминантном — у гомо- и гетерозигот, но тяжелее у гомозигот. При рецессивном, сцепленном с Х-хромосомой, наследовании болезнь выявляется, как правило, у лиц мужского пола.

4. ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

Профессор П.Ф.Литвицкий

Учение о повреждении клетки в современной медицине имеет особое значение. Это обусловлено, по меньшей мере, тремя обстоятельствами: во-первых, это учение тесно связано с разработкой вопросов возникновения, развития и исходов болезней, поскольку любой патологический процесс сопровождается повреждением клетки; во-вторых, все более интенсивное внедрение в клиническую практику различных способов восстановления жизнедеятельности поврежденных органов и тканей поставило задачу по исследованию механизмов устранения или уменьшения степени их альтерации, а также разработку методов активации защитных, компенсаторных и приспособительных реакций в клетках с целью оптимизации процесса выздоровления; в-третьих, понимание многих открытий молекулярной патологии последнего времени становится возможным лишь при условии определения их места и значения с позиций патологии клетки и межклеточного взаимодействия.

Клетка является элементарной саморегулирующейся структурно-функциональной единицей тканей и органов. В ней протекают процессы, лежащие в основе энергетического и пластического обеспечения меняющихся структур и уровня функционирования тканей и органов.

Различные патогенные агенты, действующие на клетку, могут обусловить ее п о в р е ж д е н и е[1]. Под повреждением клетки понимают такие изменения ее структуры, метаболизма, физико-химических свойств и функций, которые ведут к нарушению жизнедеятельности.

В учении о повреждении клетки условно выделяют три раздела: 1) патология клетки в целом; 2) патология отдельных субклеточных структур и компонентов; 3) патология межклеточного взаимодействия и кооперации.

4.1. ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Повреждение клетки может быть результатом воздействия на нее множества агентов. Эти агенты подразделяют на различные группы в зависимости от их природы и происхождения.

4.1.1. Виды причин повреждения клетки по их природе

Физические факторы. К наиболее частым причинам повреждения клетки физической природы относятся следующие:

— механические воздействия: удары, растяжения (например, при перерастяжении мышечной ткани или органов); сдавление (в частности, опухолью, гематомой, рубцом, экссудатом), гравитационные перегрузки и др.;

— колебания температуры. Повышение температуры среды, в которой находится клетка, до 45—50 °С и более может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное снижение температуры может обусловить существенное замедление или необратимое прекращение метаболических процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран;

---

[1] Нередко процесс повреждения вообще обозначают термином альтерация, что не совсем точно, поскольку лат. alteratio означает «изменение» и является, таким образом, более широким понятием. Однако в медицине эти термины употребляются часто как синонимы.

— изменения осмотического давления в клетке, например, вследствие накопления в ней продуктов неполного окисления органических субстратов или избытка ионов. Последнее, как правило, сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, набуханием ее и растяжением (вплоть до разрыва) плазмолеммы и мембран органелл. Напротив, снижение внутриклеточного осмотического давления или повышение его во внеклеточной среде приведет к потере клеточной жидкости, ее сморщиванию (пикнозу) и нередко к гибели;

— воздействие ионизирующей радиации, обусловливающей образование свободных радикалов и активацию перекисных липопероксидных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток. Патогенное действие на клетку могут также оказывать электромагнитные и другие физические факторы.

Химические факторы. К числу факторов повреждения клетки химической природы относятся разнообразные вещества: органические и неорганические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки. Вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу. Неправильное применение лекарственных средств также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обусловливает значительное подавление активности K^+, Na^+-АТФазы сарколеммы клеток миокарда, что ведет к дисбалансу интрацеллюлярного содержания ионов и жидкости. Передозировка инсулина может вызвать быстрое использование глюкозы, истощение ее запаса в виде гликогена и нарушение энергетического обеспечения клетки.

Важно, что повреждение клетки может быть обусловлено как избытком, так и дефицитом одного и того же агента. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активирует процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток. С другой стороны, снижение содержания кислорода обусловливает нарушение окислительных процессов, по-

нижение образования АТФ и, как следствие, расстройство функций клетки.

Биологические факторы. К этой группе причин повреждения клетки относится большое число факторов. Наиболее значимые среди них — вирусы, риккетсии, микроорганизмы, паразиты, грибки. Продукты их жизнедеятельности или деградации вызывают расстройства функций клетки, нарушают течение в ней метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Повреждение клетки нередко обусловливается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например микроорганизмов и клеток организма. Так, некоторые разновидности гемолитического стрептококка и белки базальной мембраны клубочков почек имеют близкий антигенный состав. Попадая в организм, они вызывают образование антител, повреждающих как стрептококки, так и нефроны. Эндо- и экзотоксины, а также структурные компоненты бактерий, вирусов и паразитов могут изменить антигенный состав клеток, что приводит к выработке антител или иммунных Т-лимфоцитов, повреждающих собственные клетки, в результате чего может развиться аутоиммунный патологический процесс. Повреждение может быть также результатом образования антител или Т-лимфоцитов, действующих против неизмененных клеток организма вследствие мутаций в геноме В- или Т-лимфоцитов иммунной системы.

Важную роль в поддержании метаболических процессов в клетке играют физиологически активные вещества, а также факторы, поступающие из окончаний нейронов, в частности ферменты, белки, липиды, адениннуклеотиды, микроэлементы и др. Их дефицит или избыток может стать причиной расстройств обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развития различных патологических состояний.

Повреждение клеток нередко бывает обусловлено значительно повышенной функцией органов и тканей. Например, при длительной чрезмерной физической нагрузке возможно развитие сердечной недостаточности в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов.

4.1.2. Виды причин повреждения клетки по их происхождению

По происхождению причинные факторы повреждения клетки делят на 2 подгруппы:

1) экзогенные и эндогенные;

2) инфекционные и неинфекционные.

Экзогенные факторы. К ним относятся физические воздействия: механические, электрический ток, тепло, холод; химические агенты; биологические: вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты и др.

Эндогенные факторы. К ним относятся *агенты физической природы:* избыток в клетке или во внеклеточной среде свободных радикалов, значительные колебания осмотического давления; *химические факторы:* избыток или дефицит ионов (H^+, K^+, Ca^{2+} и др.), кислорода, углекислого газа, перекисных соединений органического и неорганического характера, метаболитов и др.; *факторы биологической природы:* дефицит или избыток физиологически активных веществ (катехоламинов, гормонов, простагландинов и др.); продукты жизнедеятельности или распада вирусов, бактерий, паразитов, риккетсий; продукты, высвобождающиеся из других поврежденных или погибших клеток.

Инфекционные факторы. Примерами их могут быть токсины микроорганизмов, паразитов и они сами.

Факторы неинфекционного генеза. К ним относятся факторы физической, химической или биологической природы не микробно-паразитарного происхождения.

Действие повреждающих факторов на клетки осуществляется п р я м о или о п о с р е д о в а н н о. В последнем случае речь идет о формировании цепи вторичных реакций, образовании веществ-посредников, реализующих повреждающее действие так называемого «первичного» патогенного фактора. Его действие может опосредоваться через изменения нервных или эндокринных воздействий на клетки (например, при стрессе, шоке); нарушение системного кровообращения (при сердечной недостаточности); отклонение физико-химических параметров (при состояниях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием свободных радикалов, продуктов СПОЛ, дисбалансом ионов и жидкости); иммуноаллергические реакции при ауто-

аллергических заболеваниях; образование избытка или недостаток биологически активных веществ (гистамина, кининов, простагландинов). Многие из этих и других агентов, вызывающих и участвующих в развитии различных форм патологии клетки, получили название посредников-медиаторов (например, медиаторы воспаления, аллергии, канцерогенеза и др.) повреждения.

4.2. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

На уровне клетки повреждающие факторы «включают» несколько патогенетических звеньев. К числу основных относят следующие.

Механизмы повреждения клетки

I. **Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетке:**
   1. Снижение интенсивности и(или) эффективности процессов ресинтеза АТФ.
   2. Нарушение транспорта энергии АТФ.
   3. Нарушение использования энергии АТФ.

II. **Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки:**
   1. Чрезмерная интенсификация свободнорадикальных реакций и СПОЛ.
   2. Значительная активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных).
   3. Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран и их детергентное действие.
   4. Торможение процессов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и(или) синтеза их заново.
   5. Нарушение конформации молекул белка, липопротеидов, фосфолипидов.
   6. Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и(или) их органелл.

III. **Дисбаланс ионов и жидкости в клетке:**
   1. Изменение соотношения отдельных ионов в гиалоплазме.
   2. Изменение трансмембранного соотношения ионов.
   3. Гипергидратация клеток.
   4. Дегидратация клеток.

IV. **Нарушение генетической программы клетки и(или) механизмов ее реализации:**

А. Нарушение генетической программы:
1. Изменение биохимической структуры генов.
2. Дерепрессия патогенных генов.
3. Репрессия «жизненно важных» генов.
4. Внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК с патогенными свойствами.

Б. Нарушение реализации генетической программы:
1. Расстройство митоза:
   а) повреждение хромосом,
   б) повреждение структур, обеспечивающих митотический цикл,
   в) нарушение процесса цитотомии.
2. Нарушение мейоза.

V. **Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток:**
1. Нарушение рецепции регуляторных воздействий.
2. Нарушение образования вторых посредников.
3. Нарушение фосфорилирования протеинкиназ.

I. **Нарушение энергетического обеспечения процессов, происходящих в клетке.** Этот механизм часто является инициальным и ведущим в альтерации клетки. Энергоснабжение может расстраиваться на этапах ресинтеза АТФ, транспорта, а также утилизации энергии АТФ.

Ресинтез АТФ нарушается в результате дефицита кислорода и(или) субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повреждения и разрушения митохондрий, в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряженный с фосфорилированием АДФ.

Заключенная в макроэргических связях АТФ энергия в норме доставляется от мест ее синтеза (из митохондрий и гиалоплазмы) к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным «насосам» и др.) с участием ферментных систем: АДФ — АТФ -транслоказы (аденинну клеотидтрансферазы) и креатинфосфокиназы (КФК). Аденинну клеотидтрансфераза обеспечи-

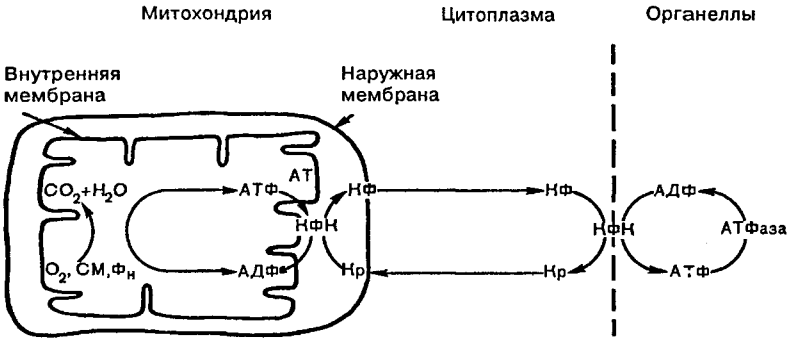


Рис. 1. Механизм транспорта энергии АТФ в клетке (схема).

АТ — адениннуклеотидтрансфераза; Кр — креатин; КФ — креатинфосфат; КФК — креатинфосфокиназа; СМ — субстраты метаболизма; $Ф_н$ — фосфат неорганический.

вает транспорт энергии макроэргической фосфатной связи АТФ из матрикса митохондрий через их внутреннюю мембрану, а КФК — далее на креатин с образованием креатинфосфата, который поступает в цитозоль (рис.1). КФК эффекторных клеточных структур транспортирует фосфатную группу креатинфосфата на АДФ с образованием АТФ, который и используется в процессах жизнедеятельности клетки. Ферментные системы транспорта энергии также могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке может развиваться его дефицит в энергорасходующих структурах.

Нарушение энергообеспечения клеток и расстройство их жизнедеятельности может развиваться в условиях достаточной продукции и нормального транспорта энергии АТФ. Это может быть результатом повреждения механизмов утилизации энергии главным образом за счет снижения активности АТФаз (АТФазы актомиозина, K^+, Na^+-зависимой АТФазы плазмолеммы, Mg^{2+}-зависимой АТФазы «кальциевой помпы» саркоплазматической сети и др.). Следовательно, расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АТФ.

Нарушение энергообеспечения в свою очередь может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, баланса ионов и жидкости, а также механизмов регуляции клетки.

II. **Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки.** Этот механизм играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также в переходе обратимых изменений в ней в необратимые. Это обусловлено тем, что основные свойства клетки в существенной мере зависят от состояния ее мембран и энзимов.

Согласно модели мембраны клеток, предложенной S.Singer и G.Nicolson (1972), она представляет собой вязкую полужидкую мозаичную структуру. Основу ее составляют молекулы фосфолипидов (липидная фаза мембраны), полярные (ионные) «головки» которых направлены к водной среде, т.е. к гидрофильным поверхностям мембран, а неполярные части («хвосты») — внутрь них (гидрофобная зона). В фосфолипидной среде взвешены белковые молекулы, часть из которых полностью погружена в мембраны и пронизывает их толщу (так называемые интегральные белки), а часть расположена на их поверхности («периферические» белки). Периферические белки не проникают в толщу мембраны и удерживаются на ее поверхности главным образом электростатическими силами. Белковые молекулы могут менять занимаемое ими положение в липидной фазе мембраны, что влияет на интенсивность и характер протекания катализируемых ими реакций. Кроме того, липиды мембран нередко обеспечивают оптимальные условия для энзиматических процессов. Например, окислительное фосфорилирование требует безводной среды, что предотвращает «спонтанный» гидролиз АТФ.

В последние годы представления о структуре мембран дополнены положением о том, что ее компоненты (белки, гликопротеиды, гликозаминогликаны, гликолипиды) взаимодействуют между собой, а также с микрофиламентами, микротрубочками, тонофибриллами цитоплазмы клеток, образуя целостную динамическую систему — твердоэластичный каркас (рис.2). Этот каркас «вмонтирован» в жидкую липидную фазу мембран. На-

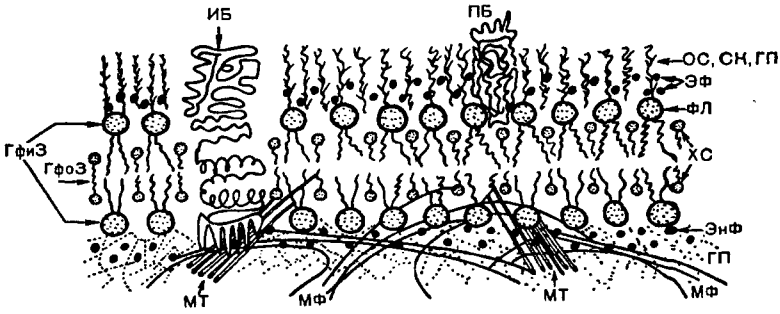


Рис. 2. Структура мембраны клетки (схема).

ГфиЗ — гидрофильная зона; ГфоЗ — гидрофобная зона; ИБ — интегральный белок; ПБ — периферический белок; ОС — олигосахариды; СК — сиаловые кислоты; ГП — гликопротеиды; ЭФ — экзоферменты (внешней поверхности мембраны, например, К, Na-АТФаза); ФЛ — фосфолипиды; ХС — холестерин; ЭнФ — эндоферменты (внутренней поверхности мембраны, например, аденилатциклаза); МФ — микрофиламенты; МТ — микротрубочки.

личие каркаса обеспечивает относительно стабильное расположение на(в) мембране антигенов, рецепторов, ферментов и других ее компонентов, а также препятствует агрегации белков мембраны, которая была бы неизбежной при свободном движении их молекул в жидкой липидной среде.

К числу основных механизмов повреждения мембран клеток относят: 1) чрезмерную интенсификацию свободнорадикальных реакций (ССР) и свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) мембран; 2) значительную активацию гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных); 3) внедрение амфифильных соединений (главным образом продуктов СПОЛ и липолиза) в липидную фазу мембран и их детергентное (разрушающее) действие; 4) торможение процессов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и(или) синтеза их заново (de novo); 5) нарушение конформации макромолекул; 6) перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и(или) их органелл (схема 1). Важно, что все указанные механизмы прямо или опосредованно обусловливают повреждение, изменение конформации и(или) кинетических

Схема 1

Общие механизмы повреждения мембран клеток

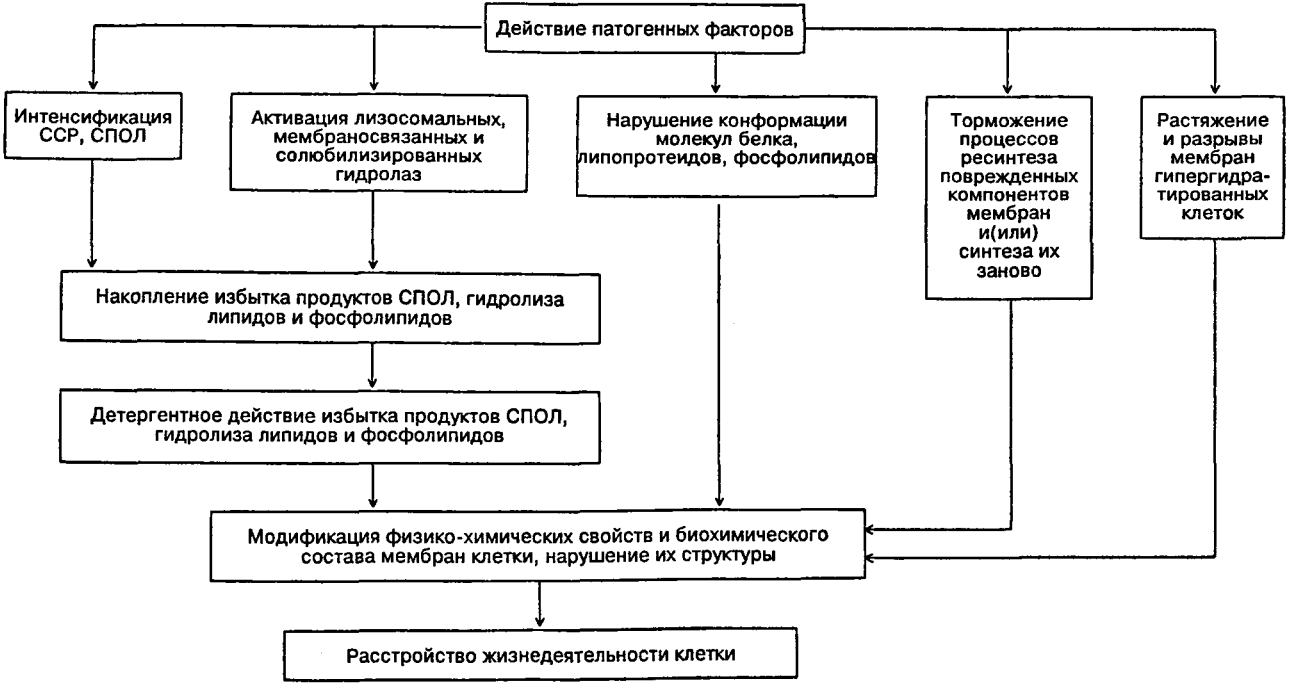
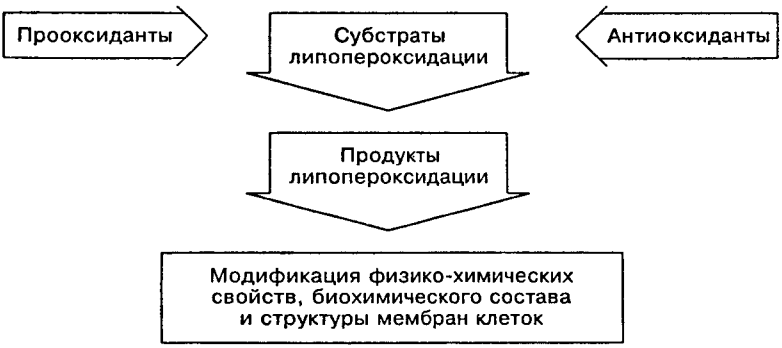


Схема 2

Компоненты системы липопероксидации



свойств ферментов клетки, многие из которых связаны с мембранами.

Одним из важнейших механизмов повреждения мембран и ферментов является чрезмерная активация свободнорадикальных реакций и СПОЛ. Эти реакции протекают в клетках и в норме, являясь необходимым звеном таких жизненно важных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез простагландинов и лейкотриенов, пролиферация и созревание клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др. Реакции СПОЛ участвуют в процессах регуляции липидного состава биомембран и активности ферментов. Последнее является результатом как прямого действия продуктов липопероксидных реакций на энзимы, так и опосредованного — через изменение состояния мембран, с которыми ассоциированы многие ферменты.

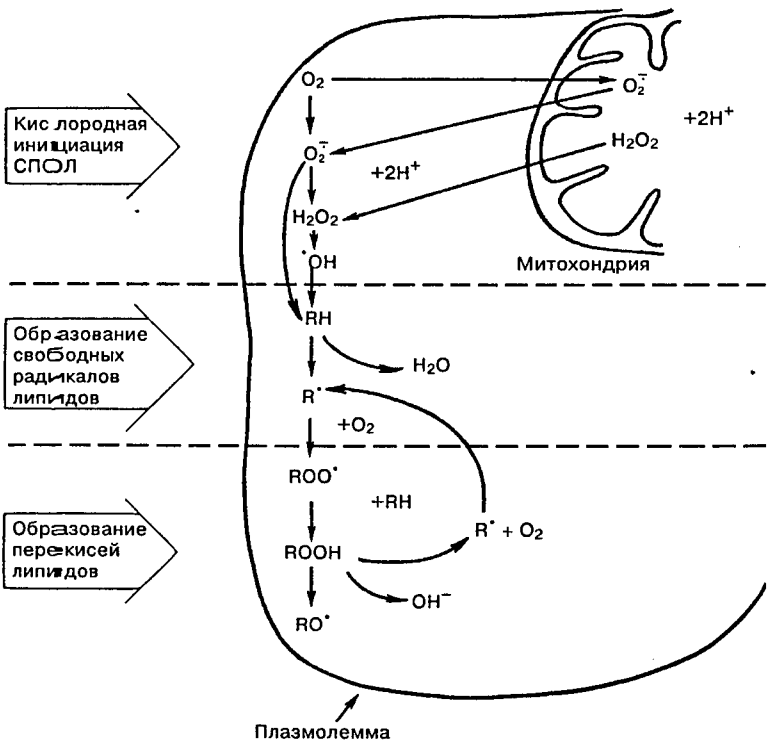
Интенсивность СПОЛ регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс (схема 2). К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко окисляющиеся соединения, индуцирующие свободные радикалы, в частности нафтохиноны, витамины А и D, восстановители: $НАДФН_2$, $НАДН_2$, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов.

В реакции пероксидации могут вовлекаться соединения различного биохимического состава: липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Однако ведущее значение среди них имеют фосфолипиды. Это определяется тем, что они являются основным компонентом мембран и легко вступают в оксигеназные реакции.

Процесс СПОЛ условно можно разделить на три этапа (схема 3): 1) кислородной инициации («кислород-

Схема 3

Этапы свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ)



Условные обозначения:

RH — молекула органического вещества — липида, белка, нуклеиновой кислоты (в данном случае липида); R$^{\bullet}$ — липидный радикал; ROO$^{\bullet}$ — радикал перекиси липида; ROOH — гидроперекись липида

ный» этап), 2) образования свободных радикалов органических и неорганических («свободнорадикальный» этап), 3) образования перекисей липидов и других соединений («перекисный» этап). Инициальным звеном свободнорадикальных перекисных реакций при повреждении клетки является, как правило, образование в процессе оксигеназных реакций так называемых активных форм кислорода: синглетного ($^1O_2$), супероксидного радикала кислорода (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала ($^\cdot OH$).

O_2^- генерируется лейкоцитами (особенно интенсивно при фагоцитозе), в митохондриях в процессе окислительных реакций, в тканях при метаболической трансформации катехоламинов, синтезе простагландинов и других соединений. H_2O_2 образуется при взаимодействии (дисмутации) радикалов O_2^- в гиалоплазме клеток и матриксе митохондрий. Этот процесс может катализироваться ферментом супероксиддисмутазой (СОД):

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\text{СОД}} H_2O_2 + O_2$$

O_2^- и H_2O_2 обладают повреждающим действием и сами по себе. Однако под влиянием ионов железа, присутствующих как в гиалоплазме клеток, так и в биологических жидкостях (межклеточной, плазме крови, лимфе), O_2^- и H_2O_2 могут «трансформироваться» в весьма «агрессивный», обладающий высоким патогенным действием гидроксильный радикал $^\cdot OH$:

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \xrightarrow{\text{каталаза}} Fe^{3+} + OH^- + {}^\cdot OH;$$

$$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^- + {}^\cdot OH.$$

Радикалы $^\cdot OH$ активно вступают в реакции с органическими соединениями, главным образом липидами, а также нуклеиновыми кислотами и белками. В результате образуются их активные радикалы и перекиси. При этом реакция может приобрести цепной «лавинообразный» характер (см. схему 3). Однако это происходит не всегда. В клетках протекают процессы и действуют факторы, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т.е. оказывают антиоксидантный эффект. Одним из таких процессов является, в частности, взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведет к образо-

ванию «нерадикальных» соединений. Ведущую роль в системе антиоксидантной защиты клеток играют механизмы ферментной, а также неферментной природы, главные из которых представлены в табл. 1.

Таблица 1. **Звенья антиоксидантной системы и ее некоторые факторы**

Звенья антиоксидантной системы	Факторы	Механизмы действия
I. «Антикислородное»	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке, например, путем активации его утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
II. «Антирадикальное»	Супероксиддисмутаза, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения, «гашение» свободных радикалов органическими соединениями
III. «Антиперекисное»	Глютатионпероксидазы, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов, например, при их восстановлении

Исследования последних лет показали, что чрезмерная интенсификация свободнорадикальных и перекисных реакций является одним из главных факторов повреждения мембран и ферментов клеток. Ведущее значение при этом имеют следующие процессы: 1) изменение физико-химических свойств липидов мембран, уменьшение содержания в них фосфолипидов, холестерина, жирных кислот. Это обусловливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и в связи с этим снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, структурную целостность мембран; 2) изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментные функции в клетке; 3) образование структурных дефектов в мембране — так называемых простейших каналов (кластеров) вследствие внедрения в них продуктов СПОЛ. В частности, накопление в мембране липидных гидроперекисей приводит к их объединению в мицеллы,

создающие трансмембранные каналы проницаемости, по которым возможен неконтролируемый ток катионов и других молекул органических и неорганических соединений в клетку и из нее. Увеличение образования продуктов СПОЛ и параллельно с этим кластеров может привести к фрагментации мембран (этот процесс получил название детергентного действия продуктов СПОЛ) и к гибели клетки. Указанные процессы в свою очередь обусловливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов — возбудимости, генерации и проведения нервного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др.

В норме состав и состояние мембран модифицируются не только свободнорадикальными и липопероксидными процессами, но также мембраносвязанными, свободными (солюбилизированными) и лизосомальными ферментами: липазами, фосфолипазами, протеазами. Под влиянием патогенных факторов их активность или содержание в гиалоплазме клетки могут значительно повыситься (в частности, вследствие развития ацидоза, способствующего увеличению выхода ферментов из лизосом и их последующей активации). В связи с этим интенсивному гидролизу подвергаются глицерофосфолипиды и белки мембран, а также ферменты клеток. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

В результате активации липопероксидазных реакций и гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются гидроперекиси липидов, свободные жирные кислоты, лизофосфолипиды, в частности глицерофосфолипиды, фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины. Эти соединения получили название амфифильных в связи с их способностью проникать и фиксироваться в обеих (как в гидрофобной, так и в гидрофильной) средах мембран клеток (от греч. ampho — «оба», «два», двояко). При сравнительно небольшом уровне в клетке амфифильных соединений они, внедряясь в биомембраны, изменяют нормальную последовательность глицерофосфолипидов, нарушают структуру липопротеидных комплексов, увеличивают проницаемость, а также меняют конфигурацию

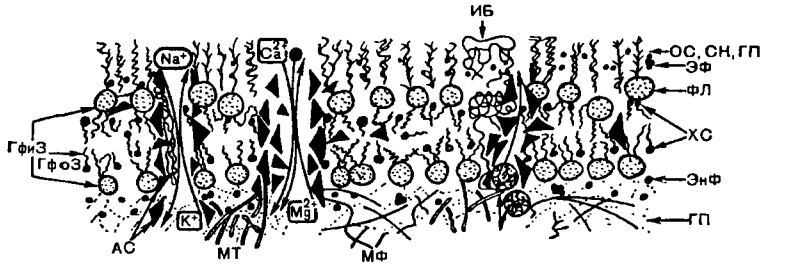


Рис. 3. Образование дефектов мембран клетки в результате детергентного действия избытка амфифильных соединений.
АС — амфифильные соединения. Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

мембран в связи с «клинообразной» формой липидных мицелл. Накопление в большом количестве амфифилов сопровождается массированным внедрением их в мембраны, что, так же как и избыток гидроперекисей липидов, ведет к формированию кластеров и микроразрывов в них (рис. 3).

Потенцированию повреждения клеточных мембран в связи с торможением процессов обновления их компонентов и устранением дефектов в них способствует также расстройство энергетического «обеспечения» пластических процессов в клетке. Это обусловлено нарушением реакций репаративного ресинтеза поврежденных или утраченных липидных, белковых, липопротеидных, гликопротеидных и других молекул мембран, а также синтеза их заново.

Значительные изменения физико-химического состояния мембран клеток могут быть обусловлены и модификацией конформации (пространственной структуры, формы) макромолекул белка, липопротеидов, гликопротеидов и других соединений. Причиной этому могут стать дефосфорилирование («деэнергизация») указанных молекул в основном в связи с нарушением процессов энергообеспечения клеток. При этом наблюдается изменение вторичной и третичной структуры белков, конформации липопротеидов, а также подавление каталитической активности ферментов.

Существенное повреждение мембран вызывает набухание клеток (в том числе и их органелл) в связи с их гипергидратацией. Значительное увеличение объема клеток и субклеточных структур (митохондрий, эндоплазматической сети, ядра и др.) обусловливает перерастяжение и нередко разрывы их мембран. Последнее является следствием увеличения осмотического и онкотического давления в клетках, что в свою очередь обусловлено избытком в них гидрофильных молекул органических соединений (молочной, пировиноградной кислоты, альбуминов, глюкозы и др.), а также ионов.

Таким образом, видно, что повреждение мембран и ферментов клеток является одной из частых и главных причин существенного нарушения жизнедеятельности клеток и нередко приводит к их гибели.

III. **Дисбаланс ионов и жидкости в клетке.** Как правило, нарушение трансмембранного распределения, а также внутриклеточного содержания и соотношения различных ионов развивается вслед за или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и сочетается с признаками повреждения мембран и ферментов клеток. В результате этого существенно изменяется проницаемость мембран для многих ионов. В наибольшей мере это относится к калию, натрию, кальцию, магнию, хлору, т.е. ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, его проведение, электромеханическое сопряжение и др. Как правило, дисбаланс ионов проявляется накоплением в клетке натрия и потерей калия вследствие нарушения работы K, Na-зависимой АТФазы плазмолеммы, увеличением содержания кальция, в частности, в результате расстройства функционирования натрий-кальциевого ионообменного механизма клеточной мембраны, который обеспечивает обмен двух ионов натрия, входящих в клетку, на один ион кальция, выходящий из нее. Увеличение внутриклеточного содержания Na^+, конкурирующего с Ca^{2+} за общий переносчик, также препятствует выходу кальция из клетки. Нарушение трансмембранного распределения катионов сопровождается изменением содержания в клетке и анионов Cl^-, HCO_3^-, OH^- и др. (рис.4).

Следствием дисбаланса ионов являются изменение мембранного потенциала покоя и действия, а также нару-

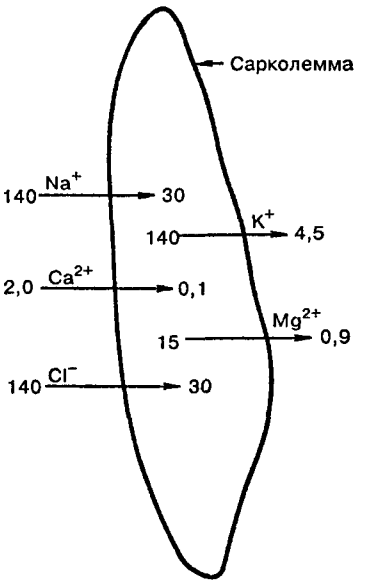


Рис. 4. Направление градиентов и содержание ионов (миллимоли) в неповрежденной клетке (на примере кардиомиоцита).

шение проведения импульса возбуждения. Эти изменения имеют важное значение, поскольку нередко являются одним из важных признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения электрокардиограммы при повреждении клеток миокарда, электроэнцефалограммы — при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга, электромиограммы — при изменениях в мышечных клетках.

Нарушения внутриклеточного содержания ионов обусловливает изменение объема клеток вследствие дисбаланса жидкости. Он проявляется либо гипергидратацией (отеком), либо гипогидратацей (уменьшением содержания жидкости) клетки. Так, например, повышение содержания ионов натрия и кальция в поврежденных клетках сопровождается увеличением в них осмотического давления. В результате этого в клетках накапливается вода. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сопровождается растяжением и нередко микроразрывами цитолеммы и мембран органелл. Напротив, дегидратация клеток (например, при некоторых

инфекционных заболеваниях, сопровождающихся потерей воды) характеризуется выходом из них жидкости и растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная дегидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра, распадом митохондрий и других органелл.

IV. **Нарушение генетической программы клетки и(или) механизмов ее реализации.** Основными процессами, ведущими к изменению генетической информации клетки, являются изменение биохимической структуры генов (мутации); дерепрессия патогенных генов (например, онкогенов); подавление активности жизненно важных генов (например, программирующих синтез ферментов); внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК, кодирующей патогенные свойства (например, ДНК онкогенного вируса, аномального участка ДНК другой клетки).

Помимо изменений в генетической программе, важным механизмом расстройства жизнедеятельности клеток является нарушение реализации этой программы главным образом в процессе клеточного деления при митозе или мейозе. Данных о патологии мейоза (при развитии половых клеток) на сегодняшний день еще недостаточно. Это обусловлено, в частности, трудностью получения биопсийного материала из семенника или яичников. Более разработаны вопросы патологии митоза.

Выделяют три группы нарушений митоза: 1) изменение в хромосомном аппарате; 2) повреждение структур, обеспечивающих процесс митоза; 3) нарушение деления цитоплазмы и цитолеммы (цитотомии). К 1-й группе нарушений митоза можно отнести изменения структуры и числа хромосом. Примерами 2-й группы нарушений могут служить формирование многополюсных или моноцентрических митозов, рассредоточение хромосом в метафазе, что является, в частности, следствием аномалий веретена. Нарушения процесса деления цитоплазмы и плазмолеммы проявляются преждевременной или задержанной цитотомией, а также отсутствием ее (3-я группа расстройств митоза).

Действие на генетический аппарат клетки повреждающих факторов различного характера весьма высокой интенсивности может обусловить гибель ее. К числу

наиболее значимых процессов, вызывающих гибель клеток, можно отнести следующие: 1) разрушение структуры ДНК при прямом воздействии на нее сверхсильных патогенных агентов, чаще всего химического или физического характера (в частности, высоких доз ионизирующего излучения, алкилирующих агентов, свободных радикалов, гидроперекисей липидов); 2) расщепление ДНК гидролитическим путем при значительной активации нуклеаз (предсуществующих или синтезирующихся de novo), 3) активацию трансфераз, вызывающих деградацию ДНК посредством переноса остатка фосфорной кислоты от углеродного атома рибозы одного ее мононуклеотида к другому, что сопровождается разрывом межнуклеотидной связи; 4) изменение структуры ДНК.

Существует мнение, что в клетках имеётся специальная программа, реализация которой приводит к необратимой деструкции генетического материала и клеточной гибели. Считают, что программа гибели клетки связана с наличием в ее геноме специальных генов-«убийц». Эти гены сформировались на ранних этапах эволюции многоклеточных организмов для элиминации необратимо поврежденных и(или) патологически функционирующих клеток, представляющих реальную или потенциальную опасность для жизнедеятельности всего организма. При этом элиминированные клетки замещались нормальными в связи с делением соседних неповрежденных клеток. Это и обеспечивало стабильность структуры и жизнедеятельности тканей, органов и в целом многоклеточного организма как системы.

Наличие генетической программы гибели клеток объясняет многие феномены: закономерную смену клеток в ходе эмбриогенеза; физиологическую гибель «состарившихся» клеток как конечный этап их дифференцировки, необходимый для смены их «молодыми» клетками; устранение поврежденных и(или) аномальных клеток, создающих угрозу существования целостного организма (например, опухолевых клеток?!).

V. Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток. Это может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

— на уровне взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов и др.) с рецептора-

ми клетки. Изменение чувствительности, числа и(или) конформации молекул рецептора, его биохимического состава или липидного окружения в мембране может существенно модифицировать характер клеточного ответа на регулирующий стимул. Так, накопление токсичных продуктов СПОЛ в клетках миокарда при ишемии обусловливает изменение физико-химического состава их мембран, в том числе и цитолеммы, что сопровождается нарушением реакции сердца на нейромедиаторы вегетативной нервной системы: норадреналин и ацетилхолин, а также другие биологически активные вещества;

— на уровне клеточных так называемых вторых посредников (мессенджеров) нервных влияний: циклических нуклеотидов — аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ), образующихся в ответ на действие «первых посредников» — гормонов и нейромедиаторов. Примером может служить нарушение формирования мембранного потенциала в кардиомиоцитах при накоплении в них избытка цАМФ, что является, в частности, одной из возможных причин развития сердечных аритмий;

— на уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами. Так, нарушение процесса активации клеточных ферментов может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и, как следствие, привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВЫХ ФОРМ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Повреждение клеток характеризуется развитием комплекса разнообразных изменений в них. Однако их можно объединить в несколько групп.

Основные группы типовых форм повреждения клеток

1. Дистрофии.
2. Дисплазии.
3. Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов.
4. Некроз.

4.3.1. Дистрофии

Под дистрофиями (от лат. dys — нарушение, расстройство + греч. trophe — питаю) понимают нарушения обмена веществ в клетках, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических процессов и структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются:

1) синтез аномальных веществ в клетке, например, белково-полисахаридного комплекса амилоида;

2) избыточная трансформация одних соединений в другие, например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры;

3) декомпозиция (фанероз), например, белково-липидных комплексов мембран;

4) инфильтрация клеток (и межклеточного вещества) органическими и неорганическими соединениями, например холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе.

К числу основных разновидностей клеточных дистрофий в зависимости от преимущественно нарушенного вида обмена веществ относят: 1) белковые (диспротеинозы); 2) жировые (липидозы); 3) углеводные; 4) пигментные; 5) минеральные.

1. **Диспротеинозы.** Характеризуются изменением физико-химических свойств белков клеток и как следствие нарушением их ферментативной и структурной функций. Наиболее часто диспротеинозы проявляются в виде зернистой, гиалиново-капельной и гидропической дистрофии. Нередко они представляют собой последовательные этапы нарушения обмена цитоплазматических белков, приводящие к некрозу клеток.

При зернистой дистрофии в цитоплазме появляются гранулы (зерна) белка. Они образуются в результате инфильтрации (проникновения) его из межклеточной жидкости, трансформации углеводов и жиров в белки, распада (декомпозиции) липопротеидов цитоплазмы и мембран. Одной из главных общих причин зернистой дистрофии является нарушение энергообеспечения клеток.

Гиалиновая дистрофия характеризуется накоплением в цитоплазме белковых гиалиноподобных ацидофиль-

ных включений («капель»). Одновременно с этим выявляются признаки деструкции клеточных органелл. Признаки гиалиновой дистрофии наблюдаются при состояниях, вызывающих повышение проницаемости клеточных мембран.

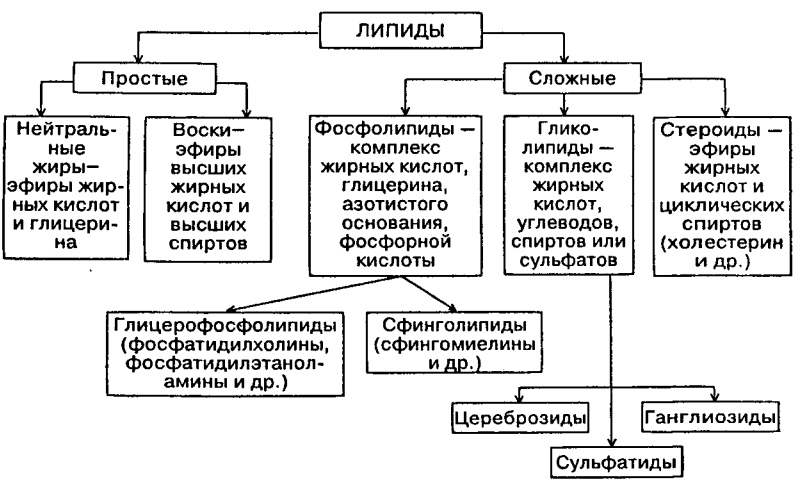
Гидропическая (водяночная, вакуольная) дистрофия является результатом такого изменения физико-химических свойств белков цитоплазмы, которое сопровождается повышением онкотического давления в клетке и избыточной гидратацией белковых мицелл. В цитоплазме клеток формируются вакуоли, наполненные жидкостью и не содержащие липидов или гликогена. При электронной микроскопии обнаруживаются признаки внутриклеточного отека и набухания органелл. Наиболее частыми причинами гидропической дистрофии являются гипоксия, воздействие ионизирующей радиации, токсины микроорганизмов и паразитов, нарушения питания.

2. **Липидозы.** К липидам относят различные по химическому составу вещества, нерастворимые в воде (схема 4).

Липидозы проявляются либо увеличением содержания внутриклеточных липидов, либо появлением их в клетках, где они в норме отсутствуют, либо образованием липидов аномального химического состава.

Схема 4

Виды липидов



Липидозы, так же как и диспротеинозы, наиболее часто наблюдаются в клетках сердца, печени, почек, мозга и носят соответствующие названия (жировая дистрофия сердца, печени, почек, мозга).

3. **Углеводные дистрофии.** Характеризуются нарушением обмена полисахаридов (гликогена, мукополисахаридов) и гликопротеидов (муцина, мукоидов).

«Полисахаридные» дистрофии проявляются: 1) уменьшением их содержания в клетке (например, гликогена при сахарном диабете); 2) их отсутствием или значительным снижением (агликогенозы) или 3) накоплением их избытка (гликогенная инфильтрация клеток, гликогенозы).

Причиной углеводных дистрофий чаще всего являются эндокринопатии (например, инсулиновая недостаточность) или ферментопатии (отсутствие или низкая активность ферментов, принимающих участие в процессах синтеза и распада углеводов).

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением метаболизма гликопротеидов, характеризуются, как правило, накоплением муцинов и мукоидов, имеющих слизистую консистенцию. В связи с этим их называют слизистыми дистрофиями. Причинами их наиболее часто служат эндокринные расстройства (например, недостаточная продукция или низкая активность гормонов щитовидной железы), а также прямое повреждающее действие на клетки патогенных факторов.

4. **Пигментные дистрофии (диспигментозы).** Пигменты клеток организма человека и животных принимают участие в реализации многих функций: синтез и катаболизм веществ, рецепция различных воздействий, защита от повреждающих факторов.

Клеточные пигменты являются хромопротеидами, т.е. соединениями, состоящими из белка и красящего вещества.

В зависимости от биохимического строения эндогенные клеточные пигменты разделяют следующим образом: 1) гемоглобиногенные (ферритин, гемосидерин, билирубин, гематоидин, гематин, порфирин); 2) протеиногенные, тирозиногенные (меланин, адренохром, пигменты охроноза и энтерохромаффинных клеток); 3) липидогенные, липопротеиногенные (липофусцин, гемофусцин, цероид, липохромы).

Все диспигментозы делятся на несколько групп в зависимости от их происхождения, механизма развития, биохимической структуры пигмента, проявлений и распространенности.

Виды диспигментозов

I. **По происхождению:**
1. Первичные (наследственные, врожденные).
2. Вторичные, приобретенные (возникающие под действием патогенных агентов в течение постнатального периода жизни организма).

II. **По механизму развития:**
1. Обусловленные дефектами ферментов (ферментопатиями) метаболизма пигмента и(или) изменением их активности.
2. Связанные с изменением содержания и(или) активности ферментов транспорта пигментов через мембраны клетки.
3. Вызванные повреждением мембран клеток.
4. Обусловленные накоплением избытка пигментов в клетках, обладающих свойством фагоцитоза.

III. **По биохимической структуре пигмента:**
1. Гемоглобиногенные, «железозависимые».
2. Протеиногенные, тирозиногенные.
3. Липидогенные, липопротеиногенные.

IV. **По проявлениям:**
1. Появление в клетке пигмента, отсутствующего в ней в норме.
2. Накопление избытка пигмента, образующегося в клетке в норме.
3. Уменьшение количества пигмента, образующегося в клетке в норме.

V. **По распространенности:**
1. Местные (регионарные).
2. Общие (распространенные).

Гемоглобиногенные диспигментозы включают гемосидероз, гемохроматоз, гемомеланоз, порфирию, накопление избытка прямого билирубина в гепатоцитах.

Большинство гемоглобиногенных пигментов относятся к продуктам катаболизма гемоглобина. Некоторые из них (ферритин, гемосидерин) образуются с участием железа, всасывающегося в кишечнике.

Часть гемоглобиногенных диспигментозов является результатом ферментопатий. К ним относятся, в частности, первичный гемохроматоз и порфирия.

Первичный гемохроматоз — заболевание, обусловленное генетическим дефектом (передается аутосомно-доминантным путем) группы ферментов, участвующих в процессах транспорта железа из полости кишечника. При этом в кровь поступает избыток железа, которое накапливается в виде ферритина и гемосидерина в клетках различных тканей и органов (печени, миокарда, кожи, желез внутренней секреции, слюнных желез и др.). Сходные изменения наблюдаются и при вторичном гемохроматозе. Он является результатом либо приобретенной недостаточности ферментов, обеспечивающих обмен пищевого железа (при алкоголизме, интоксикациях), либо — повышенного поступления железа в организм с продуктами питания или железосодержащими лекарственными препаратами, либо следствием избыточного гемолиза эритроцитов.

Порфирия характеризуется накоплением в клетках уропорфириногена I, порфобилина, порфириногенов. Одной из частых причин порфирии является дефицит или низкая кинетическая активность ферментов метаболизма порфиринов (в частности, уропорфириноген-III-косинтетазы) наследственного или приобретенного характера.

Большинство других разновидностей гемоглобиногенных диспигментозов (гемосидероз, гемомеланоз) являются следствием избыточного накопления пигментов в клетках в связи с повышенным гемолизом эритроцитов различного генеза (при инфекциях, интоксикациях, переливании иногруппной крови, резус-конфликте и др.).

Протеиногенные (тирозиногенные) диспигментозы проявляются усилением или ослаблением пигментации тканей (локального или общего характера) продуктами метаболизма тирозина.

Усиление пигментации нередко является следствием избытка в клетках меланина (*меланоз*, от греч. melas — темный, черный). Наблюдается при надпочечниковой недостаточности, обусловленной уменьшением их массы, например при их туберкулезном или опухолевом поражении; при аденоме гипофиза, гипертри-

реоидизме, опухолях яичников. Считают, что избыток меланина в клетках является результатом его повышенного синтеза из тирозина вместо адреналина. Процесс меланинообразования потенцируется АКТГ, уровень которого повышен в условиях дефицита адреналина в крови.

Накопление пигмента охроноза (от греч. ochros — желтый, желтоватый) в клетках наблюдается при первичной (наследственной) ферментопатии, характеризующейся недостаточностью энзимов метаболизма тирозина и фенилаланина. При этом гиперпигментация носит местный или распространенный характер. Пигмент накапливается в клетках тканей носа, ушных раковин, склер, трахеи, бронхов, сухожилий, хрящей и др.

Ослабление пигментации тканей или отсутствие пигмента в их клетках (альбинизм, от лат. albus — белый) также может быть первичного или вторичного происхождения. При альбинизме мелания отсутствует в клетках кожи, радужки глаз, в волосах. Причиной этого чаще всего является наследственно обусловленное отсутствие в клетках фермента тирозиназы. В случае местного уменьшения пигментации, например, кожи (лейкодерма, витилиго) существенное значение имеет вторичное нарушение обмена меланина в связи с нейроэндокринными нарушениями его регуляции (при гипоинсулинизме, снижении уровня гормонов паращитовидных желез), вследствие образования антител к меланину либо в результате повышенного разрушения меланоцитов при воспалении или некрозе тканей.

Липидогенные диспигментозы, характеризующиеся чаще всего увеличением в клетках количества пигментов липидного и липопротеидного характера (липофусцина, гемофусцина, липохромов, цероида). Все эти пигменты весьма сходны по основным физическим и биохимическим свойствам. У человека обычно встречаются различные варианты местного липофусциноза наследственного (реже) или приобретенного (чаще) происхождения.

Считается, что основными причинами приобретенного липофусциноза являются гипоксия тканей, дефицит в организме витаминов, белка, отдельных видов липидов. Наиболее часто липофусциноз развивается в пожилом и

старческом возрасте, у людей с хроническими «обменными» заболеваниями.

Наследственные и врожденные липофусцинозы характеризуются накоплением избытка липофусцина в клетках, сочетающимся обычно с ферментопатиями (т.е. эти липофусцинозы являются вариантом болезней накопления — тезаурисмозов). Примерами этих болезней могут быть нейрональные липофусцинозы (отложение избытка липофусцина в нейронах, что сочетается со снижением интеллекта, зрения, слуха, развитием судорог); печеночные липофусцинозы, сочетающиеся с нарушениями обмена билирубина, обусловленными наследственными дефектами ферментов транспорта и глюкоронизации желчных пигментов.

5. **Минеральные дистрофии.** Проявляются значительным уменьшением или увеличением содержания минеральных веществ в клетках. Наибольшее значение имеют нарушения обмена соединений кальция, калия, железа, цинка, меди. Их ионизированные и молекулярные фракции участвуют в процессах регуляции проницаемости мембран клеток, активности ферментов, формирования потенциала покоя и действия, реализации действия гормонов и нейромедиаторов, электромеханического сопряжения в миоцитах и многих других.

Минеральные дистрофии характеризуются накоплением избыточного содержания в клетках молекулярных или ионизированных фракций катионов (например, кальцинозы, сидерозы, отложение меди при гепатоцеребральной дистрофии) или уменьшением их содержания.

Одной из наиболее распространенных у человека разновидностей клеточных минеральных дистрофий является к а л ь ц и н о з — накопление («отложение») избытка солей кальция в клетках. Кальциноз может носить общий или местный характер. На «территории» клетки в наибольшей мере соли кальция накапливаются в митохондриях, лизосомах (фаголизосомах), в канальцах саркоплазматической сети. Основной причиной клеточного кальциноза является изменение физико-химических свойств гиалоплазмы клетки (например, внутриклеточный алкалоз), сочетающееся с абсорбцией кальция. Наиболее часто отмечается кальциноз клеток миокарда, эпителия почечных канальцев, легких, слизистой желудка, стенок артерий.

К числу дистрофий относят также т е з а у р и с м о з ы (от греч. thesauriso — накопление, поглощение, наполнение). Они характеризуются накоплением избытка различных веществ в клетках, что сопровождается нарушением их структуры и функции, а также — интенсивности и характера метаболических и пластических процессов в них.

Практически все тезаурисмозы — результат наследственной патологии ферментов, передающейся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. Наследуемые изменения в генетической программе обусловливают дефект ферментов (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных). Следствием этого является нарушение метаболизма в клетке, обусловливающее накопление в ней избытка продуктов неполного или аномального расщепления субстратов.

В зависимости от биохимической структуры накапливающихся в клетках веществ тезаурисмозы разделяют на липидные (липидозы), гликогеновые (гликогенозы), аминокислотные, нуклеопротеидные, мукополисахаридные, муколипидные. Наиболее распространенными разновидностями тезаурисмозов являются липидные и гликогеновые.

4.3.2. Дисплазии

Дисплазии (от dys — нарушение, расстройство + греч. plasis — образую) — общее название нарушений процесса развития (дифференцировки, специализации) клеток, проявляющихся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их жизнедеятельности.

П р и ч и н а м и дисплазий являются факторы физического, химического или биологического характера, повреждающие геном клетки. При этом нарушается генетическая программа клеток или механизмы ее реализации. Именно это обусловливает стойкие и, как правило, наследуемые от клетки к клетке изменения в отличие от дистрофий, которые нередко носят временный, обратимый характер и могут устраняться при прекращении действия причинного фактора.

Основным м е х а н и з м о м дисплазий является расстройство процесса дифференцировки, который за-

ключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Клеточная дифференцировка определяется в основном генетической программой. Однако реализация этой программы в существенной мере зависит от сложных взаимодействий ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на нее биологически активных веществ и многих других факторов. Именно поэтому даже при одном и том же изменении в геноме различных клеток проявления дисплазий могут носить «разноликий» характер.

Дисплазии проявляются изменением величины и формы клеток, их ядер и других органелл, числа и строения хромосом. Как правило, клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения, признаки дистрофических процессов.

В качестве примеров клеточных дисплазий можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при наличии патологического гемоглобина, крупных нейронов-«монстров» при поражении коры большого мозга (туберозный склероз), многоядерных гигантских клеток с причудливым расположением хроматина при нейрофиброматозе (болезнь Реклингхаузена). Клеточные дисплазии являются одним из проявлений атипизма опухолевых клеток.

4.3.3. Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов[1]

Клетка представляет собой многокомпонентную систему. Она включает в себя ядро; гиалоплазму; органеллы (митохондрии, пероксисомы, рибосомы, эндоплазматическую сеть, лизосомы, пластинчатый комплекс, или комплекс Гольджи, клеточный центр, микротрубочки, микрофиламенты); метаплазматические специализированные образования (миофибриллы, нейрофибриллы, тонофибриллы, микроворсинки, десмосомы и др.);

[1] Подробный анализ структурных изменений в клетке при ее повреждении см. в учебнике «Патологическая анатомия».

включения (трофические, секреторные, а также специфические для отдельных клеток, например, гранулы тучных клеток, или лаброцитов, содержащие серотонин, гистамин, гепарин и другие вещества). Указанные компоненты клетки окружены плазмолеммой (цитолеммой).

Повреждение клетки характеризуется бóльшим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаки повреждения отдельных из них.

Ядро. Является «носителем» генетической программы клетки. Повреждение ядра сочетается с изменением его величины и формы, числа ядрышек в нем, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двухконтурности или разрывами ядерной оболочки, слиянием ее с полоской маргинации хроматина, появлением включений, спутников ядра и др.

Митохондрии. Эти органеллы участвуют во многих внутриклеточных процессах. Главными из них являются окисление, сопряженное с фосфорилированием, ведущее к образованию АТФ и регуляции внутриклеточного содержания кальция (митохондрии обладают высокой кальциевой емкостью), калия, ионов водорода.

При действии патогенных факторов отмечается изменение общего числа митохондрий, а также структуры отдельных органелл. Уменьшение числа митохондрий по отношению к общей массе клетки, в частности в печени, наблюдается при длительном голодании, после облучения организма, при сахарном диабете. Стереотипными для действия большинства повреждающих факторов изменениями отдельных митохондрий являются уменьшение или увеличение их размеров и изменение формы. Многие патогенные воздействия на клетку (гипоксия, эндо- и экзогенные токсичные агенты, в том числе лекарственные препараты при их передозировке, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления) сопровождаются набуханием и вакуолизацией митохондрий, что может привести к разрыву их мембраны, фрагментации и гомогенизации крист. Нередко отмечаются утрата гранулярной структуры и гомогенизация матрикса органелл, потеря двухконтурности их наружной мембраны, отложения в матриксе органических (миелин, липиды, гликоген) и неорганических (чаще всего соли

кальция) соединений. Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному подавлению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов (Ca^{2+}, K^+, H^+) внутри клетки.

Лизосомы. В норме ферменты лизосом обеспечивают обновление структур клетки при их старении или повреждении, а также уничтожение чужеродных агентов в процессе фагоцитоза.

При патогенных воздействиях высвобождение и активация ферментов лизосом может привести к «самопереариванию» (аутолизу) клетки. Повышенный выход лизосомальных гидролаз в цитоплазму может быть обусловлен механическим разрывом их мембраны или значительным повышением проницаемости («лабилизацией») последних. Это является следствием накопления в клетках ионов водорода (внутриклеточный ацидоз), воздействия продуктов СПОЛ, токсинов и других агентов.

У человека и животных нередко выявляются также первичные, наследственные нарушения функций лизосом (так называемые лизосомные болезни). Они характеризуются дефицитом и(или) снижением активности лизосомальных ферментов. Это, как правило, сопровождается накоплением в клетке избытка веществ, которые в норме метаболизируются с участием энзимов лизосом. Указанные формы лизосомальных ферментопатий являются разновидностью тезаурисмозов — болезней накопления, к которым относятся, как уже указывалось, гликогенозы, ганглиозидозы, некоторые гепатозы (сопровождающиеся накоплением в гепатоцитах липофусцина и, как правило, прямого билирубина) и др.

Рибосомы. Эти органеллы необходимы для реализации генетической программы клеток. С их участием происходит синтез белка на основе считывания информации с и-РНК. Около 40 % массы рибосом составляет РНК. При действии повреждающих факторов наблюдается разрушение группировок субъединиц рибосом (полисом), состоящих обычно из нескольких рибосом — «мономеров»; уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности синтеза белка в клетке.

Эндоплазматическая сеть. Выполняет в клетке функции накопления и распределения различных ве-

ществ (в частности, ионов кальция в миоцитах), а также участвует в инактивации химических агентов. При повреждении отмечается расширение канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости; очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментация. Изменение структуры эндоплазматической сети может сопровождаться развитием клеточных дистрофий, нарушением распространения импульса возбуждения, сократительной функции мышечных клеток, процессов обезвреживания цитотоксических факторов (ядов, метаболитов, свободных радикалов и др.).

Пероксисомы (микротельца). Топографически тесно связаны с эндоплазматической сетью. В микротельцах содержатся различные оксидазы, участвующие в процессах окисления высших жирных кислот, углеводов, аминокислот и других (в том числе цитотоксических) субстратов расщепления перекиси водорода, различных восстановительных компонентов дыхательной цепи. При повреждениях клетки различного генеза может наблюдаться увеличение (в условиях алкогольной интоксикации, вирусной агрессии) или уменьшение (при гипоксии, действии ионизирующей радиации) числа пероксисом. Известны также первичные нарушения функций пероксисом наследственного происхождения («пероксисомные болезни»). Они характеризуются нарушением обмена веществ в результате либо дефицита и(или) дефекта отдельных ферментов пероксисом, чаще всего каталазы, либо отсутствия микротелец в клетке.

Комплекс Гольджи. Играет существенную роль в процессах транспорта веществ в клетках с высокой метаболической и секреторной активностью, особенно в железах внутренней секреции и клетках, продуцирующих слизь. В комплексе Гольджа также синтезируется ряд веществ (полисахариды, белки), активируются ферменты, депонируются различные соединения. С его участием «генерируются» лизосомы. Повреждение комплекса Гольджи сопровождается структурными изменениями, сходными с таковыми в эндоплазматической сети. При этом нарушаются выведение из клетки продуктов жизнедеятельности, инактивация в ней токсичных соединений, что может обусловить расстройство ее функции в целом.

Микротрубочки, микрофиламенты, промежуточные филаменты (цитокератины, нейрофиламенты, глиальные нити). Составляют «скелет» клетки, обеспечивают выполнение ее опорной, транспортной, контрактильной, двигательной функций. Повреждение цитоскелета может обусловить нарушение тока секреторных гранул или жидкостей, реализации фагоцитоза, митотического деления клеток, упорядоченного движения ресничек (например, эпителия дыхательных путей или «хвоста» сперматозоида, являющегося эквивалентом реснички).

Гиалоплазма (цитоплазматический матрикс). Представляет собой жидкую слабовязкую внутреннюю среду клетки. Основными компонентами гиалоплазмы являются внутриклеточная жидкость, различные структуры: органеллы, метаплазматические образования и включения.

Действие на клетку повреждающих факторов может обусловливать уменьшение или увеличение содержания в гиалоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование «включений», не встречающихся в норме.

Изменение состояния гиалоплазмы в свою очередь существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие ферменты (например, гликолиза) находятся в клеточном матриксе; на функцию органелл; на процессы восприятия регулирующих и других влияний на клетку.

Прижизненное изучение клеток показало, что в гиалоплазме наблюдаются упорядоченная циркуляция внутриклеточной жидкости, а также ритмические движения органелл. Высказываются допущения, что в различных регионах клетки и ее органеллах может циркулировать разная по составу жидкость. При повреждениях клеток возможно нарушение упорядоченного характера циркуляции цитоплазматической жидкости. Примером дисциркуляторных расстройств могут быть изменения скорости транспорта нейромедиаторов по аксонам нейронов, замедление миграции фагоцитов (вследствие медленного перемещения гиалоплазмы в псевдоподии), развитие так называемого «парциального» отека в клетках (например, отека ядра, митохондрий, миофибрилл и т.д.).

Плазмолемма. В норме выполняет защитную, барьерную, контактную, информационную, транспортную

функции. При повреждении клетки указанные функции плазмолеммы страдают в большей или меньшей мере. Это обусловлено значительными изменениями ее проницаемости (чаще повышением), целостности, числа и чувствительности рецепторных структур, трансмембранных «каналов» и другими отклонениями.

Повреждение отдельной клетки (включая и отдельные ее компоненты) может нарушить межклеточные взаимодействия («общение») и «кооперацию». В основе этого лежит изменение свойств и(или) структуры плазмолеммы, а также находящихся в ней и на ней рецепторных образований, поверхностных антигенов, межклеточных стыков; отклонение от нормы «набора» и свойств метаболитов, в том числе биологически активных (медиаторов и модуляторов «общения»). Это может потенцировать степень и масштаб расстройств в уже поврежденной клетке, а также обусловить альтерацию других, интактных клеток.

Совокупность изменений субклеточных структур и их функций, клеток в целом, а также нарушение их взаимодействия и кооперации лежат в основе развития типовых патологических процессов, типовых форм патологии органов и физиологических систем, конкретных болезней и болезненных состояний, описанных в последующих разделах.

4.3.4. Некроз и аутолиз

Повреждение отдельных компонентов клетки влияет на состояние всех ее структур и процессов, поскольку они объединены в одну сбалансированную систему, включенную в свою очередь в тканевой ансамбль клеток. Такая интеграция позволяет ликвидировать последствия повреждения в отдельной клетке, если сила и выраженность его сравнительно малы (обратимое повреждение). Если взаимодействие субклеточных структур и координация внутриклеточных процессов под влиянием патогенного фактора нарушены, то нарушается и гомеостаз клетки, она погибает — некротизируется (необратимое повреждение).

Некроз (от греч. necros — мертвый) — гибель клеток, сопровождающаяся необратимым прекращением их

жизнедеятельности. Некроз нередко является завершающим этапом дистрофий, дисплазий, а также следствием прямого действия повреждающих факторов значительной силы. Изменения, предшествующие некрозу, называют некробиозом или патобиозом. Примерами патобиоза могут служить процессы омертвения тканей при нейротрофических расстройствах в результате денервации тканей вследствие длительной венозной гиперемии или ишемии. Некробиотические процессы протекают и в норме, являясь завершающим этапом жизненного цикла многих клеток.

Большинство погибших клеток подвергаются **аутолизу**, т.е. саморазрушению структур. Основным механизмом аутолиза является гидролиз компонентов клеток и межклеточного вещества под влиянием ферментов лизосом. Этому способствует развитие ацидоза в поврежденных клетках. Есть основания допускать, что в процессе аутолиза принимают участие также свободные радикалы. Одним из аргументов является факт интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных реакций в поврежденных тканях при воспалении, на определенных этапах инфаркта (частной формы некроза, развивающегося вследствие нарушения кровоснабжения ткани), опухолевого роста (который сопровождается гибелью большого числа как злокачественных, так и окружающих нормальных клеток) и при других патологических процессах.

В процессе лизиса поврежденных клеток могут принимать участие и другие клетки — фагоциты, а также микроорганизмы. В отличие от аутолитического механизма последний называют гетеролитическим.

Таким образом, лизис некротизированных клеток (некролиз) может обеспечиваться ауто- и гетеролитическими процессами, в которых принимают участие ферменты и другие факторы как погибших, так и контактирующих с ними живых клеток.

4.4. ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений, выявляемых различными методами: биохимическими, физико-химическими, морфологическими и др.

Под **специфическими** понимают изменения свойств клеток, характерные для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственные лишь данному виду клеток при воздействии на них повреждающих агентов различного характера. Так, повышение в любой клетке осмотического давления, сопровождается ее гипергидратацией, растяжением мембран, нарушением их целостности. Под влиянием разобщителей процесса окисления и фосфорилирования снижается или блокируется сопряжение этих процессов и уменьшается эффективность биологического окисления. Высокая концентрация в крови одного из гормонов коры надпочечников — альдостерона — обусловливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. С другой стороны, действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает специфические для них (клеток) изменения. Например, влияние различных (химических, физических, биологических) патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры их миофибрилл, на нейроны — формированием ими так называемого потенциала повреждения, на эритроциты — гемолизом их и выходом из них гемоглобина.

Повреждение клетки всегда сопровождается комплексом и **неспецифических**, стереотипных, стандартных изменений в них. Они выявляются в различных видах клеток при действии разнообразных агентов. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтерации клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран, дисбаланс ионов и жидкости, изменение параметров мембранного потенциала, повышение сорбционных свойств клеток.

Выявление комплекса специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей дает возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени повреждения, а также об эффективности применяемых с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных средств. Например, по изменению активности в плазме крови специфического для клеток миокардита МВ-изофермента креатинфосфокиназы и содержания миоглобина в сопоставлении с дина-

микой уровня ионов калия (выходящего из поврежденных кардиоцитов), изменений на ЭКГ, показателей сократительной функции различных участков миокарда можно судить о степени и масштабе повреждения сердца при его инфаркте.

4.5 АДАПТАЦИЯ КЛЕТОК ПРИ ИХ ПОВРЕЖДЕНИИ

Действие на клетку патогенных факторов сопровождается активацией (или включением) реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий. Комплекс этих реакций обеспечивает приспособление (адаптацию) клетки к изменившимся условиям ее жизнедеятельности. К числу основных адаптивных механизмов относят реакции компенсации, восстановления, замещения утраченных или поврежденных структур и нарушенных функций, защиты клеток от действия патогенных агентов, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс адаптивных реакций условно можно разделить на две группы: внутриклеточные и межклеточные

Внутриклеточные адаптивные механизмы при повреждении. К их числу можно отнести следующие.

Механизмы адаптации клеток при их повреждении

1. **Компенсация нарушений энергетического обеспечения клеток:**
   1) интенсификация ресинтеза АТФ в процессе гликолиза, а также тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях,
   2) активация механизмов транспорта энергии АТФ,
   3) активация механизмов утилизации энергии АТФ.
2. **Защита мембран и ферментов клеток:**
   1) повышение активности факторов системы антиоксидантной защиты,
   2) активация буферных систем,
   3) повышение активности ферментов детоксикации микросом,
   4) активация механизмов репарации компонентов мембран и ферментов.

3. **Уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетках:**
   1) снижение степени нарушения энергообеспечения (см. п. 1),
   2) снижение степени повреждения мембран и ферментов (см. п. 2),
   3) активация буферных систем.
4. **Устранение нарушений генетической программы клеток:**
   1) устранение разрывов в нитях ДНК,
   2) ликвидация (блокада) измененных участков ДНК,
   3) синтез нормального фрагмента ДНК вместо поврежденного или утраченного.
5. **Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов:**
   1) изменение числа «функционирующих» рецепторов клетки,
   2) изменение сродства рецепторов клетки к регулирующим факторам,
   3) изменение активности аденилат- и(или) гуанилатциклазной систем, других «посреднических» систем,
   4) изменение активности и(или) содержания внутриклеточных регуляторов метаболизма (ферментов, катионов и др.).
6. **Снижение функциональной активности клеток.**
7. **Регенерация.**
8. **Гипертрофия.**
9. **Гиперплазия.**

Компенсация нарушений энергетического обеспечения клеток. При повреждении клетки, как правило, в большей или меньшей мере страдают митохондрии и снижается ресинтез АТФ в процессе тканевого дыхания. Это служит сигналом для увеличения «продукции» АТФ в системе гликолиза. При слабой или умеренной степени повреждения активация ресинтеза АТФ может быть достигнута за счет повышения активности ферментов, принимающих участие в процессах окисления и фосфорилирования.

Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении вносит активация ферментов транспорта и

ции энергии АТФ (аденинну клеотидтрансфера
тинфосфокиназы, АТФазы), а также ограниче-
кциональной активации клетки. Последнее спо-
т существенному уменьшению расхода энергии

дита мембран и ферментов кле-
Одним из значимых механизмов повреждения
ного аппарата и энзимов клетки является интен-
ия свободнорадикальных и перекисных реак-
тенсивность этих реакций ограничивается глав-
разом ферментами антиоксидантной защиты —
сиддисмутазой (инактивирующей радикалы O_2^-),
й и глютатионпероксидазами, расщепляющими
твенно перекиси водорода и липидов.
им механизмом защиты мембран и энзимов от
ающего действия, в частности ферментов лизо-
жет быть активация буферных систем клетки.
ловливает уменьшение степени внутриклеточно-
за и как следствие избыточной гидролитической
ти лизосомальных энзимов.
ую роль в защите мембран и ферментов клеток
еждения играют ферменты микросом (прежде
доплазматической сети), обеспечивающие физи-
ческую трансформацию патогенных агентов
окисления, восстановления, деметилирования
льтерация клеток может сопровождаться дере-
генов и как следствие активацией процессов
и репарации компонентов мембран (белков, ли-
глеводов) взамен поврежденных или утрачен-

ньшение степени или устране-
исбаланса ионов и жидкости в
ах. При повреждении клеток устранение дис-
ионов и жидкости может быть достигнуто путем
и механизмов энергетического обеспечения
«насосов», а также защиты мембран и фермен-
нимающих участие в транспорте ионов. Опреде-
роль в снижении степени ионного дисбаланса
зменение интенсивности характера метаболиз-
кже действие внутриклеточных буферных сис-
, усиление гликолиза, сочетающегося с распа-
огена, сопровождается высвобождением из его
ионов калия, содержание которого в повреж-

денных клетках понижено в связи с повышени
цаемости их мембран. Активация внутриклет
ферных систем (карбонатной, фосфатной,
может способствовать восстановлению оптима
отношения в гиалоплазме и трансмембранного
ления ионов K^+, Na^+, Ca^{2+} и др., в частнос
уменьшения содержания в клетке ионов водор
жение степени дисбаланса ионов в свою очер
сопровождаться нормализацией содержания и
ции внутриклеточной жидкости, обмена клето
ганелл.

Устранение нарушений в ге
ской программе клеток. Измене
туры ДНК, ведущие к повреждению клеток, м
обнаружены и устранены с участием фермент
тивного синтеза ДНК. Эти ферменты обеспеч
наружение и удаление измененного участка
получили название эндонуклеаз или рестрикта
нормального фрагмента нуклеиновой кисло
удаленного (с помощью ДНК-полимераз) и во
вновь синтезированного фрагмента на место у
(с участием лигаз). Помимо этих сложных фе
систем репарации ДНК, в клетке имеются эн
раняющие «мелкомасштабные» биохимически
ния в геноме. К их числу относятся демети
ляющие метильные группы; лигазы, устраня
рывы в цепях ДНК, возникающие под дейст
зирующего излучения или свободных радикал

Компенсация расстройств м
мов регуляции внутриклеточн
цессов. К числу реакций, эффективно ком
щих нарушения механизмов восприятия клетк
рующих влияний, относится изменение числ
ров гормонов, нейромедиаторов и других физ
ки активных веществ на поверхности клетки
нелл, а также чувствительности (сродства) ре
этим веществам. Количество рецепторов мож
ся, в частности, благодаря тому, что молеку
собны погружаться в мембрану или цитоплаз
и подниматься на ее поверхность. От числа
тельности рецепторов, воспринимающих регу
стимулы, в значительной мере зависят характ
женность ответа на них.

Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов, а также существенные колебания их активности могут быть «сдемпфированы» на уровне так называемых вторых посредников реализации нервного стимула, в частности циклических нуклеотидов и фосфоинозитольной системы. Известно, например, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется не только в результате действия внеклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может в определенной мере компенсироваться и на уровне внутриклеточных метаболических процессов, поскольку многие из них протекают на основе регуляции интенсивности обмена веществ количеством продукта ферментной реакции (принцип положительной или отрицательной обратной связи).

Снижение функциональной активности клеток. Важное значение среди адаптивных механизмов поврежденных клеток имеет управляемое, регулируемое снижение их функциональной активности. Это обусловливает уменьшение расхода энергии АТФ, субстратов метаболизма и кислорода, необходимых для осуществления функции и обеспечения пластических процессов. В результате этого степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функции. К числу главных механизмов, обусловливающих временное понижение функции клеток, можно отнести уменьшение эффекторной (стимулирующей функции) импульсации от нервных центров, снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций, репрессию активности отдельных генов.

Адаптация клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обусловливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие адаптивное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гипертрофии, гиперплазии.

Регенерация (от лат. regeneratio — возрождение, восстановление). Означает возмещение клеток и(или) их отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой жизненный цикл. Регенерация структур сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую клеточную и внутриклеточную (субклеточную) формы регенерации. Первая характеризуется размножением клеток путем митоза или амитоза. Внутриклеточная регенерация проявляется восстановлением органелл: митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных или погибших.

Гипертрофия (от греч. hyper — чрезмерно, увеличение + греч. trophe — питание). Представляет собой увеличение органа или его части вследствие увеличения объема и массы структурных элементов, в частности клеток. Гипертрофия неповрежденных органелл клетки компенсирует нарушение или недостаточность функции ее поврежденных элементов. Например, гипертрофия митохондрий клеток тканей, подвергающихся повторному воздействию умеренной гипоксии, может обеспечить адекватное энергоснабжение внутриклеточных процессов даже в условиях значительно пониженной доставки кислорода и уменьшить или предотвратить повреждение.

Гиперплазия (от греч. hyper — чрезмерно + греч. plasis — образование, формирование). Характеризуется увеличением числа структурных элементов, в частности органелл в клетке. Нередко в одной и той же клетке наблюдаются признаки и гиперплазии и гипертрофии. Оба процесса обеспечивают не только компенсацию структурного дефекта, но и возможность повышенного функционирования клетки.

Межклеточные (системные) механизмы адаптации клеток при их повреждении. В пределах тканей и органов клетки не разобщены. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, физиологически активными веществами, ионами. В свою очередь взаимодействие клеток и органов в организме в целом обеспечивается функционированием систем лимфо- и кровообращения, иммунобиологического надзора, эндокринными и нервными влияниями.

Так, уменьшение содержания кислорода в крови (что обусловливает или может обусловить повреждение кле-

ток, прежде всего, мозга) рефлекторно через раздражение хеморецепторов стимулирует нейроны дыхательного центра. Это приводит к увеличению объема альвеолярной вентиляции и ликвидирует или уменьшает степень недостатка кислорода в крови и тканях. Повреждение клеток в условиях гипогликемии может быть уменьшено в результате увеличения выработки гормонов, способствующих повышению в крови уровня глюкозы и транспорта ее в клетки: адреналина, глюкокортикоидов, соматотропного гормона и др.

Примером адаптивной реакции циркуляторного типа может быть увеличение притока крови по коллатеральным (обходным) сосудам при закрытии просвета магистральной артерии какого-либо органа или ткани.

Иммунные механизмы надзора и защиты включаются при действии патогенного фактора антигенной природы Иммунокомпетентная система с участием фагоцитов, антител и(или) Т-лимфоцитов инактивирует эндо- и экзогенные антигены, способные повредить клетки организма. В норме указанные выше и другие системы обеспечивают адекватное реагирование организма в целом на различные воздействия эндо- и экзогенного происхождения. В патологии они участвуют в регуляции и реализации механизмов защиты, компенсации и восстановления поврежденных структур и нарушенных функций клеток и тканей.

Характерной чертой межклеточных механизмов адаптации является то, что они реализуются в основном при участии клеток, которые не подвергались непосредственному воздействию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню и масштабу реакцию межклеточной адаптации при повреждении клеток можно разделить на органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные.

Примером реакции органно-тканевого уровня может служить активация функции поврежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, способствует уменьшению степени их альтерации и реализации репаративных процессов.

К числу внутрисистемных реакций относится сужение артериол при снижении работы сердца (например,

при инфаркте миокарда), что обеспечивает поддержание высокого уровня перфузионного давления в тканях и предотвращает (или уменьшает степень) повреждения их клеток.

Вовлечение в адаптивные реакции нескольких физиологических систем наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активируется работа систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма, что снижает недостаток кислорода и субстратов метаболизма в тканях, повышает их утилизацию и уменьшает благодаря этому степень повреждения их клеток.

Активация внутриклеточных и межклеточных механизмов адаптации при повреждении, как правило, предотвращает гибель клеток, обеспечивает выполнение ими функций и способствует ликвидации последствий действия патогенного фактора. В этом случае говорят об обратимых изменениях в клетках. Если сила патогенного агента велика и(или) защитно-приспособительные механизмы недостаточны, развивается необратимое повреждение клеток и они погибают.

4.6. ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ИНТАКТНЫХ КЛЕТОК К ДЕЙСТВИЮ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И СТИМУЛЯЦИИ АДАПТИВНЫХ МЕХАНИЗМОВ В НИХ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Воздействия, направленные на защиту интактных клеток от повреждения (профилактические) или на стимуляцию адаптивных механизмов при повреждении (лечебные), условно делят на две группы: немедикаментозные и медикаментозные.

Немедикаментозные воздействия используют главным образом с целью профилактики повреждения клетки, медикаментозные — для активации адаптивных механизмов при повреждении клеток. Наибольший эффект достигается при комбинации воздействий обеих групп.

И медикаментозные, и немедикаментозные воздействия могут быть направлены на 1) устранение, прекращение, уменьшение силы и(или) длительности действия патогенных факторов на клетки, а также устранение ус-

ловий, способствующих реализации этого действия. Такие воздействия называют этиотропными; 2) активацию механизмов компенсации, защиты, восстановления и приспособления клеток к изменившимся условиям. Эти воздействия обозначают как саногенетические (от лат. sanus — здоровый); 3) разрыв звеньев механизма развития (патогенеза) патологического процесса. Указанные воздействия обозначают как патогенетические.

Как свидетельствуют экспериментальные исследования на животных и апробация их результатов на человеке, тренировка организма по определенной схеме, например прерывистым действием умеренной гипоксии, стрессорных факторов, физическими нагрузками, охлаждением, повышает устойчивость клеток органов и тканей, а также организма в целом к ряду патогенных факторов: к значительной гипоксии, ишемии, холоду, ионизирующей радиации и другим агентам. В связи с этим тренировка указанными и другими воздействиями используется для профилактики повреждений клеток тканей и органов при различных болезнях и патологических процессах, а также как один из методов стимуляции репаративных процессов в клетках.

В основе увеличения резистентности клеток тканей и органов к патогенным влияниям при тренировке названными выше, а также иными воздействиями лежит повышение надежности и мощности регулирующих систем, механизмов энергетического и пластического обеспечения клеток, их компенсаторных, восстановительных и защитных реакций. Это в свою очередь является результатом активации генетического аппарата и как следствие синтеза необходимых белков, образования субклеточных структур и формирования других изменений, обеспечивающих повышение резистентности клеток к повреждающим агентам.

Большинство фармакологических средств, назначаемых при различных болезнях и патологических процессах, применяется с целью этиотропной или патогенетической терапии. К числу основных принципов воздействий, преследующих цель уменьшить силу патогенного действия на клетки и(или) блокировать механизм развития патологического процесса, относят: 1) снижение степени или устранение нарушений процессов энергетического обеспечения клеток; 2) защиту мембран и фермен-

тов клеток; 3) коррекцию и защиту механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объема клеток; 4) предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток; 5) коррекцию механизмов регуляции и интеграции внутриклеточных процессов. Ниже приведены некоторые принципы, лежащие в основе патогенетической терапии при повреждении клеток различных тканей и органов.

С целью снижения степени или устранения нарушений процессов энергетического обеспечения клеток применяют препараты, регулирующие или влияющие на активность процессов синтеза, транспорта или усвоения энергии АТФ. К ним относятся средства, которые обеспечивают следующие эффекты:

1) увеличение транспорта в клетки и усвоения ими кислорода и субстратов метаболизма (например, вещества, вызывающие расширение артериол, антигипоксанты, препараты, облегчающие трансмембранный перенос субстратов);

2) зашита и коррекция механизмов ресинтеза, внутриклеточного транспорта и усвоения энергии АТФ (например, антиоксиданты, мембраностабилизаторы, средства, стимулирующие метаболические процессы);

3) снижение расхода энергии в клетках (например, средства, понижающие функциональную активность клеток или нагрузку на них, препараты нейромедиаторов или блокаторы их действия, пептиды, ингибиторы активности кальциевых каналов мембран клетки) (табл. 2).

Защита мембран и ферментов клеток от действия повреждающих факторов достигается применением средств, обусловливающих:

— снижение интенсивности свободнорадикальных и перекисных реакций (антиоксиданты);

— стабилизацию мембран лизосом и предотвращение выхода из них гидролитических ферментов (мембраностабилизирующие препараты);

— торможение активности гидролаз, разрушающих фосфолипиды и белки мембран (антиадренергические средства, ингибиторы активности кальциевых каналов и другие препараты, прямо или опосредованно препятствующие активации гидролаз) (табл. 3).

Таблица 2. **Некоторые принципы коррекции и защиты механизмов энергетического обеспечения клеток при их повреждении**

Принципы	Цели	Примеры групп препаратов
I. Обеспечить транспорт O_2, субстратов метаболизма в клетки, интенсифицировать в них ресинтез АТФ	Увеличить доставку кислорода, глюкозы, жирных кислот и других субстратов к клеткам	Ингаляция кислорода; глюкозо-инсулиновая смесь
	Облегчить и стимулировать трансмембранный перенос O_2 и субстратов метаболизма в клетки и митохондрии	Гиалуронидаза; карнитин
	Стимулировать ресинтез АТФ в процессе гликолиза и тканевого дыхания	Антигипоксанты
II. Уменьшить расход энергии в клетках	Снизить уровень функции клеток	Препараты, блокирующие эффекты симпатико-адреналовой системы (адреноблокаторы)
		Вещества, блокирующие активность фосфодиэстераз
		Препараты, снижающие активность протеинкиназ
		«Антагонисты» кальция; гипотермия
III. Защитить ферменты и мембраны органелл, участвующих в ресинтезе, транспорте и утилизации энергии АТФ	(см. табл. 3)	(см. табл. 3)

Коррекция и защита механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объема клеток осуществляются с помощью препаратов, регулирующих транспорт ионов через клеточные мембраны, например, ингибиторов кальциевых каналов мембран; средств, меняющих активность K, Na-АТФазы (синтетических аналогов альдостерона); «мембраностабилизаторов» и др. Учитывая, что трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение ионов в большой мере зависят от физико-хими-

Таблица 3. **Некоторые принципы защиты мембран и ферментов клеток при их повреждении**

Принципы	Цели	Примеры групп препаратов
I. Снизить интенсивность свободнорадикальных и липопероксидных реакций	Уменьшить образование свободных радикалов и токсических продуктов перекисного окисления липидов путем: 1) увеличения утилизации O_2 митохондриями и повышения сопряженности окисления и фосфорилирования; 2) акцепции и «детоксикации» свободных радикалов; 3) разрушения или(и) инактивации органических и неорганических перекисей	Антигипоксанты Каротин (ретинол); рибофлавины «Антиоксиданты» (супероксиддисмутаза, токоферолы, маннитол) Глутатионпероксидазы; глутатионтрансферазы, каталазы
II. Уменьшить активность мембраносвязанных, лизосомальных и свободных гидролаз (фосфолипаз, липаз, протеиназ)	Снизить степень альтерации мембран и ферментов клеток	«Антагонисты» кальция Блокаторы фосфолипаз, липаз, протеиназ (делагил, никотинамид и др.)
III. Стабилизировать мембраны лизосом	Предотвратить выход избытка гидролаз из лизосом	Мембраностабилизирующие препараты (глюкокортикоиды, нестероидные средства) «Антиоксиданты»

ческого состояния мембран и энергетического снабжения клеток, коррекция ионного дисбаланса может быть в значительной мере обеспечена благодаря нормализации процессов синтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ, а также путем защиты мембранного аппарата и ферментов клеток (см. выше). Устранение дисбаланса ионов в клетке, как правило, сопровождается нормализацией содержания в ней жидкости и не требует специального лечения. Однако при ряде заболеваний применяются препараты, уменьшающие общее содержание жидкости в организме, и в том числе внутриклеточной, например мочегонные средства (табл. 4).

Таблица 4. **Некоторые принципы коррекции и защиты механизмов транспорта ионов и контроля объема клеток при их повреждении**

Принципы	Цели	Примеры групп препаратов
I. Скорректировать механизмы трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения ионов	Уменьшить потерю калия и накопления в клетках натрия, кальция, жидкости	Средства, регулирующие трансмембранный перенос K^+ и Na^+ (лидокаин, мекстил, строфантин, K^+-содержащие препараты, «поляризующие» смеси и др.) Препараты, тормозящие транспорт Ca^{2+} через мембраны («антагонисты» кальция) «Осмотически активные» и так называемые буферные растворы (бикарбонаты, фосфаты, маннитол, гипертонический раствор глюкозы)
II. Скорректировать и защитить механизмы энергетического обеспечения клеток	(см. табл. 2)	(см. табл. 2)
III. Защитить мембраны и ферменты клеток	(см. табл. 3)	(см. табл. 3)

В последние годы интенсивно разрабатываются мероприятия, направленные на предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток. С этой целью, помимо проведения специальных организационных и гигиенических мероприятий (спецодежда, экранирование источников радиоактивного излучения), используют также лекарственные средства, повышающие устойчивость клеток организма к действию мутагенных факторов (главным образом ионизирующего излучения) путем защиты или уменьшения степени повреждения нуклеиновых кислот и других макромолекул.

Эти вещества получили название радиопротекторов (радиозащитных или противолучевых препаратов).

Радиопротекторы условно разделяют на две группы в зависимости от их происхождения и механизма дей-

ствия: 1) биологические и 2) фармакохимические. Первые повышают радиорезистентность клеток организма за счет активации неспецифических механизмов и снижения чувствительности клеток к ионизирующим факторам. В связи с этим они применяются в основном с профилактической целью. В качестве биологических радиопротекторов используются витамины С и Р, гормоны, коферменты, адаптогены (экстракты и настойки элеутерококка, женьшеня, китайского лимонника и др.).

Фармакохимические радиопротекторы оказывают защитное действие благодаря стимуляции ферментных механизмов репарации ДНК, торможения процесса ее репликации (когда структура ДНК максимально уязвима), а также инактивации продуктов свободнорадикальных и перекисных реакций. К числу широко применяемых фармакохимических радиопротекторов относятся аминотиолы (например, цистамин, батилол, диэтон), индолилалкиламины (мексамин, серотонин), биогенные амины (ацетилхолин, гистамин, адреналин, норадреналин), полисахариды.

Обнаружению и устранению мутаций способствуют также воздействия, направленные на защиту мембран и ферментов клеток (см. табл. 3), в том числе энзимов репаративного синтеза ДНК.

Коррекция механизмов регуляции и интеграции внутриклеточных процессов достигается путем использования препаратов гормонов, нейромедиаторов, циклических нуклеотидов, ферментов и др. Методы и схемы их применения различны в зависимости от характера повреждения и развивающегося в связи с этим патологического процесса.

Названные выше принципы и методы, направленные на повышение устойчивости клеток к действию патогенных факторов и стимуляцию адаптивных реакций в поврежденных клетках, а также примеры групп препаратов не исчерпывают всего арсенала подходов и лекарственных средств, используемых на сегодняшний день в медицинской практике. Указанные принципы модифицируются по мере углубления знаний о причинах и условиях возникновения болезней, а также о механизмах их развития.

4.7. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ

Применение лекарственных средств при различных болезнях и патологических процессах может сопровождаться существенными изменениями фармакокинетики (всасывания, распределения в органах и тканях, метаболизма и экскреции) и фармакодинамики (эффектов и механизмов действия) препаратов. Это требует текущего контроля за характером и выраженностью действия лекарственных средств и при необходимости — коррекции или изменения схем их применения.

Одним из механизмов изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств при повреждении клеток является нарушение превращений препаратов в процессе метаболических реакций (биотрансформация) или в результате соединения с различными химическими группировками и молекулами (конъюгация). Так, например, снижение активности ферментов микросом клеток, в частности печени, в которой трансформируются и инактивируются многие лекарственные препараты, может сопровождаться увеличением продолжительности или выраженности эффекта их действия.

Нарушение превращений фармакологических средств в поврежденных клетках может обусловить образование в них соединений высокой токсической активности (например, образование фенетидина из фенацетина), изменение характера их действия (например, метаболит антидепрессанта ипразина изониазид обладает противотуберкулезной активностью) или накопление (кумуляцию) препарата в органах и ткани.

Существенным фактором, влияющим на эффекты действия лекарственных средств, является изменение реактивных свойств клеток, поврежденных в результате болезни или патологического процесса. Так, эффекты дыхательных аналептиков (лобелина, цититона), проявляющиеся на фоне нормального дыхания и на ранних стадиях гипоксии углублением и учащением дыхания, снижаются по мере нарастания степени гипоксии. Более того, применение высоких доз этих средств на этапах терминального состояния, предшествующих клиничес-

кой смерти, нередко вызывает угнетение функции дыхательного центра.

Повторное применение лекарственного средства в условиях повреждения клеток при различных патологических процессах и заболеваниях может обусловить повышение чувствительности к нему (сенсибилизация), ускорить процесс привыкания к препарату (толерантность), способствовать формированию состояний, характеризующихся выраженным желанием повторного приема данного средства (лекарственная зависимость) или, напротив, развитием тяжелых состояний в результате его потребления (лекарственная непереносимость).

Следует также отметить, что некоторые лекарственные препараты оказывают действие лишь на измененные или поврежденные клетки. Так, например, сердечные гликозиды наиболее эффективны при сердечной недостаточности. Жаропонижающие средства оказывают более выраженное влияние при лихорадке. Это обусловлено, в частности, тем, что действие указанных и некоторых других средств связано в основном с подавлением механизмов патогенеза либо реакций, формирующихся при данном заболевании или патологическом процессе. Например, при сердечной недостаточности нарушается транспорт ионов кальция в кардиоциты. В этих условиях препараты сердечных гликозидов, тормозя активность K^+, Na^+-зависимой АТФазы, препятствуют выходу Ca^{2+} из клеток, что способствует активации актомиозинового взаимодействия и как следствие повышению сократительной функции миоцитов. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) тормозит или блокирует развитие лихорадки, снижая или подавляя активность циклооксигеназы (повышенную при лихорадке) и благодаря этому уменьшает образование простагландинов группы Е, являющихся одним из медиаторов развития лихорадочной реакции.

5. НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ, ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ, ИШЕМИЯ, СТАЗ

Профессор П.Ф.Литвицкий

Одной из интегрирующих систем организма является система кровообращения. Условно в ней выделяют три звена:

1) центральное кровообращение осуществляется в полостях сердца и в крупных сосудах, обеспечивая поддержание системного давления крови, направление ее движения из артериального русла в венозное, а также демпфирование значительных (систолических-диастолических) колебаний артериального давления (АД) при выбросе крови из желудочков сердца;
2) органотканевое (местное, регионарное, периферическое) осуществляется в артериях и венах органов и тканей, обеспечивая объем кровоснабжения и уровень перфузионного давления в них в соответствии с их постоянно меняющейся функциональной активностью;
3) кровообращение в сосудах микроциркуляторного русла реализуется в артериолах, прекапиллярах, капиллярах, посткапиллярах, венулах и артериоловенулярных шунтах. Это звено системы кровообращения обеспечивает доставку крови к тканям, транскапиллярный обмен субстратами метаболизма и его продуктами, O_2 и CO_2, а также транспорт крови от тканей.

Типовые формы расстройств центрального кровообращения и микрогемоциркуляции излагаются в соответствующих разделах. Ниже характеризуются **типовые формы патологии регионарного кровообращения:**

1) артериальная гиперемия (АГ),
2) венозная гиперемия (ВГ),
3) ишемия,
4) стаз.

5.1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Артериальная гиперемия (от греч. hyper — сверх + греч. haima — кровь) характеризуется увеличением кровенаполнения и количества протекающей по сосудам органов и тканей крови в результате расширения артериол.

5.1.1. Причины артериальной гиперемии

Условно причины можно разделить на две группы в зависимости от происхождения и характера.

Причины артериальной гиперемии

I. **По происхождению:**
1. Экзогенные:
   а) инфекционные,
   б) неинфекционные.
2. Эндогенные:
   а) инфекционные,
   б) неинфекционные.

II. **По характеру:**
1. Физические (очень высокая или низкая температура окружающего воздуха, механическая травма).
2. Химические (органические и неорганические кислоты, щелочи, спирты и другие соединения).
3. Биологические (физиологически активные вещества, образующиеся в организме (например, аденозин, простагландины А, Е, I_2, ацетилхолин и др.), продукты жизнедеятельности бактерий, паразитов, риккетсий и некоторые их эндотоксины).

5.1.2. Механизмы развития артериальной гиперемии

Расширение артериол происходит за счет реализации одного или одновременно нескольких механизмов: нейрогенного, гуморального, нейромиопаралитического.

Суть **нейрогенного** механизма заключается в преобладании парасимпатических влияний на артериолы и прекапилляры в сравнении с симпатическими. Это может быть следствием либо повышения парасимпатических эффекторных влияний и как следствие уровня ацетилхолина в нейромышечных синапсах сосудов, либо увеличения их холинореактивных свойств. Первое наблюдается, в частности, при раздражении регионарных парасимпатических ганглиев (например, при их воспалении, сдавлении опухолью, рубцом), второе — при увеличении внеклеточного уровня ионов калия, водорода и некоторых других, например в очаге воспаления. Указанный механизм вазодилатации называют «нейротоническим» (т.е. обусловленным «абсо-

лютным» повышением выраженности парасимпатических регуляторных эффектов).

Такой же результат (вазодилатация) может наблюдаться при снижении симпатической импульсации и, следовательно, уровня катехоламинов в нейромышечных синапсах артериол и прекапилляров, либо при снижении их адренореактивных свойств. Артериальная гиперемия, развивающаяся по описанному механизму, наблюдается при повреждении симпатических ганглиев или нервных окончаний, например при их воспалении, травме, пересечении во время операции. Снижение адренореактивных свойств сосудов отмечается, в частности, в очаге воспаления в связи с физико-химическими изменениями в нем. Этот механизм вазодилатации называют «нейропаралитическим».

В основе **гуморального** механизма развития АГ лежит либо увеличение уровня биологически активных агентов с сосудорасширяющим действием (например, аденозина, простагландинов A, E, I_2, кининов), либо повышение чувствительности стенок артериол и прекапилляров к ним (в частности, при увеличении содержания внеклеточного K^+).

«Нейромиопаралитический» механизм вазодилатации заключается в истощении запаса катехоламинов в везикулах симпатических нервных окончаний и(или) в значительном снижении тонуса мышечных волокон артериол и прекапилляров. Это, как правило, является следствием продолжительного действия на ткани различных факторов, чаще всего физического характера, например, таких как тепло (при продолжительном применении грелок, горчичников, компрессов); механическое давление (например, сдавление сосудов брюшной полости при асците; удаление асцитической жидкости сопровождается АГ тканей и органов брюшной полости).

5.1.3. Виды артериальной гиперемии

Все разновидности АГ по биологическому значению можно разделить на две группы: 1) физиологические и 2) патологические. Критерием дифференцировки слу-

жит адекватность артериальной гиперемии изменению функции органов или тканей.

Если АГ развивается в связи с увеличением уровня их функции, то ее называют физиологической. Примером может служить гиперемия в мышцах при повышении их работы, в различных органах при увеличении их функционирования. Такую разновидность физиологической АГ точнее называть функциональной. Другим вариантом является гиперемия, развивающаяся при реализации защитных реакций и процессов, например в очаге воспаления, вокруг чужеродного трансплантата, зоны некроза, кровоизлияния. В таких случаях она способствует доставке в ткани кислорода, субстратов метаболизма, иммуноглобулинов, фагоцитов, лимфоцитов, других клеток и агентов, обеспечивающих реализацию защитных и восстановительных реакций. Такую разновидность физиологической АГ называют защитно-приспособительной.

Если же АГ развивается вне связи с изменением функции органа или ткани либо сопровождается патогенным действием, то она называется патологической. К числу таких АГ можно отнести гиперемию сосудов головного мозга при гипертензивном кризе (остром значительном повышении артериального давления) у пациентов с феохромоцитомой, а также большинство АГ, развивающихся с включением нейромиопаралитического механизма. Все они чреваты кровоизлияниями, кровотечениями, нарушениями микрогемоциркуляции, транскапиллярного обмена.

5.1.4. Проявления артериальной гиперемии

Все разновидности артериальных гиперемий проявляются:

1) увеличением числа и диаметра видимых артериальных сосудов, что является следствием увеличения их просвета;

2) покраснением органа, ткани или их участков. Это обусловлено повышением притока артериальной крови, расширением артериол и прекапилляров, увеличением числа функционирующих капилляров, «артериализацией» венозной крови (т.е. повышением уровня окси-формы гемоглобина в венозной крови);

3) повышением температуры тканей и органов вследствие притока к ним более теплой артериальной крови, а также в результате повышения интенсивности в них обмена веществ. Последнее, как известно, сопровождается увеличением высвобождения «свободной» — тепловой энергии;

4) увеличением лимфообразования и лимфооттока, что обусловлено, в частности, повышением перфузионного давления в сосудах микроциркуляторного русла;

5) увеличением объема и тургора органа или ткани в связи с возрастанием их крове- и лимфонаполнения.

Кроме того, при микроскопии ткани в зоне артериальной гиперемии наблюдается: 1) увеличение диаметра артериол и прекапилляров; 2) возрастание числа функционирующих капилляров (т.е. капилляров, по которым протекают плазма и форменные элементы крови); 3) ускорение тока крови по микрососудам в связи с увеличением объема ее притока и(или) артериального давления; 4) уменьшение диаметра осевого «цилиндра» (поток клеток крови по центральной оси артериолы и прекапилляра) и увеличение ширины потока плазмы крови с малым содержанием в ней форменных элементов вокруг этого «цилиндра». Данный феномен обусловлен увеличением центростремительных сил и отбрасыванием клеток крови к центру просвета сосуда в связи с ускорением тока крови.

5.1.5. Последствия и значение артериальной гиперемии

При физиологических разновидностях АГ отмечается: 1) активация специфической функции органа или ткани; 2) потенцирование неспецифических их функций и процессов в них, в частности, местного иммунитета (в связи с повышением притока с артериальной кровью иммуноглобулинов, лимфоцитов, фагоцитирующих клеток и других агентов), пластических процессов, лимфообразования; 3) обеспечение процессов гипертрофии и гиперплазии структурных элементов клеток и тканей. Достижение именно этих эффектов АГ ставится целью при проведении лечебных мероприятий

(применение компрессов, горчичников, физиотерапевтических процедур, сосудорасширяющих лекарственных препаратов, хирургических вмешательств по пересечению симпатических нервных стволов и др.), направленных на развитие так называемой индуцированной гиперемии при повреждении органов и тканей, их ишемизации, нарушении трофики и пластических процессов в них, снижении активности «местного иммунитета».

При патологических вариантах АГ, как правило, наблюдаются: 1) перерастяжение и микроразрывы стенок сосудов микроциркуляторного русла; 2) микро- и макрокровоизлияния в окружающие его ткани; 3) кровотечения наружные и(или) внутренние. Устранение этих негативных последствий АГ является целью терапии патологических разновидностей гиперемии.

5.2. ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Венозная гиперемия (ВГ) характеризуется увеличением кровенаполнения, но уменьшением (в отличие от артериальной гиперемии) количества протекающей по сосудам органов и тканей крови в результате затруднения или прекращения оттока ее по венозным сосудам.

5.2.1. Причины венозной гиперемии

Непосредственной причиной любого варианта ВГ является механическое препятствие оттоку венозной крови от органа или ткани. Это может быть следствием:

1) сужения просвета венулы или вены при ее:
   а) компрессии (*опухолью, отечной тканью, рубцом, жгутом, тугой повязкой*);
   б) *обтурации (тромбом, эмболом, опухолью)*;
2) сердечной недостаточности;
3) низкой эластичности венозных стенок, сочетающейся с образованием в них расширений (варикозов) и сужений.

5.2.2. Механизмы развития венозной гиперемии

Они заключаются в создании механического препятствия оттоку венозной крови от тканей и нарушении ламинарности ее тока.

5.2.3. Проявления венозной гиперемии

Отмечают следующие проявления венозной гиперемии:

1) увеличение числа и диаметра видимых венозных сосудов в связи с увеличением их просвета;

2) цианоз тканей и органов. Синюшный оттенок тканей обусловлен увеличением в них, с одной стороны, количества венозной крови, а с другой — содержания в ней дезокси-формы гемоглобина. Последнее является результатом большей степени перехода кислорода из крови в ткань в связи с медленным ее током по капиллярам;

3) снижение температуры тканей и органов вследствие увеличения объема в них более холодной венозной крови (в сравнении с артериальной), а также уменьшения интенсивности тканевого метаболизма (последнее является результатом снижения притока к тканям артериальной крови);

4) отек тканей и органов, развивающийся вследствие увеличения кровяного давления в капиллярах, посткапиллярах и венулах. При длительной ВГ отек потенцируется за счет «включения» осмотического, онкотического и мембраногенного патогенетических факторов;

5) кровоизлияния в ткань либо кровотечения (внутренние или наружные), являющиеся следствием перерастяжения и микроразрывов стенок венозных сосудов.

Помимо этого, при микроскопии тканей в зоне ВГ выявляются:

1) увеличение диаметра капилляров, посткапилляров и венул;

2) возрастание числа функционирующих капилляров на начальном этапе гиперемии и снижение — на более поздних, когда в них прекращается ток крови в связи с образованием микротромбов и агрегатов клеток крови;

3) замедление вплоть до прекращения оттока венозной крови;

4) значительное расширение осевого «цилиндра» клеток крови (до величины просвета венул) и исчезновение «полосы» плазматического тока в них;

5) «маятникообразное» движение крови в венулах «туда — обратно»: «туда» — от капилляров в венулы в связи с проведением систолической волны сердечного выброса крови, «обратно» — в результате возврата ее тока в связи с «отражением» от механического препятствия (тромба, эмбола, суженного участка венулы).

5.2.4. Последствия и значение венозной гиперемии

Венозная гиперемия оказывает повреждающее действие на ткани. Главным ее патогенетическим фактором является гипоксия соответствующей ткани или органа. Кроме того, она сопровождается отеком тканей, а нередко — кровоизлияниями и кровотечениями. В связи с этим ВГ, как правило, характеризуется:

1) снижением специфической функции (функций) органов и тканей;

2) подавлением неспецифических функций и процессов в них (в частности, местных защитных реакций и пластических процессов);

3) гипотрофией и гипоплазией структурных элементов клеток и тканей;

4) некрозом их паренхиматозных клеток и развитием соединительной ткани (склероз, цирроз).

В связи с этим при развитии ВГ необходимо проведение терапевтических мероприятий, направленных на устранение ее причин, а также — ее главных патогенетических факторов: гипоксии, отека, кровоизлияний, кровотечений.

5.3 ИШЕМИЯ

Ишемия (от греч. ischo — задерживать, препятствовать + греч. haima — кровь) характеризуется несоответствием между притоком к тканям крови и потребностью в ней. Потребность тканей в кровоснабжении при ишемии всегда выше реального притока крови.

5.3.1. Причины ишемии

Они разнообразны. В зависимости от происхождения и характера их можно разделить на несколько групп.

Причины ишемии

I. По происхождению:
1. Экзогенные:
   а) инфекционные,
   б) неинфекционные.
2. Эндогенные:
   а) инфекционные,
   б) неинфекционные.

II. По характеру:
1. Физические (низкая температура, механические воздействия).
2. Химические (никотин, эфедрин, мезатон).
3. Биологические (физиологически активные вещества, образующиеся в организме (например, катехоламины, ангиотензин-II, простагландины группы F, вазопрессин и др.), продукты жизнедеятельности риккетсий, бактерий, паразитов, их экзо- и эндотоксины).

5.3.2. Механизмы развития ишемии

Превышение потребностей органов и тканей в кровоснабжении в сравнении с его реальным уровнем может быть следствием действия одного или нескольких механизмов. Одни из них обусловливают преимущественное снижение притока артериальной крови, другие — значительное увеличение потребления тканями кислорода и субстратов обмена веществ, транспортируемых кровью.

Снижение притока крови к тканям и органам может обусловить реализация следующих механизмов: нейрогенного, гуморального, «механического».

Нейрогенный механизм характеризуется преобладанием симпатоадреналовых влияний на артериолы и прекапилляры (в сопоставлении с парасимпатическими). Это является результатом либо активации симпатических нейроэффекторных влияний или увеличения выброса катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, либо повышения адренореактивных свойств стенок артериол. Первое отмечается, например, при различных вариантах

стресса, второе — в условиях сенсибилизации артериол к вазоконстрикторным факторам, в частности при увеличении содержания в их стенках ионов натрия и кальция. Описанный механизм вазоконстрикции и развития ишемии получил название «нейротонического».

Ишемия может быть также следствием снижения активности парасимпатических эфферентных влияний на артериолы и(или) их холинореактивности. Такие варианты развития ишемии могут наблюдаться, в частности, при альтерации внутриорганных парасимпатических ганглиев или нервных стволов при их воспалении, механической травме, развитии опухоли, хирургическом удалении нервных узлов или при пересечении нервов. Описанная выше разновидность нейрогенного механизма развития ишемии получила название «нейропаралитического».

В основе гуморального механизма сужения артериол и развития ишемии лежат увеличение содержания в ткани агентов с вазоконстрикторным эффектом (например, ангиотензина II, вазопрессина, простагландинов группы F, тромбоксана A_2, катехоламинов) и(или) повышение чувствительности к ним сосудистой стенки (например, при увеличении содержания в ней ионов натрия и кальция).

Снижение притока крови к тканям и органам может быть результатом *механического препятствия току крови* по артериолам вследствие: 1) сдавления сосуда (опухолью, рубцом, отечной тканью, жгутом) или 2) уменьшения, вплоть до полного закрытия, просвета артериолы (тромбом, эмболом, агрегатом из клеток крови).

Ишемия тканей и органов нередко является следствием значительного **повышения расхода ими кислорода и субстратов метаболизма**, притекающих с кровью. Причем расход их существенно превышает уровень притока к тканям. Наиболее часто такая ситуация наблюдается при значительном повышении функции органа или ткани и возрастании метаболизма в них. В качестве примера развития ишемии такого рода можно привести ишемию миокарда при интенсивной физической нагрузке или эмоциональном стрессе. В последнем случае работа сердца возрастает под

влиянием избытка катехоламинов, оказывающих положительный хроно- и инотропный эффекты. В этих условиях увеличивается и приток крови к миокарду по коронарным артериям. Однако работа его возрастает в большей мере. Развивается ишемия миокарда, проявляющаяся приступом стенокардии, а нередко и гибелью ишемизированного участка сердца, т.е. инфарктом миокарда.

5.3.3. Проявления ишемии

Характерными проявлениями ишемии являются:

1) уменьшение диаметра и количества видимых артериальных сосудов в связи с их сужением и уменьшением кровенаполнения;

2) побледнение тканей или органов, что обусловлено, в основном снижением их кровенаполнения и уменьшением числа функционирующих капилляров;

3) снижение величины пульсаций артерий в результате уменьшения их систолического наполнения кровью;

4) понижение температуры ишемизированной ткани или органа вследствие уменьшения притока теплой артериальной крови, а впоследствии падения интенсивности метаболизма и, следовательно, выделения тепла;

5) снижение лимфообразования, в частности, в результате понижения перфузионного давления в тканевых микрососудах;

6) уменьшение объема и тургора органов и тканей вследствие недостаточности их крове- и лимфонаполнения.

При микроскопическом исследовании ишемизированной ткани наблюдаются:

1) уменьшение диаметра артериол и прекапилляров;

2) снижение количества функционирующих капилляров;

3) замедление тока крови по микрососудам;

4) расширение осевого «цилиндра», представленного движущимися клетками крови, и сужение полосы плазматического потока по периферии просвета артериолы.

5.3.4. Последствия и значение ишемии

Главными патогенными факторами ишемии являются гипоксия, а также избыток продуктов нарушенного метаболизма, ионов и биологически активных веществ, накапливающихся в ишемизированных тканях. Указанные и некоторые другие факторы обусловливают:

1) снижение специфической функции (функций) ишемизированных органов и тканей;

2) понижение неспецифических функций и процессов (местных защитных реакций, лимфообразования, пластических реакций — пролиферации и дифференцировки клеток);

3) развитие дистрофических процессов, гипотрофии и атрофии тканей и органов;

4) некротизацию ткани.

Характер последствий ишемии зависит от ряда факторов. К числу наиболее значимых среди них следует отнести:

1) скорость развития ишемии (чем она выше, тем более значительна степень повреждения тканей);

2) диаметр пораженной артерии или артериолы;

3) «чувствительность» органа к ишемии (она особенно высока у мозга, сердца, почек);

4) значение ишемизированного органа или ткани для организма (ишемия таких органов, как мозг, сердце, почки, может привести к гибели организма; в отличие от этого ишемия, например, участка кожи или какой-либо скелетной мышцы совместима с жизнью);

5) степень развития коллатеральных сосудов и скорость «включения» или активации коллатерального кровотока в ткани или органе. Под коллатеральным кровотоком понимают систему кровообращения в сосудах вокруг ишемизированного участка ткани и в нем самом. Включению (или возрастанию) коллатерального кровообращения способствует ряд факторов. Наиболее существенными среди них являются:

1) наличие градиента давления крови выше и ниже суженного участка сосуда;

2) накопление в зоне ишемии биологически активных веществ с сосудорасширяющим действием (аденозина, ацетилхолина, простагландинов А, Е, I_2, кининов и др.);

3) «аварийная» активация местных парасимпатических влияний, способствующих расширению коллатеральных артериол;

4) степень развития сосудистой сети в пораженном органе или ткани.

5.4. СТАЗ

Все виды стаза (от греч. stasis — застой) характеризуются прекращением тока крови в микрососудах органа или ткани.

5.4.1. Причины стаза

Непосредственными причинами стаза являются:

1. Ишемия.
2. Венозная гиперемия.
3. Факторы, вызывающие агрегацию и агглютинацию клеток крови, — проагреганты.

5.4.2. Механизмы стаза

Главными механизмами, обусловливающими прекращение кровотока в микрососудах, являются:

1. Агрегация и агглютинация клеток крови под влиянием проагрегантов. К ним относятся аденозиндифосфат, тромбоксан A_2, простагландины F и E, катехоламины, агглютинины. Действие проагрегантов на кровяные клетки сопровождается их адгезией, агрегацией и агглютинацией. Этот процесс сочетается с активацией клеток и высвобождением из них физиологически активных веществ, в том числе и проагрегантов, что потенцирует реакции агрегации и агглютинации и обусловливает значительное замедление тока крови в микрососудах тканей вплоть до полного его прекращения.
2. Агрегация кровяных клеток в связи со снижением, снятием и даже «перезарядкой» их отрицательного поверхностного заряда под влиянием избытка ионов калия, кальция, натрия, магния и других. Последние высвобождаются из клеток крови и стенок микрососудов при их повреждении причинными факторами, вызвавшими стаз. Адсорбируясь на клетках крови, избыток катионов нейтрализует их отрицательный

поверхностный заряд или даже меняет его на обратный. И если нормальные, неповрежденные клетки благодаря одноименности поверхностного заряда «отталкиваются» друг от друга, то «нейтрализованные» клетки контактируют и соединяются друг с другом, образуя агрегаты. Еще более активно агрегируют «перезаряженные» клетки крови. Имея положительный поверхностный заряд, они интенсивно и плотно сближаются с «нейтрализованными» клетками и особенно с неповрежденными (имеющими отрицательный заряд), формируют агрегаты, адгезирующие на интиме микрососудов. В свою очередь агрегация и адгезия кровяных клеток сопровождаются их активацией и высвобождением из них дополнительного количества проагрегантов, что потенцирует указанные процессы;

3. Агрегация клеток крови в результате адсорбции на них избытка мицелл белка. Последние оказывают, по меньшей мере, два эффекта: а) будучи амфотерными, они способны «снимать» поверхностный заряд клеток, соединяясь с ними с помощью аминогрупп, имеющих положительный заряд; б) фиксируясь на поверхности клеток крови, белки облегчают процессы их агрегации, а также и адгезии на поверхности сосудистой стенки.

5.4.3. Виды стаза

В зависимости от причин и механизмов развития стаза все его разновидности условно подразделяют на три группы:

1. «И с т и н н ы й». Формирование стаза первично начинается с активации и агрегации клеток крови, адгезии к сосудистой стенке.
2. «И ш е м и ч е с к и й». Стаз развивается как исход тяжелой ишемии в связи со снижением притока артериальной крови, замедлением скорости ее тока, турбулентным его характером, что в свою очередь вторично обусловливает активацию, агрегацию и адгезию кровяных клеток.
3. «В е н о з н о - з а с т о й н ы й». Стаз является результатом замедления оттока венозной крови, сгущения ее, изменения ее физико-химических свойств, по-

вреждения клеток крови (в частности, в связи с развитием гипоксии) с последующей активацией их, высвобождением проагрегантов и далее агрегацией и адгезией клеток. Первую разновидность стаза называют еще «первичным», две другие — «вторичными».

5.4.4. Проявления стаза

Внешние проявления стаза «перекрываются» признаками венозного застоя или ишемии.

При исследовании тканей под микроскопом выявляется значительное расширение просвета капилляров (при венозно-застойном стазе) или уменьшение их просвета (при ишемическом). В капиллярах обнаруживаются неподвижные агрегаты эритроцитов и других клеток крови, признаки микрокровоизлияния и отека ткани (при венозно-застойном стазе).

5.4.5. Последствия стаза

При быстром устранении причины стаза ток крови в сосудах микроциркуляторного русла восстанавливается и в тканях не развивается каких-либо существенных изменений. Длительный стаз обусловливает развитие дистрофических изменений в тканях и гибель их (инфаркт).

6. НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Профессор П.Ф.Литвицкий

Под микроциркуляцией (от. греч. mikros — малый, мельчайший + лат. circulatio — движение по кругу) понимают упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам, транскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, биологически активных веществ, а также перемещение жидкостей во внесосудистом пространстве. В широком смысле понятие «микроциркуляция» включает в себя также перемещение жидкости через клеточную мембрану и циркуляцию ее в клетке. Имеются сведения об упорядоченном движении разной по составу жидкос-

ти в различных участках гиалоплазмы, а также в клеточных органеллах.

К сосудам микроциркуляторного русла относят артериолы, прекапиллярные артериолы (прекапилляры), капилляры, посткапиллярные венулы (посткапилляры), венулы, артериоловенулярные шунты (юкстакапиллярные сосуды), лимфатические сосуды.

Диаметр сосудов микроциркуляторного русла колеблется от 2 до 200 мкм.

Артериолы являются главным компонентом резистивных сосудов. Тонус их мышечной стенки регулируется симпатической и парасимпатической нервной системой, а также биологически активными веществами. Артериолы обеспечивают регуляцию объема кровоснабжения тканей и ламинарность тока крови.

Прекапилляры также участвуют в регуляции объема кровоснабжения тканей путем изменения просвета прекапиллярных сфинктеров, образованных гладкомышечными клетками. Тонус их стенок регулируется нервными влияниями и гуморальными факторами.

Капилляры (трофический, обменный компонент микроциркуляторного русла) имеют диаметр от 2 до 20 мкм. В них протекают процессы обмена O_2, CO_2, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, физиологически активных веществ. Процессы транскапиллярного обмена регулируются главным образом агентами местного (регионарного) генеза: простагландинами, кининами, биогенными аминами, адениннуклеозидами, ионами и др. Указанные и другие факторы регулируют также и просвет капилляров путем изменения объема эндотелиальных клеток и тонуса перицитов.

Посткапилляры и венулы представляют собой коллекторы крови. Их емкость значительно превышает совокупную емкость артериол и прекапилляров. Они регулируют объем оттекающей от ткани крови и опосредованно — приток ее к тканям, а также напряженность последних (тургор тканей).

Артериоловенулярные анастомозы участвуют в регуляции объема кровотока и кровенаполнения тканей. Открытие их способствует мобилизации депонированной крови.

По лимфатическим капиллярам и сосудам лимфа транспортируется в лимфатические стволы и затем — в венозную систему.

6.1. ОБЩИЕ ПРИЧИНЫ РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Многочисленные причины, непосредственно вызывающие разнообразные нарушения микроциркуляции, можно объединить в 3 группы:

1. Расстройства центрального и регионарного кровообращения. К числу наиболее значимых среди них следует отнести сердечную недостаточность, патологические формы артериальной гиперемии, венозную гиперемию и ишемию.
2. Изменения вязкости и объема крови и лимфы. Вязкость и объем последних меняются в результате следующих причин:
   1) гемо(лимфо)концентрации. Это может быть следствием гипогидратации, полицитемии, гиперпротеинемии (в основном гиперфибриногенемии);
   2) гемо(лимфо)дилюции (от греч. haima — кровь + лат. dilutio — разведение, «разжижение»), развивающейся в результате гипергидратации, панцитопении (уменьшения числа клеток крови), гипопротеинемии;
   3) агрегации и агглютинации форменных элементов крови, сопровождающихся повышением ее вязкости;
   4) внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови, фибринолиза и тромбоза.
3. Повреждения стенок сосудов микроциркуляторного русла, обусловливающие нарушение их целостности и(или) гладкости. Это обычно наблюдается при таких местных патологических процессах, как атеросклероз, воспаление, цирроз, опухоли и др.

6.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Нарушения микроциркуляции можно объединить в 3 группы: интраваскулярные, трансмуральные, экстраваскулярные.

Типовые формы нарушений микроциркуляции

I. Интраваскулярные:

1. Замедление, прекращение, стаз тока крови и(или) лимфы.
2. Ускорение тока крови и(или) лимфы.

3. Нарушение ламинарности (турбулентность) тока крови и(или) лимфы.
4. Чрезмерное увеличение юкстакапиллярного тока крови.

II. **Трансмуральные:**
1. Изменение объема транспорта плазмы крови и(или) лимфы:
   а) уменьшение,
   б) увеличение.
2. Изменение объема транспорта форменных элементов крови:
   а) увеличение диапедеза эритроцитов,
   б) увеличение выхода лейкоцитов из сосудов в ткани,
   в) уменьшение выхода лейкоцитов из сосудов в ткани.

III. **Экстраваскулярные:**
Замедление тока (оттока) межклеточной жидкости.

6.2.1. Интраваскулярные (внутрисосудистые) расстройства

Интраваскулярные (от лат. intro — внутрь + лат. — vas — сосуд) расстройства заключаются в следующем.

Замедление вплоть до прекращения (стаза) тока крови и(или) лимфы. Наиболее частыми причинами этого являются:

1) расстройства гемо- и лимфодинамики (при сердечной недостаточности, венозной гиперемии, ишемии);

2) увеличение вязкости крови и лимфы в результате гемо(лимфо)концентрации (при длительной рвоте, диарее, плазморрагии при ожогах, полицитемиях, гиперпротеинемии, сладже, агрегации клеток крови, внутрисосудистом ее свертывании, тромбозе);

3) значительное сужение просвета микрососудов (вследствие сдавления их опухолью, отечной тканью, образования в них тромбов, попадания эмбола, набухания или гиперплазии эндотелиальных клеток, образования атеросклеротической бляшки и т.п.).

Проявления замедления тока крови и(или) лимфы, а также стаза, обнаруживаемые при световой микроскопии, см. в разделах «Венозная гиперемия», «Ишемия», «Стаз».

Ускорение тока крови и(или) лимфы. К числу основных причин этого явления относятся:

— нарушения гемо- и лимфодинамики (например, при патологических формах артериальной гиперемии, при «сбросе» артериальной крови в венозное русло через артериоловенулярные шунты);

— снижение вязкости крови и(или) лимфы вследствие гемо(лимфо)дилюции (при водном отравлении), почечной недостаточности (ее олигурической или анурической стадии), панцитопении (значительного снижения числа форменных элементов крови ниже нормы), гипопротеинемии.

Микроскопические проявления ускорения тока крови и(или) лимфы см. в разделе «Артериальная гиперемия».

Нарушение ламинарности (турбулентность) тока крови и(или) лимфы. Главными факторами, вызывающими турбулентный ток крови и лимфы в микрососудах, являются:

— изменения вязкости и агрегатного состояния крови и(или) лимфы (образование агрегатов клеток крови, например, при полицитемии, значительном увеличении числа форменных элементов крови выше нормы или гиперфибриногенемии; формирование микротромбов);

— повреждение стенок микрососудов или нарушение гладкости их (при васкулитах, гиперплазии клеток эндотелия, артериосклерозе, фиброзных изменениях в различных слоях сосудистых стенок, развитии в них опухолей и т.п.)

Чрезмерное увеличение юкстакапиллярного тока крови. Происходит вследствие открытия артериоловенулярных шунтов и «сброса» крови из артериол в венулы, минуя «трофическую зону» микроциркуляторного русла.

Наиболее частыми причинами этого феномена являются спазм артериол и закрытие прекапиллярных сфинктеров при значительном увеличении уровня катехоламинов в крови (например, при гиперкатехоламиновом кризе у пациентов с опухолью мозгового вещества надпочечников — феохромоцитоме) или при чрезмерном повышении тонуса симпатической нервной системы (например, в условиях стресса).

Проявляется феномен включения юкстакапиллярного кровотока признаками ишемии в сочетании с интенсив-

ным током крови по шунтам непосредственно из артериол в венулы. Учитывая, что многие анастомозы отходят от артериол и впадают в венулы под значительным углом, в месте их «ответвления» и «впадения» наблюдается турбулентное движение крови и нередко — образование агрегатов ее клеток.

6.2.2. Трансмуральные («чресстеночные») расстройства

Учитывая, что через сосудистую стенку транспортируются плазма крови и лимфа, а также форменные элементы, трансмуральные (от лат. trans — через + англ. mural — стенка, стенной) нарушения микроциркуляции делят на две подгруппы: изменения тока жидкости и движения форменных элементов крови.

Изменение объема транспорта плазмы крови и(или) лимфы. Объем транспортируемой через стенку сосуда жидкости при различных патологических состояниях может значительно либо возрастать, либо уменьшаться по сравнению с должным.

Увеличение объема транспортируемой жидкости. В основе этого явления лежит чрезмерное повышение проницаемости сосудистой стенки. К числу наиболее значимых причин повышения проницаемости ее относятся:

1) увеличение концентрации ионов водорода (развитие ацидоза) в тканях. Это способствует неферментному гидролизу компонентов базальной мембраны сосудов, «разрыхлению» ее и более легкому току плазмы крови через нее;

2) активация гидролаз лизосом и энзимов другого происхождения в условиях ацидоза, что обусловливает ферментный гидролиз компонентов базальной мембраны сосудов;

3) нарушение целостности стенки сосуда — образование «микробрешей», микроразрывов, растяжение фенестр. Это нередко наблюдается в условиях переполнения сосудов микроциркуляторного русла кровью (при венозной гиперемии) или лимфой (при лимфостазе);

4) округление клеток эндотелия с образованием между ними каналов, что также облегчает ток жидкости через стенку сосуда.

Повышение проницаемости сосудистой мембраны под влиянием указанных факторов существенно потенцирует механизмы транспорта жидкости: а) фильтрацию (транспорт жидкости по градиенту гидростатического давления), б) микровезикуляцию (инвагинацию стенки клетки эндотелия с захватом «кванта» плазмы, образование везикулы, миграцию ее к базальной стороне клетки, «открытие» везикулы и «выброс» жидкости на противоположной поверхности клетки), в) диффузию.

Уменьшение объема транспортируемой жидкости. В основе этого явления лежит существенное снижение проницаемости стенки сосудов. Причиной является утолщение и(или) уплотнение сосудистой стенки. К указанным изменениям приводят, например, накопление избытка солей кальция (кальцификация), чрезмерное образование в стенке волокнистых структур и гликозаминогликанов, гипертрофия и гиперплазия клеток, отек ткани стенки.

Утолщение, уплотнение сосудистой стенки и снижение в связи с этим ее проницаемости препятствуют реализации механизмов транспорта жидкости — фильтрации, диффузии и микровезикуляции — и тем самым обуславливают снижение объема ее трансмурального переноса.

Изменение объема транспорта форменных элементов крови.

Учитывая, что «бесспрепятственный» транспорт определенного числа лейкоцитов и в меньшей мере — тромбоцитов через стенки сосудов осуществляется и в норме, то к патологии транспорта форменных элементов крови относят в основном чрезмерный выход их за пределы сосуда, особенно эритроцитов: патологический диапедез (микрогеморрагия).

Основной причиной этого феномена является значительное повышение проницаемости или нарушение целостности сосудистой стенки. Существенное увеличение диапедеза лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов наблюдается при воспалении, аллергических реакциях, интоксикации эндо- и экзотоксинами бактерий, воздействии проникающей радиации.

Диапедез эритроцитов возрастает (вплоть до развития микрогеморрагий) также в условиях тромбоцитопении. Показано, что тромбоциты оказывают ангиотрофи-

ческое влияние. Уменьшение их числа в крови вызывает дистрофию и гибель клеток эндотелия, повышение проницаемости стенок микрососудов. Напротив, при утолщении и(или) уплотнении их стенок в каком-либо регионе ткани может уменьшиться «масштаб» выхода лейкоцитов в эту ткань, где они участвуют в осуществлении реакций иммунного «надзора». Вследствие этого, в частности, снижается эффективность местного иммунитета.

6.2.3. Экстраваскулярные (внесосудистые) расстройства

Экстраваскулярные (от лат. exter — внешний + лат. vas — сосуд) расстройства, как правило, заключаются в более или менее выраженном замедлении тока (оттока) межклеточной жидкости и нередко в связи с этим — увеличением объема воды во внесосудистом пространстве вследствие препятствия оттоку жидкости в лимфатические сосуды и венулы. Реже наблюдается уменьшение объема межклеточной жидкости, например при дегидратации или снижении лимфообразования, что также может сочетаться с уменьшением скорости ее тока.

Основными причинами внесосудистых расстройств микроциркуляции являются местные патологические процессы (развивающиеся в связи с воспалением, аллергическими реакциями, ростом опухоли, нарушением нервно-трофических влияний, расстройствами лимфообразования, лимфотока и др.)

К числу главных непосредственных факторов, обусловливающих затруднение тока межклеточной жидкости, относят сужение межклеточных щелей (в частности, в связи с гипергидратацией и набуханием клеток); повышение вязкости жидкости (например, при увеличении в ней содержания белков, липидов, метаболитов); эмболия лимфатических капилляров; снижение эффективности процесса реабсорбции воды в посткапиллярах и венулах. Уменьшение объема межклеточной жидкости и замедление ее тока могут быть следствием снижения фильтрационного давления в артериолах либо увеличения реабсорции жидкости в венулах.

Независимо от причин затруднения тока межклеточной жидкости в тканях увеличивается содержание продуктов нормального и нарушенного обмена веществ,

ионов, биологически активных веществ; наблюдаются сдавление клеток, нарушение трансмембранного переноса кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, что в свою очередь может вызвать повреждение клеток. В целом при любых расстройствах микроциркуляции, особенно при длительном их течении, развивается **синдром капилляротрофической недостаточности.** Он характеризуется: 1) нарушением транспорта межклеточной жидкости, а также перфузии лимфы и крови по микрососудам; 2) расстройством обмена кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, физиологически активных веществ в капиллярах; 3) нарушением обмена веществ в клетках. Это в свою очередь обусловливает развитие различных вариантов дистрофических изменений в тканях и органах, нарушение пластических процессов в них и расстройство их жизнедеятельности.

Частой причиной, а также следствием расстройств микроциркуляции является развитие **сладж-феномена** (от англ. sludge — тина, ил, густая грязь).

Сладж-феномен характеризуется адгезией, агрегацией и аглютинацией форменных элементов крови, что обусловливает ее сепарацию на более или менее крупные конгломераты, состоящие из эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и плазмы (схема 5).

Причинами сладжа являются те же факторы, которые обусловливают расстройства микроциркуляции: 1) нарушение центральной и регионарной гемодинамики (при сердечной недостаточности, венозном застое, ишемии, патологических формах артериальной гиперемии); 2) повышение вязкости крови (например, в условиях гемоконцентрации, гиперпротеинемии, полицитемии); 3) повреждение стенок микрососудов.

Действие указанных факторов обусловливает *агрегацию* (от лат. aggregatio — присоединение, скопление, скучивание) клеток крови, главным образом — эритроцитов, их *адгезию* (от лат. adhaesio — прилипание, слипание) друг с другом и клетками эндотелия микрососудов, *агглютинацию* (от лат. agglutinatio — склеивание) клеток с последующим лизисом их мембран — цитолизом.

К числу основных механизмов адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, ведущих к развитию сладжа, относят следующие:

Схема 5

СЛАДЖ-ФЕНОМЕН

1) активацию клеток крови под действием названных выше причинных факторов с последующим высвобождением из них физиологически активных веществ, в том числе обладающих проагрегатным действием. К последним относятся АДФ, тромбоксан A_2, кинины, гистамин, ряд простагландинов;

2) «снятие» отрицательного (в норме) поверхностного заряда клеток и(или) «перезарядка» его на положительный.

Наличие и величина отрицательного поверхностного заряда клеток крови являются важными условиями обеспечения ее суспензионной стабильности. Последнее определяется действием сил «отталкивания» между одноименно заряженными форменными элементами крови. Увеличение в плазме катионов калия, кальция, магния

и других (что сопровождает любое более или менее значительное повреждение клеток) уменьшает поверхностный заряд форменных элементов крови или меняет его на положительный. Клетки сближаются, начинается процесс их адгезии, агрегации и агглютинации с последующей сепарацией крови. Последнее нарушает обмен O_2, CO_2 субстратами и продуктами метаболизма между кровью и тканями;

3) уменьшение величины поверхностного заряда клеточных элементов крови при контакте с ними макромолекул белка при его избытке (гиперпротеинемии), особенно за счет высокомолекулярных его фракций (иммуноглобулинов, фибриногена, аномальных разновидностей протеинов). В этом случае поверхностный заряд клеток снижается в связи с их взаимодействием с положительно заряженной частью макромолекулы белка, в частности с его аминогруппами. Кроме того, мицеллы белка, адсорбированные на поверхности клеток, способствуют их оседанию и последующей адгезии, агрегации и агглютинации. Образование агрегатов форменных элементов крови сочетается с сепарацией ее на клеточные конгломераты и плазму.

Сладж-феномен сопровождается сужением просвета и нарушением перфузии микрососудов (замедлением в них кровотока, вплоть до стаза, турбулентным характером тока крови), расстройством процессов транскапиллярного обмена, развитием гипоксии и ацидоза, нарушением метаболизма в тканях. В целом совокупность указанных изменений обозначается как синдром капиллярно-трофической недостаточности.

Своевременное устранение причин сладжа и(или) блокада механизмов его формирования может обусловить дезагрегацию клеток крови, нормализацию перфузии сосудов микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма.

7. ВОСПАЛЕНИЕ

Профессор В.А.Войнов

Воспаление (греч.— phlogosis; лат.— inflammatio) — типовой патологический процесс, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных (флогогенных) факторов, направленная на локализацию, уничто-

жение и удаление флогогенного агента, а также на устранение последствий его действия, и характеризующийся альтерацией, экссудацией и пролиферацией.

Защитно-приспособительное значение воспаления впервые описал И.И.Мечников, он же предложил эволюционный принцип в изучении воспаления.

В чем выражается защитный характер воспаления?

1. Организм, включая воспаление как защитную реакцию, активно локализует очаг повреждения с помощью так называемого защитного вала (прекращение оттока крови и лимфы, лейкоцитарная инфильтрация ткани и т.д.), препятствуя тем самым распространению патогенного раздражителя по организму. Чем более местно протекает эта общая реакция, тем благоприятнее для организма ее исходы.

2. Наряду с отграничительной функцией воспаление создает условия для инактивации (уничтожения) тем или иным способом (фагоцитоз, ферментолиз, иммунный цитолиз и т.д.) патогенного раздражителя (и поврежденных им тканевых структур) непосредственно в регионе его действия.

3. Очаг воспаления обладает и дренажной функцией, поскольку создает условия для выделения из зоны повреждения патогенных раздражителей и продуктов распада тканей во внешнюю среду.

4. В очаге воспаления формируются условия для мобилизации разнообразных защитных сил организма специфического и неспецифического характера.

Воспаление, как и любой другой типовой патологический процесс, противоречиво по своему значению для организма. Являясь эволюционно выработанным защитным процессом, воспаление в то же самое время оказывает повреждающее влияние на организм. Оценка каждого конкретного воспалительного процесса должна исходить из анализа многих факторов: причины возникновения воспаления, его локализации, интенсивности процесса, исходного состояния организма и т.д. В целом должна быть установлена мера адекватности воспалительного процесса, с одной стороны, характеру и интенсивности патогенного раздражителя, а с другой — потребности организма в защите от действия данного флогогенного фактора. В зависимости от такой оценки воспалительный

процесс в одних случаях необходимо стимулировать, а в других — подавлять. Такова общая схема подхода к анализу воспаления в конкретных его выражениях.

7.1. ЭТИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление возникает как реакция организма на патогенный раздражитель и на вызываемое им повреждение. Патогенные раздражители, называемые в данном случае флогогенными, объединяют по их происхождению в две большие группы — экзогенные и эндогенные.

К **экзогенным** относятся инфекционные (бактерии, вирусы, риккетсии, паразиты, простейшие) и неинфекционные (физические: механическая травма, термические, электрические, лучевые воздействия; химические: кислоты, щелочи; биологические: чужеродные белки, яды насекомых; психогенные) факторы.

К эндогенным факторам относят продукты тканевого распада, злокачественные опухоли, тромбы, инфаркты, кровоизлияния, отложения солей и т.п., а также сапрофитную микрофлору.

В первом приближении значение силы флогогенного раздражителя в развитии воспаления можно выразить следующим образом: чем интенсивнее (до определенной степени) действие раздражителя, тем более остро протекает воспаление. Однако характер, течение и исход воспаления определяются не только особенностями раздражителя, но и теми условиями, в которых он действует, и прежде всего реактивностью организма.

В зависимости от исходного состояния организма выраженность воспалительной реакции может быть различной. При адекватности ответной реакции организма силе воздействия флогогенного раздражителя развивается воспаление нормергического типа. В иных вариантах воспаление может быть гипер- или гипергическим.

7.2. МЕСТНЫЕ ПРИЗНАКИ ВОСПАЛЕНИЯ

Полагают, что уже Цельс (178 г. н.э.) знал 4 основных признака воспаления: rubor (покраснение), calor (жар), tumor («опухоль»), dolor (боль). Считают, что

Гален прибавил к ним пятый признак — functio laesa (нарушение функции). Лишь в XIX веке были выяснены механизмы этих признаков.

Покраснение связано с развитием артериальной гиперемии и «артериализацией» венозной крови в очаге воспаления.

Жар обусловлен увеличенным притоком теплой крови, активацией метаболизма, разобщением процессов биологического окисления.

«Опухоль» («припухлость») возникает вследствие развития экссудации и отека, набухания тканевых элементов, увеличения суммарного диаметра сосудистого русла в очаге воспаления.

Боль развивается в результате раздражения нервных окончаний различными биологически активными веществами (гистамин, серотонин, брадикинин и др.), сдвига активной реакции среды в кислую сторону, возникновения дисионии, повышения осмотического давления и механического растяжения или сдавления тканей.

Нарушение функции воспаленного органа связано с расстройством его нейроэндокринной регуляции, развитием боли, структурными повреждениями.

7.3. ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление — это процесс, который проявляется не только ярко выраженными местными признаками, но и весьма характерными и нередко существенными изменениями во всем организме.

Какие же признаки общего характера могут свидетельствовать о развитии воспаления?

Изменение количества лейкоцитов в периферической крови: лейкоцитоз (развивается при подавляющем большинстве воспалительных процессов) или значительно реже лейкопения (например, при воспалении вирусного происхождения). Лейкоцитоз обусловлен активацией лейкопоэза и перераспределением лейкоцитов в кровеносном русле. К числу основных причин его развития относятся стимуляция симпатоадреналовой системы, воздействие некоторых бактериальных токсинов, продуктов тканевого распада, а также ряда медиаторов воспаления (например, интерлейкина-I, фактора индукции моноцитопоэза и др.).

Лихорадка развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных факторов, таких как липополисахариды, катионные белки, интерлейкин-I и др.

Изменение белкового «профиля» крови выражается в том, что при остром процессе в крови накапливаются синтезируемые печенью так называемые «белки острой фазы» (БОФ) воспаления — С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин, компоненты комплемента и др. Для хронического течения воспаления характерно увеличение в крови содержания альфа- и особенно гамма-глобулинов.

Изменения ферментного состава крови выражаются в увеличении активности трансаминаз (например, аланинтрансаминазы при гепатите; аспартаттрансаминазы при миокардите), гиалуронидазы, тромбокиназы и т.д.

Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) из-за снижения отрицательного заряда эритроцитов, повышения вязкости крови, агломерации эритроцитов, изменения белкового спектра крови, подъема температуры.

Изменения содержания гормонов в крови заключаются, как правило, в увеличении концентрации катехоламинов, кортикостероидов.

Изменения в иммунной системе и аллергизация организма выражаются в нарастании титра антител, появлении сенсибилизированных лимфоцитов в крови, развитии местных и общих аллергических реакций.

Кроме того, очаг воспаления может быть **источником патологических рефлексов** (например, развитие стенокардии при холецистите, аритмий сердца при аппендиците), **интоксикации** организма и **сепсиса**.

7.4. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Динамика воспалительного процесса, независимо от вызывающих его причин, всегда достаточно стандартна, т.е. воспаление по существу является «монопатогенетическим» процессом. Закономерный характер его развития в большой мере обусловлен так называемыми медиаторами воспаления.

7.4.1. Медиаторы воспаления

Медиаторы воспаления — это комплекс физиологически активных веществ, опосредующих действие фло-

гогенных факторов, определяющих развитие и исходы процесса воспаления.

По *происхождению* различают клеточные и плазменные (гуморальные) медиаторы.

Клеточные медиаторы. Эту группу веществ образуют различные клетки, принимающие участие в развитии воспаления:

1. Полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ): в основном нейтрофилы и базофилы, являются источником:
   - высокоактивных лизосомальных гидролаз,
   - катионных белков,
   - простагландинов,
   - лейкотриенов,
   - интерлейкинов,
   - биогенных аминов.

Эозинофилы в очаге воспаления участвуют в основном в обезвреживании оксидантов и лейкотриенов. Эти клетки играют важную роль в развитии аллергического компонента воспаления.

2. Мононуклеарные клетки: лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги, вырабатывают соответственно лимфокины и монокины (от греч. kineo — приводить в движение), а также выделяют большое количество ферментов (нейтральные протеазы, эстеразы, кислые гидролазы и другие биологически активные вещества).

3. Тромбоциты являются источником:
   - адгезивных белков,
   - АДФ,
   - серотонина,
   - лизосомальных ферментов,
   - фактора Виллебранда.

4. Тучные клетки (лаброциты) выделяют целую «обойму» медиаторов:
   - биогенные амины,
   - фактор активации тромбоцитов (ФАТ),
   - лейкотриены: ЛТ ($ЛТС_4$ и $ЛТД_4$) входят в состав медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А),
   - эозинофильный хемотаксический фактор,
   - нейтрофильный хемотаксический фактор,
   - гепарин и др.

5. Другие клетки ткани и органов, подвергшихся активации или разрушению, могут быть источниками:

— лизосомальных ферментов,
— простагландинов,
— продуктов перекисного окисления липидов и др.

Плазменные медиаторы. Эту группу составляют вещества, поступающие в очаг воспаления в основном из плазмы. К ним относятся компоненты системы комплемента, некоторые кинины, факторы свертывающей системы крови и т.д.

Клеточные и плазменные медиаторы взаимодействуют. Например, многие продукты ПЯЛ опосредуют свое влияние на проницаемость сосудов через плазменные факторы; фактор Виллебранда системы свертывания крови является активатором тромбоцитов.

По своей *природе* медиаторы воспаления объединены в следующие группы.

Биогенные амины. В эту группу входят, в частности, гистамин и серотонин.

1. Гистамин (основные источники — базофилы, тучные клетки) реализует свое действие через мембранные рецепторы двух типов — H_1 и H_2. Эффекты гистамина в малых концентрациях опосредуются преимущественно H_1-рецепторами, а в более высоких концентрациях ($10^{-6}-10^{-5}$ М) — H_2-рецепторами. Воздействуя на H_1-рецепторы, гистамин способен вызывать чувство кожного зуда, жжения, боли. Опосредуя свое влияние через H_2-рецепторы, гистамин:

— увеличивает продукцию простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, тромбоксана;
— подавляет хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов;
— снижает высвобождение лизосомальных ферментов нейтрофилов;
— подавляет высвобождение медиаторов (в том числе гистамина) из базофилов;
— угнетает Т-киллерную активность лимфоцитов и выработку лимфокинов.

Действуя через оба типа рецепторов, гистамин в очаге воспаления вызывает вазодилатацию (расширение прекапиллярных артериол, в легких гистамин вызывает вазоконстрикторный эффект) и повышение проницае-

мости стенки сосудов (округление эндотелиальных клеток, ослабление межклеточных контактов) кожи и некоторых органов.

2. Серотонин (основное депо — дельта-гранулы тромбоцитов, а также тучные клетки кожи и других тканей) реализует свое действие через серотонинергические рецепторы, вызывая:

— сужение венул;
— увеличение проницаемости стенки сосудов;
— боль;
— тромбообразование.

Активные полипептиды и белки. К этой группе относится ряд веществ.

1. Кинины — брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин образуются в общем кровотоке или местно из неактивных предшественников белковой природы — кининогенов (синтезируются в печени, а также в легких, почках, сердце, коже и т.д.) под действием специфических ферментов — кининогеназ (калликреинов, образующихся в основном в поджелудочной железе), которые в свою очередь происходят из неактивных предшественников — прекининогеназ (прекалликреинов, калликреиногенов). Факторы, активирующие калликреиноген: протеазы, ацидоз, фибринолизин, катехоламины, фактор Хагемана. Разрушают кинины следующие ферменты: кининаза-I (находится в плазме) и кининаза-II (мембраносвязанный фермент, локализованный в эндотелии сосудов, главным образом в легких, а также в почках). Эффекты кининов в основном те же, что и биогенных аминов, однако их действие доминирует на поздних стадиях воспаления.

2. Компоненты системы комплемента, т.е. системы сывороточных белков — одного из важнейших факторов естественного иммунитета. Активация системы комплемента осуществляется при помощи ферментов и с участием IgG и IgM. Компоненты системы комплемента $C3_a$ и $C5_a$ вызывают выделение гистамина, повышают проницаемость сосудистой стенки, а также обладают опсонизирующим действием, стимулируя хемотаксис ПЯЛ.

3. Ферменты (преимущественно лизосомального происхождения); их основной источник — нейтрофилы, а также другие фагоциты и клетки пораженных тка-

ней. В начале воспаления ферменты вызывают разрыхление и разрушение соединительнотканных муфт вокруг микрососудов и межклеточного вещества сосудистых стенок, способствуя тем самым вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, развитию отека и эмиграции лейкоцитов, микротромбообразованию. На поздних стадиях воспаления благодаря ферментам происходит очищение очага воспаления от погибших клеток и тканей.

4. Лейкоцитарные факторы белковой природы, к которым относятся:

а) *катионные белки* гранулоцитарного происхождения:
- увеличивают проницаемость сосудистой стенки;
- активизируют освобождение гистамина из лаброцитов;
- обладают пирогенной активностью;
- вызывают адгезию лейкоцитов к эндотелию;

б) *интерлейкин-1* (ИЛ-1) относится к монокинам, вырабатывается преимущественно моноцитами:
- вызывает эмиграцию лейкоцитов;
- увеличивает синтез простагландинов эндотелиальными клетками;
- увеличивает адгезивность эндотелия;
- дестабилизирует лизосомы ПЯЛ;
- активирует свертывание крови;
- обладает выраженной пирогенной активностью;

в) *монокины* (вырабатываются макрофагами). К ним, кроме указанного ИЛ-1 относятся колониестимулирующий фактор, интерферон, фактор хемотаксиса лимфоцитов, бактерицидный фактор, цитолитический фактор и др.;

г) *лимфокины* (медиаторы лимфоцитарного происхождения). Из участвующих в воспалительных реакциях лимфокинов лучше всего изучены те из них, которые оказывают воздействие на макрофаги. К ним относятся лимфокины, влияющие на метаболические процессы в макрофагальных клетках; лимфокины, регулирующие их способность к миграции; лимфокины — активаторы макрофагального фагоцитоза и киллинга. Кроме того, в воспалительных реакциях могут участвовать лимфокины, влияющие на процесс хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов; лимфокины, повреждающие клетки-мишени (лимфотоксины);

лимфокины, вызывающие пролиферацию клеток (митогенные факторы) и др.

Производные полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, линолевой), входящих в состав фосфолипидов мембран. К ним относятся:

1. Простагландины. В развитии воспаления медиаторную функцию могут выполнять различные типы простагландинов, в том числе:

а) *простагландины типа Е*, которые способны:
- вызывать вазодилатацию;
- увеличивать проницаемость сосудистых мембран;
- стимулировать эмиграцию гранулоцитов;
- раздражать болевые рецепторы;

б) *простациклин* (простагландин I_2 — продукт циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты; основной источник — эндотелиальные клетки):
- обладает выраженным вазодилататорным действием,
- препятствует тромбообразованию,
- оказывает слабое фибринолитическое действие.

2. Тромбоксаны — продукты циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты (основной источник — тромбоциты):
- стимулируют тромбообразование;
- вызывают вазоконстрикцию;
- способствуют агрегации клеток крови.

3. Лейкотриены (ЛТ) — продукты липоксигеназного превращения арахидоновой кислоты (источник — нейтрофилы, эозинофилы, а также Т-лимфоциты и, очевидно, лаброциты), в основном лейкотриен B_4:
- оказывают выраженное стимулирующее действие на эмиграцию лейкоцитов;
- увеличивают проницаемость мембран.

4. Продукты свободнорадикального перекисного окисления липидов участвуют в процессах обновления и модификации клеточных мембран, биосинтеза простагландинов и лейкотриенов, влияют на активность ферментов, дестабилизируя лизосомы, определяют эффективность заключительных этапов фагоцитарной реакции.

Ряд исследователей к медиаторам воспаления относят нейромедиаторы, нуклеиновые кислоты, активные формы кислорода, гепарин, кейлоны, антикейлоны и др.

7.4.2. Компоненты воспаления

Патогенетическую основу воспаления составляют три компонента — альтерация, экссудация и пролиферация, тесно взаимосвязанных между собой.

Альтерация (от лат. alteratio — изменение). Под альтерацией в очаге воспаления понимают комплекс обменных, физико-химических и структурно-функциональных изменений. Принято выделять первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация возникает в ответ на прямое воздействие флогогенного фактора. Реакции первичной альтерации как бы пролонгируют действие причины воспаления. Сам причинный фактор уже может не контактировать с организмом.

Вторичная альтерация возникает под воздействием как флогогенного раздражителя, так и факторов первичной альтерации. Эти воздействия опосредованы нервной системой (нервно-трофическое влияние, сосудистые реакции), физико-химическими факторами (ацидоз, дисиония и др.), а в основном — медиаторами воспаления.

Обменные изменения при развитии вторичной альтерации включают в себя интенсификацию процесса распада углеводов, жиров и белков, усиление анаэробного гликолиза и тканевого дыхания, разобщение процессов биологического окисления, снижение активности анаболических процессов. Следствием указанных изменений являются увеличение теплопродукции, развитие относительного дефицита макроэргов, накопление недоокисленных продуктов обмена.

Комплекс физико-химических изменений включает в себя ацидоз, гиперионию (накопление в очаге воспаления ионов K^+, Cl^-, HPO_4^-, Na^+), дисионию (изменения соотношения между отдельными ионами, например, увеличение K^+/Ca^{2+} коэффициента), гиперосмию, гиперонкию (обусловлена увеличением концентрации белка, его дисперсности и гидрофильности).

Структурно-функциональные изменения при воспалении весьма разнообразны и могут развиваться на субклеточном (митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть и др.), клеточном и органном уровнях.

Экссудация (от лат. exsudatio — выпотевание). Этот компонент воспаления включает в себя триаду: а) сосу-

дистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления; б) выход жидкой части крови из сосудов — собственно экссудацию; в) эмиграцию (от лат. emigratio — выселение) — выход лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитарной реакции.

Динамика сосудистых реакций и изменения кровообращения при развитии воспаления стереотипна: вначале возникает кратковременный рефлекторный спазм артериол и прекапилляров с замедлением кровотока, затем, сменяя друг друга, развивается артериальная гиперемия (вследствие доминирования парасимпатических влияний на стенку сосуда, ацидоза, гиперкалийионии, разрушения соединительнотканных муфт вокруг сосудов и, самое главное, накопления медиаторов воспаления), венозная гиперемия (вследствие микротромбоза вен и лимфатических сосудов, набухания эндотелия, краевого стояния лейкоцитов, сладжирования крови, сдавления сосудов экссудатом, и, наконец, развиваются престаз (толчкообразный кровоток, маятникообразное движение крови) и стаз — остановка кровотока. В результате стаза формируется своеобразный барьер, обеспечивающий отграничительную функцию очага воспаления.

Выход жидкой части крови в очаг воспаления (собственно экссудация) происходит вследствие резкого усиления процесса фильтрации и микровезикулярного транспорта, а накопление избытка жидкости в тканях связано со снижением процесса резорбции из-за увеличения венозного давления. Экссудат как воспалительная жидкость в отличие от транссудата содержит большое количество белка (не менее 3—5 %), ферментов, иммуноглобулины, клетки крови, остатки тканевых элементов. Благодаря экссудации происходят отграничение очага воспаления, разбавление токсинов и продуктов распада тканей, осуществляется защита от флогогенных факторов и поврежденных клеток с помощью ферментов и иммуноглобулинов.

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления начинается с их краевого (пристеночного) стояния, которое может продолжаться несколько десятков минут. Затем гранулоциты (через межэндотелиальные щели) и агранулоциты (путем цитопемзиса — трансэндотелиального переноса) проходят через сосудистую стенку и про-

двигаются к объекту фагоцитирования. Амебоидное движение лейкоцитов возможно благодаря обратимым изменениям состояния их цитоплазмы (взаимоперехода геля в золь — тиксотропии) и поверхностного натяжения мембран, обратимой «полимеризации» сократительных белков — актина и миозина и использованию энергии АТФ анаэробного гликолиза. Направленное движение лейкоцитов объясняется накоплением в очаге воспаления положительных хемоаттрактантов — белков, полипептидов, продуктов жизнедеятельности микробов (хемотаксис), повышением температуры (термотаксис), а также развитием условий для гальванотаксиса, гидротаксиса, тигмотаксиса (от греч. thigma — прикосновение).

Фагоцитоз — эволюционно выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в узнавании, активном захвате (поглощении) и переваривании микроорганизмов, разрушенных клеток и инородных частиц специализированными клетками — фагоцитами. К ним относятся ПЯЛ (в основном нейтрофилы), клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров (моноциты, тканевые макрофаги), а также клетки Купфера в печени, мезангиальные клетки почек, глиальные клетки в ЦНС и др.).

Различают 4 стадии фагоцитоза: 1) сближение фагоцита с объектом; 2) прилипание (аттракция, адгезия); 3) захват фагоцитируемого объекта; 4) внутриклеточное положение и переваривание объекта. В процессе узнавания большую роль играют особые компоненты сыворотки крови — опсонины, которые являются молекулярными посредниками при рецепторном взаимодействии фагоцитов с микроорганизмами. Основная роль при поглощении принадлежит сократительным белкам, способствующим образованию псевдоподий. Параллельно с поглощением (и даже еще при продвижении фагоцита) в нем происходит образование токсичных для микробов активных форм O_2 — перекиси водорода, гидроксильных радикалов, супероксидного аниона (так называемый респираторный взрыв). Фермент миелопероксидаза усиливает их действие, а защита фагоцита от них обеспечивается супероксиддисмутазой, каталазой и в реакциях гексозомонофосфатного шунта.

Пролиферация (от лат. proliferatio — размножение). В очаге воспаления размножаются и созревают местные

тканевые элементы, преимущественно соединительнотканные (редко эпителиальные) с последующим замещением поврежденного участка ткани. Заключительный этап пролиферации — вторичная инволюция рубца, когда лишние коллагеновые структуры лизируются, удаляются и остается лишь то их количество, которое необходимо для адекватного завершения воспалительного процесса. Ход пролиферации находится под контролем многих факторов:

1) фибробласты синтезируют проколлаген и в то же время секретируют коллагеназу, расщепляющую коллаген. Между этими процессами существует взаимодействие по типу ауторегуляции. Нарушение этой регуляции может приводить к развитию склеропатий;

2) фибробласты образуют фибронектин, который детерминирует миграцию, пролиферацию и адгезию клеток соединительной ткани;

3) макрофаги в завершающей стадии воспаления секретируют особый фактор стимуляции фибробластов, увеличивающий их размножение и адгезивные свойства;

4) мононуклеары крови человека выделяют лимфокины и монокины, ингибирующие пролиферацию фибробластов и образование коллагена;

5) макрофаги секретируют простагландины группы Е, которые могут потенцировать рост путем усиления кровоснабжения в регенерирующей ткани;

6) нейтрофилы способны продуцировать тканеспецифические ингибиторы — кейлоны и антикейлоны — стимуляторы пролиферации, взаимодействующие по типу обратной связи;

7) кортикостероиды: глюкокортикоиды тормозят регенерацию, снижают чувствительность макрофагов к лимфокинам и тем самым тормозят секрецию коллагена; минералокортикоиды стимулируют регенераторный процесс;

8) циклические нуклеотиды: цАМФ ингибирует митотическую активность клеток; цГМФ, напротив, является стимулятором пролиферации.

7.5. ВИДЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Примерно одинаковая выраженность альтерации, экссудации и пролиферации наблюдается при класси-

ческой картине воспаления. В случае преобладания альтеративных процессов развивается **некротическое** воспаление. Различают также **экссудативный** и **пролиферативный типы** воспаления в соответствии с выраженностью того или иного процесса.

По характеру течения воспаление может быть острым и хроническим. **Острое воспаление** длится от нескольких дней до нескольких недель. Для него характерны выраженная интенсивность воспалительной реакции и преобладание либо альтеративных, либо сосудисто-экссудативных явлений. **Хроническое воспаление** — это вялый, длительно текущий процесс. В нем, как правило, преобладают дистрофические и пролиферативные явления.

8. ЛИХОРАДКА

Профессор Н.И.Лосев
Профессор В.А.Войнов

8.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Уже в глубокой древности повышение температуры тела человека считалось признаком болезни. И в настоящее время термометрия является наиболее широко распространенным диагностическим приемом; при этом 37 °С считается как бы температурной границей между здоровьем и болезнью. Температура тела, безусловно, не может служить в этом смысле универсальным критерием, однако не зависящее от внешней температуры «саморазогревание» организма сопровождает многие разнообразные по происхождению болезни, имея при этом в своей основе единый патофизиологический механизм. Способность реагировать на воздействие определенных (так называемых пирогенных) раздражителей температурной реакцией в процессе эволюции сформировалась поздно и свойственна лишь высшим теплокровным животным и человеку. Наряду с временным повышением внутренней температуры тела при этом обычно наблюдаются и некоторые другие изменения в организме. Такое саморазогревание организма в древности получило название «лихорадка» (лат. — febris, греч. — pyrexia).

Таким образом, **лихорадка** — это типовой патологический процесс, возникающий у высших теплокровных животных и человека при воздействии на организм пирогенных раздражителей. Лихорадка проявляется временным повышением температуры тела вне зависимости от внешней температуры и обычно сопровождается рядом характерных изменений обмена веществ и физиологических функций.

8.2. ЭТИОЛОГИЯ ЛИХОРАДКИ

Непосредственной причиной лихорадки являются пирогенные вещества, или п и р о г е н ы (от греч. руг — огонь, жар). В зависимости от происхождения пирогенов различают инфекционные и неинфекционные лихорадки.

Инфекционные лихорадки встречаются наиболее часто и сопровождают большинство (хотя далеко не все) инфекционных болезней. При этом прямая связь пирогенных свойств и патогенности инфекционного агента в ряде случаев отсутствует.

Возбудители инфекций (микроорганизмы, вирусы, паразиты) содержат в качестве продуктов метаболизма или структурных элементов так называемые первичные пирогены: липополисахариды, белковые вещества и нуклеиновые кислоты. Первичные пирогены могут также образовываться в результате поражения инфекционным процессом собственных тканей организма-носителя.

Некоторые инфекционные пирогены, обладающие весьма высокой активностью, выделены в чистом виде и используются в качестве фармакологических средств. К таким препаратам относится, например, липополисахарид п и р о г е н а л, выделенный из клеточных оболочек некоторых микроорганизмов (см. ниже).

Неинфекционные (асептические) лихорадки возникают при механическом повреждении тканей (при разрезах, ушибах, раздавлении, разрывах), некрозах (например, при инфаркте миокарда), асептическом воспалении, гемолизе и т.д. Пирогенные вещества при этом образовываются клеточно-тканевыми структурами самого организма. Особую группу составляют неинфекционные

лихорадки, возникающие при некоторых иммунопатологических и аллергических состояниях организма, а также при введении сывороток с лечебной или диагностической целью, переливании крови и других содержащих белок жидкостей. При большом разнообразии форм и проявлений этих процессов лихорадка при них связана (как и при инфекционных) с воздействием на организм первичных пирогенов белковой природы и, возможно, нуклеиновых кислот.

Другие виды гипертермий — ряд эндогенных гипертермий, имеющих черты сходства с лихорадкой, однако не связанных с действием пирогенов. Существуют определенные разногласия по вопросу о правомерности отнесения таких состояний к лихорадкам. Поэтому для их обозначения будет использован термин «лихорадоподобные состояния» (ЛПС)

Неврогенные ЛПС подразделяют на центрогенные, психогенные и рефлексогенные.

Центрогенные ЛПС могут возникать при повреждении различных отделов головного мозга (кровоизлияниях, опухолях, травме, отеке мозга и т.п.). Причиной развития *психогенных ЛПС* могут быть функциональные нарушения высшей нервной деятельности (невроз, психические расстройства), значительное эмоционально-умственное напряжение; описаны случаи возникновения гипертермии под влиянием гипнотического внушения.

Рефлексогенные ЛПС могут наблюдаться при почечнокаменной болезни, желчнокаменной болезни, раздражении брюшины, катетеризации уретры и т.д. При этом, как правило, возникает болевой синдром; нельзя исключить в некоторых случаях и микроповреждения тканей, приводящего к образованию первичных неинфекционных пирогенов. В таких случаях, очевидно, наряду с рефлекторным механизмом будет участвовать и обычный механизм действия пирогенных веществ.

Эндокринные ЛПС наблюдаются при некоторых эндокринопатиях с особенным постоянством — при гипертиреозах.

Лекарственные ЛПС возникают при энтеральном или парентеральном введении некоторых фармакологических препаратов: кофеина, эфедрина, метиленовой сини, гиперосмолярных растворов и др.

8.3. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ

8.3.1. Теплорегуляция и теплообмен при лихорадке

Каждая лихорадка в своем развитии проходит 3 стадии: I — стадия подъема, II — стадия относительного стояния на повышенном уровне и III — стадия спада температуры.

В основе повышения температуры при лихорадке всегда лежит одно и то же физическое явление — накопление в теле дополнительного количества тепла. В течение длительного периода существовало представление, что разогревание организма при лихорадке является результатом «пожара обмена», т.е. резкого увеличения теплопродукции и неспособности организма выделить избыток тепла. Однако в дальнейшем методом прямой калориметрии было показано, что у лихорадящего больного теплопродукция повышается всего на 30—50 % от исходного уровня, в то время как у здорового человека увеличение теплопродукции на 400—500 %, наблюдаемое при физической нагрузке, не вызывает значительного повышения температуры благодаря адекватному увеличению теплоотдачи.

Было также установлено, что лихорадящий организм сохраняет способность активно поддерживать установившуюся на повышенном уровне температуру, сопротивляясь внешнему перегреванию и охлаждению.

Эти и некоторые другие факты привели к заключению, что система теплорегуляции при лихорадке не претерпевает грубых нарушений, а временно перестраивается на поддержание новой, повышенной температуры путем изменения «установочной точки» теплорегулирующего центра гипоталамуса. При этом можно выделить несколько типичных вариантов изменения теплообмена, приводящих к увеличению температуры тела в I стадии (рис.5).

Под действием пирогенов центр терморегуляции может так перестроить свою активность, что это приведет к повышению теплопродукции и одновременно снижению теплоотдачи; при этом варианте будут наблюдаться быстрый подъем температуры, ощущение больным холода в результате сокращения сосудов кожи и

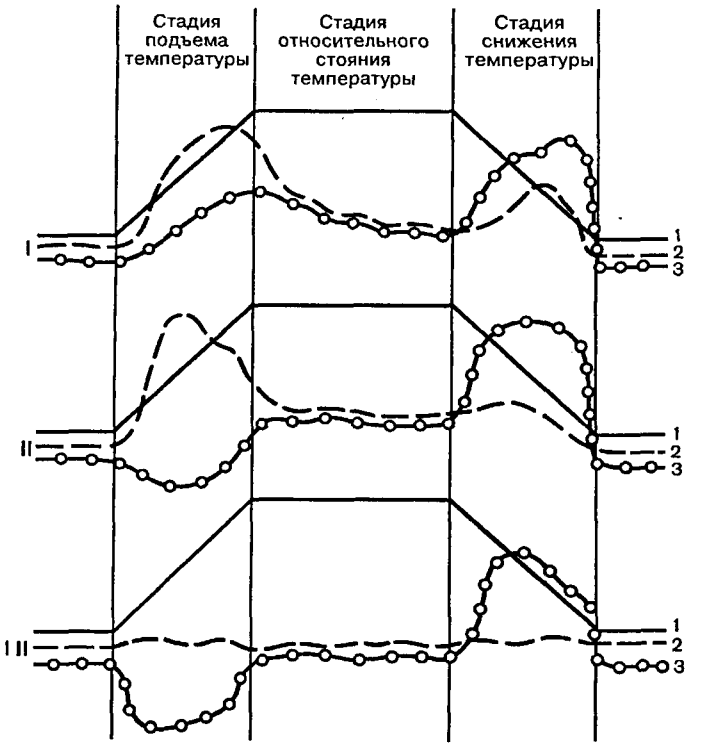


Рис. 5. Варианты изменений теплопродукции и теплоотдачи (I, II, III) в разные стадии лихорадки.
1 — температура тела; 2 — теплопродукция; 3 — теплоотдача.

понижения ее температуры, мышечная дрожь, приводящая к увеличению сократительного термогенеза; одновременно тормозится потоотделение. При другом варианте развития лихорадки повышение температуры тела может происходить в результате одновременного повышения теплопродукции и теплоотдачи при условии превышения степени увеличения продукции тепла над его выделением из организма. Температура тела в этом случае будет повышаться постепенно; периферические сосуды при этом расширяются, увеличивается потоотделение, больной с самого начала развития лихорадки ощущает жар. Возможны и другие варианты повышения температуры тела в первой стадии.

Во II стадии развития лихорадочной реакции теплоотдача в среднем более или менее уравнивается с теплопродукцией. Этот баланс терморегуляторных процессов устанавливается на более высоком уровне, чем в норме, что и обеспечивает удержание повышенной температуры тела.

В III стадии лихорадки «установочная точка» центров терморегуляции возвращается к исходному уровню и восстанавливается нормальный температурный гомеостаз. Процесс теплоотдачи в этом периоде превышает теплопродукцию, уровень которой может не изменяться по сравнению с предыдущим периодом или снижаться (см. рис. 5). Различают два крайних типа развития III стадии лихорадки: литическое, постепенное, и критическое, быстрое снижение температуры тела. При критическом падении температуры обычно наблюдается обильное потоотделение, при этом происходит резкое расширение периферических сосудов, что может привести к падению артериального давления и острой сосудистой недостаточности.

8.3.2. Механизмы действия пирогенов

В настоящее время установлено, что первичные инфекционные и неинфекционные пирогены сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку системы терморегуляции. Предварительно они вступают во взаимодействие с гранулоцитами, моноцитами и лимфоцитами крови, а также с фиксированными тканевыми макрофагами, активируют их, частично подвергаются фагоцитозу и пиноцитозу, индуцируют синтез в них различных биологически активных белковых веществ — «вторичных пирогенов». Одно из этих веществ — низкомолекулярный белок массой около 20 000 — получило (не вполне адекватное) название «лейкоцитарный пироген». Он образуется как в гранулоцитах, так и в клетках системы фагоцитирующих макрофагов — моноцитах крови и лимфы, фиксированных макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов. Лимфоциты, реагируя на антигенные свойства первичных пирогенов, сами вторичного пирогена не образуют, но выделяют лимфокины — факторы, стимулирующие образование моноцитами лейкоцитарного пирогена. В последнее время представления

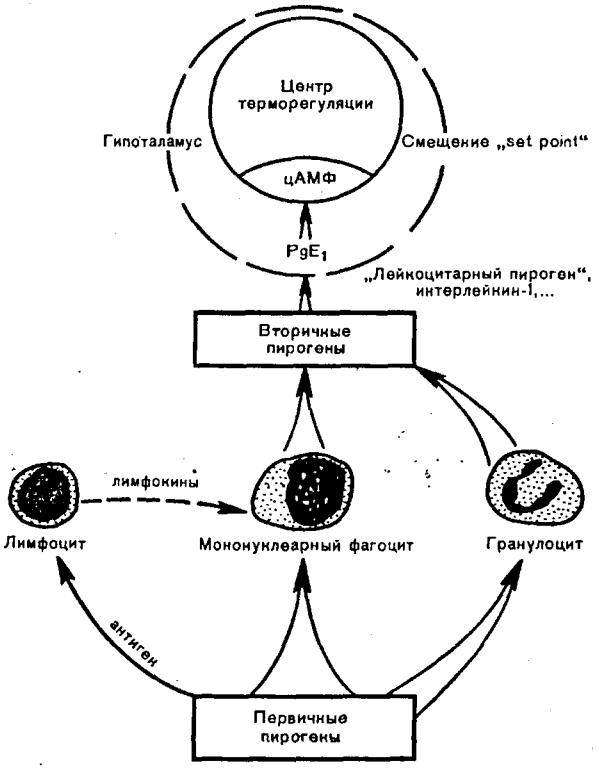


Рис. 6. Механизмы действия пирогенов.
Pg E_1 — простагландин E_1.

о вторичных пирогенах расширяются и уточняются. Установлено, что высокой пирогенной активностью обладают интерлейкин-1, фактор некроза опухолей (ФНО) и, в меньшей степени, интерлейкин-6, интерфероны, катионные белки, колониестимулирующие факторы. Основными источниками ИЛ-1 являются клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров и эндотелиоциты, ФНО-моноциты, тканевые макрофаги и лимфоциты. Кроме пирогенного действия для ИЛ-1 установлена множественность биологических эффектов: участие в иммунном ответе, способность вызывать лейкоцитоз, выработку белков «острой фазы», миалгию, сонливость, заторможенность, снижение аппетита и др.

Предполагается, что дальнейшие звенья механизма действия вторичных пирогенов включают стимуляцию синтеза клетками гипоталамуса простагландинов Е, играющих роль своеобразного «медиатора» лихорадки. Определенное значение в перестройке «установочной точки» (set point) центра терморегуляции придают цАМФ, который при воздействии простагландинов накапливается в термочувствительных нейронах переднего гипоталамуса и изменяет пороги чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов таким образом, что нормальную температуру крови и нормальную афферентацию от периферических терморецепторов центр воспринимает как сигналы охлаждения и включает механизмы теплорегуляции, направленные на повышение температуры организма.

Общая схема механизмов действия пирогенов представлена на рис.6.

Допускается, что перестройка центров терморегуляции может происходить и без участия пирогенов в результате, например, функциональных нарушений ЦНС при психических или невротических расстройствах. Не исключается и рефлекторный механизм изменения функции терморегулирующих центров.

8.4. РАЗНОВИДНОСТИ ЛИХОРАДКИ. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ КРИВЫЕ. ТИПЫ ЛИХОРАДОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Продолжительность лихорадки может исчисляться несколькими часами, днями и даже годами. По уровню повышения температуры во II стадии различают следующие типы лихорадки: **слабую** (субфебрильную) — повышение температуры до 38 °С; **умеренную** (фебрильную) — до 38—39 °С; **высокую** (пиретическую) — до 39—41 °С и **чрезмерную** (гиперпиретическую) — до 41—42 °С.

Известно, что температура тела человека подвержена суточным колебаниям: максимальная температура в 5—7 ч вечера, минимальная — в 4—6 ч утра. Этот температурный ритм в большинстве случаев сохраняется и при лихорадке. Следовательно, ход температурной кривой лихорадящего организма является результирующей суточных колебаний и стадийности развития самой лихорадочной реакции. В зависимости от хода температурной кривой различают следующие основные

типы лихорадки: **постоянная** — суточные колебания температуры не превышают 1 °С; **послабляющая** — суточные колебания температуры 1—2 °С; **перемежающаяся** — в пределах суток происходит временное снижение температуры до нормы; **истощающая**, характеризующаяся большими (3 °С и более) подъемами температуры с быстрым ее снижением, и др. В связи с тем что тип лихорадки в значительной степени определяется этиологическим фактором, установление хода температурных кривых имеет диагностическое значение. Тип лихорадки, кроме того, зависит от особенностей патогенеза данной болезни, иммунологической перестройки, особенностей общей реактивности организма. Температурная кривая при прочих равных условиях может сильно варьировать в зависимости от применяемого лечения.

8.5. ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

Этиологические факторы, вызывающие лихорадку, помимо пирогенных, обладают, как правило, рядом других патогенных свойств. В результате в организме возникает комплекс изменений, состоящих из терморегуляторных реакций (изменения периферического кровообращения, потоотделения, состояния скелетных мышц, интенсивности окислительных процессов), из непосредственных следствий повышенной температуры и из нарушений, обусловленных конкретными патогенными особенностями болезнетворного фактора.

Вычленение из этого комплекса изменений, обусловленных собственно лихорадочной реакцией, до относительно недавнего времени было затруднительным и стало возможным лишь после целенаправленного изучения указанного вопроса, накопления соответствующих данных, а также после получения очищенных и практически нетоксичных пирогенных препаратов. При этом выяснилось, что многие укоренившиеся представления о вредоносном действии лихорадки на организм, полученные главным образом при наблюдении инфекционных больных, преувеличены или неверны.

Белковый обмен часто характеризуется отрицательным азотистым балансом. Однако параллелизма между усилением распада белка и высотой темпера-

туры часто не наблюдается, и значительное усиление катаболизма обычно связано с инфекционной интоксикацией, в том числе с ее отрицательным влиянием на пищеварительную систему.

Для обмена углеводов и жиров характерны усиление гликогенолиза и развитие гипергликемии, уменьшение содержания гликогена в печени, усиленный распад жиров, иногда неполное их окисление и гиперкетонемия.

Эти явления при не слишком высокой и длительной лихорадке носят преходящий характер и обычно могут быть сведены к минимуму рациональной диетой, содержащей достаточное количество легкоусвояемых углеводов.

В других метаболических процессах серьезных изменений при неосложненных лихорадках не отмечается.

Центральная нервная система. При инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, нередко возникают головная боль, спутанность сознания, бред, галлюцинации, возбуждение, апатия. Эти нарушения, однако, патогенетически не связаны с подъемом температуры, а являются результатом интоксикации организма. Очищенные бактериальные пирогены обычно не оказывают отрицательного влияния на ЦНС.

Сердечно-сосудистая система. При лихорадке, как правило, увеличиваются частота и сила сердечных сокращений, что приводит к увеличению ударного и минутного объема. В активизации сердечной деятельности определенную роль играет влияние повышенной температуры на синоатриальный узел сердца, а также повышение тонуса симпатической нервной системы. Длительная непрерывная гипердинамия сердца, особенно при высокой лихорадке и ранее пораженном каким-либо патологическим процессом сердце (например, в результате инфаркта миокарда), может привести к перегрузочной форме его недостаточности. Однако и сердечные осложнения, как правило, бывают связаны с побочными для лихорадки патогенными факторами. Артериальное давление может повышаться в I стадии лихорадки, особенно если температура тела поднимается быстро, с ознобом. При резком «кризисном» падении температуры в III стадии лихорадки может возникнуть коллапс из-за расширения большой массы периферических сосудов и выраженной артериальной гипотензии.

Наблюдаемые при лихорадке изменения функций печени, почек, системы внешнего дыхания, эндокринной системы носят в основном приспособительный характер, направленный на ликвидацию «побочного» нетермогенного влияния патогенных факторов. Лишь при очень высокой и длительной лихорадке могут возникать существенные изменения в указанных органах и системах.

8.6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка появилась и закрепилась в процессе эволюционного разбития высших теплокровных животных и человека как защитно-приспособительная реакция. Вместе с тем, как и любой другой типовой патологический процесс (например, воспаление), лихорадка, обладая защитными потенциями, может при определенных условиях иметь и патогенное значение для организма.

Саморазогревание организма при развитии ряда заболеваний, особенно инфекционной природы, способствует борьбе с патогенным фактором и ликвидации последствий его воздействия.

Повышение температуры тела препятствует размножению большинства патогенных микроорганизмов (например, кокков, спирохет, вирусов). Высокая температура может снижать резистентность некоторых бактерий (например, туберкулезной палочки) к лекарственным препаратам. При лихорадке стимулируются обменные процессы в клетках, повышается их функциональная эффективность. Наблюдается, в частности, повышение барьерной и антитоксической функции печени, усиливается диурез и, следовательно, выделение из организма токсичных веществ Активируется иммунобиологическая защита организма. При повышении температуры возрастает фагоцитарная активность лейкоцитов и фиксированных макрофагов, увеличивается выработка антител, интерферона — неспецифического внутриклеточного фактора противовирусной защиты; активируются ферменты, участвующие в подавлении репродукции вирусов.

Следует учитывать, что комплекс защитно-приспособительных реакций, активируемых лихорадкой, может быть замаскирован интоксикацией, повреждением жизненно важных органов.

С другой стороны, учитывая данные последних лет о широком спектре эффектов «интерлейкина-1», по-видимому, неотделимых от его непосредственно пирогенного действия, становится трудным разграничить (в биологическом значении) следствия самой гипертермии и другие компоненты лихорадки как типового патологического процесса, имеющего в целом потенциально адаптивное значение.

Реальное отрицательное значение лихорадки может быть связано с дополнительной нагрузкой на ряд органов и систем, особенно на сердечно-сосудистую систему. В некоторых случаях обнаруживается индивидуальная повышенная чувствительность организма к высокой температуре. Гиперпиретическая лихорадка сама по себе может привести к серьезным функциональным нарушениям. Критическое падение температуры в III стадии лихорадочной реакции может привести к развитию коллапса.

Таким образом, самой лихорадке не присущ вредоносный эффект; лихорадочная реакция облегчает течение многих заболеваний. Однако недооценивать некоторые отрицательные явления, могущие возникать при развитии лихорадки, также недопустимо.

8.7. КОРРЕКЦИЯ ЛИХОРАДКИ

8.7.1. Принципы жаропонижающей терапии

Жаропонижающая терапия, в основном фармакотерапия, направлена на снижение температуры тела при лихорадке, сопровождающейся отрицательным воздействием высокой температуры на жизнедеятельность организма. Понижение температуры может быть достигнуто с помощью лекарственных веществ, воздействующих на гипоталамические центры терморегуляции, а также на процессы теплопродукции и теплоотдачи. В качестве жаропонижающих средств широко используются ненаркотические анальгетики. К ним относятся, в частности, ацетилсалициловая кислота (аспирин), амидопирин и некоторые другие препараты. Эти жаропонижающие средства могут, воздействуя на терморегулирующие центры, увеличивать процессы теплоотдачи вследствие возникающего на фоне их действия расширения сосудов кожи и повышения потоотделения. Одним из механизмов жаропо-

нижающего действия ненаркотических анальгетиков является ингибирование ими синтеза простагландинов группы Е, которые выполняют функцию «медиаторов» лихорадочной реакции. Снижение температуры тела может быть достигнуто путем уменьшения процессов теплопродукции. Такой эффект дают алкалоиды ряда растений (например, хины), оказывающие угнетающее действие на окислительные процессы в тканях.

Принципиально возможным представляется понижение температуры тела путем ингибирования выработки вторичных пирогенов. В частности, нельзя исключить жаропонижающий эффект некоторых медикаментозных препаратов (например, сульфаниламидов) в результате их побочного действия, заключающегося в развитии лейкопении. Вопрос этот, однако, требует специального исследования.

8.7.2. Понятие о пиротерапии

Метод лечения с помощью искусственного повышения температуры тела известен относительно давно. В настоящее время он обычно применяется в комплексе с другими методами лечения. Одним из способов повышения температуры тела является индукция искусственной лихорадки пирогенными веществами. С этой целью обычно применяют высокоочищенные биогенные препараты, например пирогенал, представляющий собой липополисахаридный комплекс, выделенный из клеточных оболочек грамотрицательных бактерий. Вызывая лихорадку, эти препараты стимулируют общую и специфическую резистентность организма. Пиротерапия применяется в целях ускорения репаративных процессов после травм, ожогов, для рассасывания патологических рубцов, спаек, при некоторых заболеваниях нервной системы. Как неспецифическое средство пиротерапия эффективна при лечении некоторых венерических болезней, например гонореи, поздних стадий сифилиса. В комплексе с другими лечебными мероприятиями пиротерапия иногда применяется при лечении злокачественной гипертензии, полиартрита. В последнее время исследуются возможности применения пиротерапии при онкологических заболеваниях, так как установлено, что высокая температура в некоторых случаях повышает чувствительность опухолей к химиотерапии и лучевому воздействию

9. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Чл.-корр. Российской АЕН С.В.Грачев
Доцент Т.Г.Синельникова

9.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Инфекционный процесс — типовой патологический процесс, который лежит в основе развития инфекционных болезней (ИБ).

Пик изучения и борьбы с ИБ приходится на конец XIX — первую половину XX века. Открытие в этот период антибиотиков и других высокоэффективных противомикробных средств, применение вакцин для профилактики этих болезней вселило надежду, что с их помощью с инфекциями будет покончено навсегда. Такая надежда была оправдана. Давно прекратились эпидемии чумы, от которых в средние века вымерла треть населения Европы; люди забыли о натуральной оспе, которой в XVII—XVIII веках ежегодно заболевало около 10 млн человек; вакцина против полиомиелита возымела свое чудотворное действие, снизилась заболеваемость многими детскими инфекциями.

Однако и в наши дни ИБ по распространенности в мире занимают 3-е место после болезней сердечно-сосудистой системы и опухолей. Более того, появились новые ИБ: кандидамикоз возник тогда, когда благодаря антибиотикам медики добились исчезновения микробной конкуренции; каждый год врачи ждут появления неизвестного ранее штамма вируса гриппа. Появились новые ИБ вирусной этиологии, наиболее тяжелым из которых является СПИД. В последние годы участились случаи заболеваний дифтерией, туберкулезом; люди стали повторно болеть теми ИБ, к которым, считалось, вырабатывается пожизненный иммунитет (корь, ветряная оспа и т.п.).

Чем объяснить сохраняющуюся высокую устойчивость инфекционной патологии? В первую очередь изменчивостью и быстрой приспособляемостью возбудителей ИБ как к действию химиотерапии, так и к изменению условий передачи патогенного агента. Кроме того, хотя одни виды микроорганизмов и исчезают, экологические ниши пустовать не могут. Они заполняются новыми видами живых существ. Особенности ИБ на современном этапе связаны также с изменением некоторых

видов реактивности человека, в первую очередь иммунологической реактивности. Нагрузки на иммунную систему человека возросли. Это связано с воздействием вредных факторов окружающей среды, особенностями питания, частым бесконтрольным применением лекарственных препаратов, активной иммунизацией (вакцинацией детей и взрослых).

Особенности ИБ в современном мире ставят перед учеными и врачами новые проблемы, решение которых связано с изучением патогенеза и разработкой патогенетических подходов к лечению ИБ.

9.2. ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Инфекционный процесс представляет собой закономерно возникающую в организме совокупность реакций (биохимических, иммунологических и структурно-функциональных) на повреждающее действие инфекционных факторов, т.е. патогенных микроорганизмов. Инфекционный процесс сложился исторически в ходе эволюции и является по существу формой взаимодействия микро- и макроорганизмов. Развитие и течение инфекционного процесса, вызываемого разными патогенными микроорганизмами, характеризуются в целом однотипностью, но вместе с тем существуют определенные отличительные особенности этого процесса, определяемые прежде всего характером инфекционного фактора, а также реактивностью макроорганизма и влиянием на него условий окружающей среды.

К числу возбудителей ИБ относятся многочисленные микроорганизмы растительного и животного происхождения: 1) бактерии, 2) спирохеты, 3) низшие грибы, 4) простейшие, 5) вирусы, 6) риккетсии.

За проникновением возбудителя в организм хозяина не следует обязательное и, в особенности, немедленное развитие инфекционного заболевания. Инфекционные агенты тем не менее являются первичной и обязательной причиной развития ИБ. Они по существу определяют специфичность болезни: холерный вибрион вызывает холеру, бледная трепонема — сифилис, вирус иммунодефицита человека — СПИД. Все возбудители инфекционных болезней произошли от свободно живущих микроорганизмов — сапрофитов, приобретших в ходе

эволюции способность к паразитизму — существованию за счет питательных веществ организма хозяина. В зависимости от степени паразитизма различают облигатно- и условно-патогенные микроорганизмы.

Поступление в организм облигатно-патогенных возбудителей, как правило, приводит к развитию болезни; другие же способны вызывать ее при наличии дополнительных условий (большая инфицирующая доза, низкая сопротивляемость и т.д.).

Важнейшим отличительным свойством микроорганизмов является **патогенность** — способность вызывать заболевание.

К **факторам, обеспечивающим патогенность** микроорганизма, относят:

1. Факторы распространения, обеспечивающие или облегчающие проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма и распространение в ней: а) ферменты — гиалуронидаза, способностью к выделению которой обладают многие микроорганизмы, и музиназа; б) жгутики холерного вибриона; в) ундулирующая мембрана спирохет и некоторых простейших.

2. Вещества, защищающие возбудителя от действия факторов организма «хозяина»: а) капсулярные компоненты, механически защищающие возбудителя от фагоцитоза (они есть у возбудителей сибирской язвы, гонореи, туберкулеза); б) факторы, угнетающие фагоцитоз в различных его стадиях. Например, фермент каталаза, который содержит Staphylococcus aureus, разрушает H_2O_2 и тем самым угнетает процесс переваривания возбудителя в фагоците.

3. Токсины — вещества, способные оказывать прямое повреждающее действие на ткани организма хозяина: экзотоксины активно выделяются микроорганизмом, характеризуются высокой специфичностью действия (холерный токсин стимулирует гиперсекрецию в кишечнике, столбнячный — вызывает поражение двигательных отделов нервной системы); эндотоксины высвобождаются при разрушении микроорганизмов и характеризуются малой специфичностью. Эндотоксины различных энтеробактерий (сальмонелл, шигелл, эшерихий), гонококка и риккетсий имеют сходное действие, вызывая лихорадку, нарушения обмена веществ, изменения сосудистого тонуса.

Патогенность — видовой признак, присущий всем представителям одного и того же вида возбудителя. Мерой патогенности является **вирулентность**, которая может существенно колебаться среди различных штаммов одного и того же вида.

Определенное влияние на характер течения ИБ имеет инфицирующая доза — количество жизнеспособных возбудителей, поступающих в организм при заражении. От нее может зависеть тяжесть инфекционного заболевания, а в случае поступления условно-патогенной микрофлоры — возможность его развития.

9.3. ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

В процессе эволюции патогенные агенты выработали способность проникать в организм хозяина через определенные ткани. Место их проникновения получило название входных ворот инфекции. Входными воротами для одних микроорганизмов являются кожные покровы (малярия, сыпной тиф, кожный лейшманиоз), для других — слизистые оболочки дыхательных путей (грипп, корь, скарлатина), пищеварительного тракта (дизентерия, брюшной тиф) или половых органов (гонорея, сифилис). Инфицирование может возникать при непосредственном поступлении возбудителя в кровь или лимфу (укус членистоногих и животных, инъекции и хирургические вмешательства).

Форма возникающего инфекционного заболевания может определяться входными воротами. Если входными воротами была область миндалин, то стрептококк вызывает ангину, область кожи — рожу или пиодермию, область матки — послеродовой эндометрит.

Проникновение микроорганизмов происходит, как правило, межклеточным путем, благодаря бактериальной гиалуронидазе или дефектам эпителия; нередко — через лимфатические пути. Возможен также рецепторный механизм контакта бактерий с поверхностью клеток кожи или слизистых оболочек.

Вирусы имеют тропность к определенной ткани, однако обязательным условием проникновения их внутрь клетки является наличие в этой ткани специфических рецепторов.

Схема 6

Начавшись, ИБ может проявиться лишь местной воспалительной реакцией или ограничиться реакциями факторов неспецифической резистентности организма или иммунной системы, что приводит к нейтрализации и элиминации возбудителя. Если местные защитные механизмы оказываются недостаточными для локализации инфекции, то происходит ее распространение (лимфогенное и гематогенное) и развиваются соответствующие реакции со стороны физиологических систем организма хозяина (схема 6).

Внедрение микроорганизмов, особенно массированное, является стрессом для организма. Стресс-реакция реализуется через активацию ЦНС, симпатоадреналовой и эндокринной систем, а также, что специфично для ИБ, включаются механизмы неспецифической резистентности и специфических, иммунных гуморальных и клеточных факторов защиты. В дальнейшем в результа-

те интоксикации активация ЦНС сменяется ее угнетением, а при ряде инфекций, например ботулизме, нарушением нервно-трофических функций. Изменение функционального состояния ЦНС приводит к перестройке деятельности различных органов и систем организма, направленной на борьбу с инфекцией. Перестройка может заключаться как в усилении функции того или иного органа и системы, так и в ограничении их функциональной активности. Возникают также специфичные для каждой инфекции структурно-функциональные изменения, отражающие особенности действия возбудителя и продуктов его жизнедеятельности

Активность иммунной системы направлена в первую очередь на формирование иммунитета. Однако в ходе инфекционного процесса могут возникать аллергические и аутоиммунные реакции — состояние иммунного дефицита.

Аллергические реакции, возникающие при инфекционном процессе, относятся преимущественно к третьему типу (по Джиллу и Кумбсу), т.е. к иммунокомплексным реакциям. Они возникают при внезапном высвобождении больших количеств антигена в результате гибели микроорганизмов в уже сенсибилизированном организме хозяина. Так, вызванный иммунными комплексами гломерулонефрит часто осложняет стрептококковую инфекцию. Реакции иммунных комплексов проявляются прежде всего при хронических инфекционных заболеваниях, бактериальной, вирусной и грибковой природы, при глистных инвазиях. Симптоматика их разнообразна и связана с локализацией иммунных комплексов (васкулиты, артриты, нефриты, невриты, иридоциклиты, энцефалиты).

Атопические реакции могут возникать при некоторых грибковых поражениях. Разрывы эхинококковых цист приводят к анафилактическому шоку с летальным исходом.

Аутоиммунные реакции часто сопровождают инфекционные заболевания. Это может быть связано 1) с модификацией собственных антигенов организма, 2) перекрестными реакциями между антигенами хозяина и микроба; 3) интеграцией вирусной ДНК в геном хозяина.

Иммунодефициты, возникающие при инфекционном процессе, как правило, преходящи. Исклю-

чение составляют заболевания, при которых вирус поражает сами клетки иммунной системы (например, СПИД). При хронических инфекциях возможно функциональное истощение местного иммунитета (кишечные инфекции) или иммунной системы организма (малярия).

При развитии инфекционного процесса может происходить перераспределение кровообращения наряду с изменениями микроциркуляции, возникающими, как правило, в связи с повреждающим действием токсинов на сосуды микроциркуляторного русла; возможно усиление функции дыхательной системы, сменяющееся ее угнетением при подавлении токсинами активности дыхательного центра или инфекционном поражении органов системы дыхания. В ходе ИП повышается деятельность органов выделительной системы и усиливается антитоксическая функция печени. Наряду с этим поражение печени при вирусном гепатите приводит к развитию печеночной недостаточности, а кишечные инфекции сопровождаются дисфункцией пищеварительной системы.

Инфекционный процесс представляет собой типовую патологическую реакцию, непременными компонентами которой являются лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения обмена веществ (водно-электролитного, углеводного, белкового и жирового), энергодефицитное состояние.

Лихорадка. Наиболее частый и почти неотъемлемый компонент инфекционного процесса. Возбудители инфекций, являясь первичными пирогенами, стимулируют высвобождение эндогенных пирогенов из мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, «запуская» механизм лихорадочной реакции.

Воспаление. Вызвано появлением или активацией инфекционного флогогенного агента. Очаг местного воспаления, с одной стороны, играет защитную роль, ограничивая распространение инфекции. С другой стороны, выброс медиаторов воспаления усугубляет нарушения со стороны обмена веществ, гемодинамики, трофики тканей.

Гипоксия. Непременный компонент инфекционного процесса, тип развивающейся гипоксии зависит от особенностей инфекционного заболевания: 1) респиратор-

ный тип гипоксии может возникать как результат угнетающего действия ряда токсинов на дыхательный центр 2) циркуляторная гипоксия, как правило, является следствием нарушения микроциркуляции; 3) гемический тип гипоксии развивается за счет уменьшения числа эритроцитов (например, при малярии) ; 4) тканевый — вследствие разобщающего действия эндотоксинов (например, сальмонелл, шигелл) на процессы окисления и фосфорилирования.

Нарушение обмена веществ. На начальных стадиях инфекционного процесса преобладают реакции катаболического характера: протеолиз, липолиз, распад гликогена и как следствие гипергликемия Превалирование катаболических реакций сменяется состоянием относительного баланса, а в дальнейшем — стимуляцией анаболических процессов. В зависимости от нозологической формы преобладают нарушения со стороны одного или нескольких видов обмена. Так, при кишечных инфекциях преимущественно возникают расстройства водно-электролитного обмена и КОС.

9.4. СТАДИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Цикличность течения инфекционного процесса — одна из патогномоничных его особенностей.

Промежуток времени от внедрения инфекционного агента в организм до появления первых клинических признаков болезни называется **инкубационным периодом.** В этот период микроорганизмы размножаются и распространяются в макроорганизме, при этом, как правило, происходит их избирательное накопление в определенных органах и тканях, которые в конечном итоге более всего и повреждаются. Наряду с этим происходит мобилизация защитных сил организма.

Продромальный период — это этап инфекционного процесса от появления первых клинических проявлений болезни до полного развития ее симптомов. Патофизиологическая основа этого периода — снижение эффективности адаптивных реакций организма и, как правило, нарастание степени патогенности возбудителя (размножение, выработка и высвобождение эндо- и экзотоксинов) Клинические проявления не имеют черт специфичности недомогание, дискомфорт, головная боль, лихорадка,

мышечные и суставные боли. Продромальный период наблюдается не при всех ИБ и обычно длится от нескольких часов до 2—3 сут.

Период основных проявлений характеризуется появлением типичных для данной болезни признаков и является ее клинической манифестацией. Этот период является отражением специфических патогенных свойств возбудителя и ответных реакций организма, проявляющихся на фоне недостаточности его адаптивных механизмов. Продолжительность его колеблется в широких пределах в зависимости от нозологической формы. Для многих ИБ (корь, скарлатина, тифы) характерна относительно постоянная длительность этого периода.

В период выздоровления (при благоприятном течении болезни) происходит постепенное исчезновение ее основных признаков. Полному выздоровлению соответствуют удаление из организма возбудителя и ликвидация структурно-функциональных нарушений, вызванных им. При неполном выздоровлении сохраняются остаточные явления заболевания.

Чаще всего ИБ заканчивается формированием иммунитета, обеспечивающего невосприимчивость организма к данной инфекции при повторном инфицировании. Напряженность и длительность приобретенного иммунитета существенно различаются при разных болезнях: от выраженного и стойкого, практически исключающего возможность повторного заболевания в течение всей жизни (натуральная оспа, корь), до слабого и кратковременного, допускающего повторное возникновение болезни спустя короткое время (дизентерия). Помимо благоприятного исхода в течение инфекционной болезни могут наблюдаться обострения, рецидивы и хронизация заболевания.

О б о с т р е н и я и р е ц и д и в ы, т.е. возврат болезни в форме нового цикла, возникают в результате необычного характера воздействия основного возбудителя или какого-либо атипичного изменения реактивных свойств организма в ходе ИП. Переход в х р о н и ч е с к у ю ф о р м у происходит, когда патогенные микробы сохраняются в определенной ткани или органе. Б а ц и л л о н о с и т е л ь с т в о представляет собой определенный вид адаптации и взаимодействия между микро- и макроорганизмом. Оно может быть и у практически здоровых людей.

9.5. МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ИНФЕКЦИЙ

Если оставить в стороне воззрения на болезнь как на божью кару, то еще в средние века лекари отмечали, что все заразившиеся заболевают обычно в период эпидемии. Известно, что один заразившийся человек совсем не заболевает или отвечает только иммунной реакцией, другой остается клинически здоровым носителем возбудителя инфекции, третий переносит болезнь в легкой или стертой форме, четвертый — в типичной, в том числе тяжелой, пятый от нее умирает.

При попадании в организм возбудителя включается сложная цепь защитно-приспособительных реакций, направленных на его удаление и ликвидацию структурно-функциональных нарушений, возникших в ходе болезни. Последняя возникает только тогда, когда механизмы адаптации оказываются несостоятельными.

Механизмы, препятствующие проникновению в макроорганизм возбудителей и их размножению, могут быть разделены на неспецифические (играющие роль при контакте с любым или многими возбудителями) и специфические (направленные против одного определенного вида возбудителя). Между механизмами резистентности и иммунитета существует своеобразный синергизм, который усиливает защиту (схема 7).

Неспецифические механизмы. Выступают в качестве первого барьера на пути внедрения возбудителей инфекционных болезней. К ним следует отнести следующие (схема 8):

1. Барьерные функции кожи и слизистых оболочек играют важнейшую роль. Значительная часть возбудителей (например, контактных ин-

Схема 7

Механизмы защиты организма от инфекций

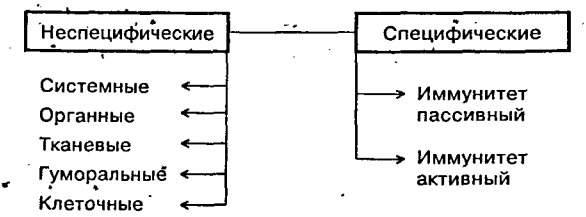


Схема 8

Неспецифические механизмы защиты организма от инфекций

фекций) способна проникнуть в организм человека через кожу и слизистые оболочки только при условии их повреждения; кожа имеет защитный роговой слой, в котором при десквамации удаляется значительное количество бактерий. Барьерную функцию выполняют мерцательный эпителий бронхов, щеточная кайма слизистой оболочки кишечника. Определенная защитная роль принадлежит гистогематическим и гематоэнцефалическим барьерам, мембранам клеток. Такую же функцию выполняет нормальная микрофлора кожи и слизистых оболочек. Дисбактериоз способствует проникновению в организм микроорганизмов и облегчает развитие болезни.

2. Секреторные процессы обусловливают бактерицидные свойства кожи и слизистых оболочек благодаря, во-первых, наличию на их поверхности секрета, содержащего лизоцим, иммуноглобулины (секреторные IgA, IgG, IgM), гликопротеины и т.п. Важнейшее значение имеет секреторный IgA, который блокирует связывающие участки на поверхности бактерий, т.е.

создает препятствие для прикрепления бактерий к специфическим рецепторам на поверхности мембран эпителиальных клеток.

Во-вторых, присутствие жирных кислот на поверхности кожи создает низкий pH (неблагоприятная среда для развития бактерий); потовыми железами вырабатывается молочная кислота, препятствующая образованию колоний микроорганизмов. Низкий pH желудочного сока оказывает бактерицидное действие, и в результате желудок является единственной частью пищеварительного тракта, который почти полностью свободен от живых бактерий.

3. Лимфоузлы, а также скопления лимфоидной ткани в других органах — мощный барьер для большинства микроорганизмов.

4. Гуморальные механизмы неспецифической резистентности формируют такие факторы, как лизоцим, β-лизины, факторы комплемента, лактоферрин, трансферрин, система интерферона. Лизоцим разрушает гликопептиды клеточной стенки грамположительных бактерий, что приводит к их осмотическому лизису. Лактоферрин и трансферрин изменяют метаболизм железа у микроорганизмов, β-лизины разрушают большинство грамположительных бактерий. Факторы системы комплемента оказывают опсонизирующее действие, способствуя фагоцитозу. Интерфероны проявляют неспецифическую противовирусную активность.

5. Клеточная резистентность проявляется благодаря фагоцитозу, функцию которого выполняют гранулоциты и макрофаги.

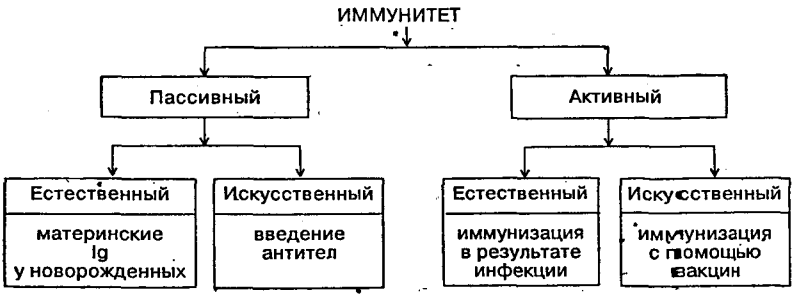
6. Рефлекторные реакции: кашель, рвота и т.п. механически удаляют возбудителей инфекций из организма.

7. Реакции физиологических систем: а) изменение нейроэндокринной регуляции; б) перераспределение кровообращения; в) усиление функции выделительных органов; г) усиление антитоксической функции печени.

Специфические механизмы (схема 9). У микроорганизмов, как правило, имеется множество разнообразных антигенных детерминант, которые после внедрения распознаются как чужеродные и индуцируют поликлональный иммунный ответ. Входные ворота инфекции и особенности возбудителя определяют, какой будет преиму-

Схема 9

Специфические механизмы защиты организма от инфекций



щественная форма иммунного ответа — клеточной или гуморальной. Попадание микроорганизмов, размножающихся внеклеточно, как правило, вызывает гуморальный иммунный ответ. Инфицирование микроорганизмами, размножающимися внутриклеточно, контролируется реакциями клеточного иммунитета. Экзотоксины нейтрализуются антитоксинами. В патогенезе ряда инфекций экзотоксины имеют решающее значение (столбняк, дифтерия, газовая гангрена). Если в крови присутствуют токсиноспецифические антитела (антитоксины), они нейтрализуют токсины, предотвращая их патогенное действие Образование антитоксинов при первичной инфекции чаще всего происходит слишком поздно, и они не в состоянии защитить макроорганизм.

При попадании в организм вирусов, распространяющихся гематогенно, включаются механизмы гуморального иммунитета (полиомиелит, корь, эпидемический паротит). Вирусы, размножающиеся в месте внедрения (грипп), при первичном инфицировании включают в первую очередь механизмы местного иммунитета (IgA).

Из-за внутриклеточного размножения вирусов особое значение в противовирусной защите имеет клеточный иммунитет. При грибковых заболеваниях формируется также преимущественно клеточный иммунитет. Для возбудителей протозойных инфекций характерно исключительное разнообразие клеточного антигенного состава, при этом развиваются как клеточная, так и гуморальная иммунные реакции. Глистные инвазии проявляются

прежде всего стимуляцией синтеза IgE На месте внедрения паразита часто находят инфильтрат, состоящий из эозинофилов, базофилов, тучных клеток

За формирование долгосрочного иммунитета ответственны образующиеся в результате контакта с антигенами возбудителя клоны долгоживущих лимфоцитов (клетки иммунологической памяти) Но почему в одних случаях формируется пожизненный иммунитет, а в других на короткий срок?

Одна из возможных причин состоит в том, что существуют вирусы, которые, несмотря на иммунный ответ, пожизненно персистируют в организме хозяина – человека или животного (внедряясь в геном). Вполне возможно, что хорошо известный пожизненный иммунитет в отношении ряда вирусных инфекций основан на их персистенции в организме. При этом постоянное поступление в кровоток очень малых количеств высвобождающегося из клеток вирусного антигена вызывает формирование инфекционных иммунных комплексов

Однако механизмы противовирусного иммунитета могут утратить свою эффективность в результате маскировки вирусных антигенов антителами, а также вирусные антигены могут заблокировать рецепторы лимфоцитов, уменьшив тем самым их цитотоксичность.

При вирусных заболеваниях с коротким инкубационным периодом (грипп) иммунный ответ развивается слишком поздно, чтобы препятствовать распространению инфекции

9.6. ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Для возникновения ИБ, особенно при эпидемических вспышках, громадное значение имеет состояние окружающей среды. Существуют естественные очаги инфекций и переносчики, без которых невозможно заражение человека. Условия среды (температурные, метеоусловия) могут непосредственно или косвенно влиять на возбудителя Факторы среды (антимикробные препараты, антитела, антибиотики) способствуют превращению микроорганизмов в L-формы. Особо важную роль играет ассоциация между бактериями, бактериями и вирусами. Тогда заболевание протекает тяжелее (например, вирус гриппа и стафилококковая инфекция).

Большое влияние на устойчивость организма к инфекции оказывают питание, условия быта, эндокринные и метаболические факторы, возраст и генетическая предрасположенность. Эти факторы особенно существенны для больных в слаборазвитых странах, для послеоперационных больных и для лиц пожилого возраста.

9.7. ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Эффективность лечения инфекционного больного определяется правильной оценкой его состояния в каждый конкретный период болезни, а также комплексным воздействием на инфекционный процесс. Комплекс фармакологического вмешательства в инфекционный процесс включает:

1) воздействие на возбудителя инфекции и нейтрализацию продуктов его жизнедеятельности и распада;

2) изменение реактивности организма в отношении инфекционного агента (коррекция иммунного ответа, предупреждение аллергических осложнений, стимуляция неспецифических механизмов резистентности);

3) восстановление гомеостатических параметров жизнедеятельности организма, нарушенных в ходе инфекционного процесса.

Основу лечения большинства инфекционных болезней составляет воздействие на возбудителя — этиотропная терапия. С этой целью чаще всего используют химиотерапевтические средства, характеризующиеся избирательностью действия в отношении определенных видов возбудителей и обладающие низкой токсичностью для человека. К химиотерапевтическим средствам относятся антибиотики, сульфаниламидные препараты, синтетические антибактериальные средства разного химического строения, противосифилитические и противотуберкулезные препараты и др.

Для правильного выбора лекарственного средства необходимо установить этиологию болезни, определить характер возбудителя. Если возбудитель неизвестен, обычно используют химиопрепараты широкого спектра действия или комбинацию двух препаратов, в спектр действия которых может войти вероятный возбуди-

тель,— это так называемая полиэтиотропная терапия. Химиотерапевтические средства воздействуют на микроорганизмы, подавляя их размножение (бактериостатический эффект). Основными механизмами антимикробного действия этих препаратов являются нарушение синтеза компонентов клеточных оболочек бактерий, повышение их проницаемости, нарушение синтеза РНК и белка.

В начальном периоде инфекционного процесса микроорганизмы находятся в состоянии интенсивного роста и размножения, и поэтому они наиболее чувствительны к воздействию химиотерапевтических средств. Понятна поэтому наибольшая эффективность раннего лечения инфекционных болезней.

В процессе лечения антибактериальными препаратами к ним может развиться устойчивость микроорганизмов. Вероятность возникновения этого явления уменьшается, если доза и длительность введения препарата оптимальны, если используется их рациональное комбинирование.

При поражении микроорганизмами кожных покровов и слизистых оболочек, при лечении инфицированных ран используют антисептики и дезинфицирующие растворы (например, фурацилин, фенол, хлорамин, раствор перекиси водорода, калия перманганат и др.). Эффективность применения этих средств определяется широким спектром действия в отношении микроорганизмов, высокой активностью и малым латентным периодом. Механизмы действия разных антисептиков и дезинфицирующих веществ различны и связаны с денатурацией белка, нарушением синтеза компонентов клеточных оболочек, снижением активности важных для жизнедеятельности микроорганизмов ферментов.

К числу средств, воздействующих на возбудителей инфекционных болезней, относятся также антимикробные сыворотки и гамма-глобулины. Для нейтрализации экзотоксинов (например, столбнячного, дифтерийного) применяют специфические антитоксические сыворотки. Ввиду того что сыворотки способны нейтрализовать лишь свободно циркулирующие токсины, их целесообразно применять в начале инфекционного процесса. Специфические гамма-глобулины применяют при лечении вирусных инфекций (грипп, корь и др.). В качестве

противовирусных препаратов часто используют интерферон и ряд интерфероногенов (например, противогриппозную вакцину), стимулирующих выработку интерферона. Основное свойство интерферона заключается в подавлении размножения и «сборки» отдельных структур вирусов.

Повышение сопротивляемости организма может быть достигнуто при применении иммунотерапии, вакцинотерапии, гормонотерапии, а также при использовании биологических стимуляторов.

Иммунотерапия направлена на восстановление иммунологического гомеостаза организма, регулирование или временное замещение отдельных звеньев иммунитета. При этом используются те виды препаратов, которые воздействуют на патогенетические механизмы данной инфекции. Т-лимфоциты, например, играют решающую роль в развитии и исходе ряда вирусных и некоторых бактериальных инфекций, отличающихся преимущественно внутриклеточным характером размножения возбудителя (туберкулез, бруцеллез, туляремия). В этих случаях целесообразно применение препаратов, повышающих активность Т-лимфоцитов. При бактериальных и вирусных инфекционных процессах, в патогенезе которых существенную роль играют В-лимфоциты, рекомендуется применять препараты, стимулирующие или замещающие функцию В-лимфоцитов (например, иммуноглобулины). При инфекционных процессах, сопровождающихся угнетением иммунитета, проводят стимулирующую или заместительную иммунотерапию. Иногда при инфекционных болезнях возникает опасная для организма гиперергическая реакция. В таких случаях применяются иммунодепрессанты (например, кортикостероиды).

Вакцинотерапия основана на введении в организм вакцин из убитых или живых ослабленных культур, а также отдельных компонентов (антигенов) возбудителей инфекционных болезней с целью активной стимуляции специфического иммунитета, повышения защитных сил организма к возбудителю или продуктам его распада. Вакцинотерапия нередко комбинируется с гормонотерапией, особенно при вялотекущих хронических инфекционных процессах. Гормонотерапия (например, глюкокортикоиды) может применяться для снижения реакции

на вакцинацию, а также для предупреждения или уменьшения аллергических реакций в ходе инфекционного процесса. Некоторые гормоны (например, дезоксикортикостерона ацетат) способны стимулировать систему макрофагов и нормализовать белковый обмен в организме. Стимуляция неспецифических механизмов резистентности при инфекционных процессах может быть достигнута при применении различных биостимуляторов, получаемых, например, из растений или лиманных грязей. С этой же целью иногда применяют протеинотерапию — лечение белковыми веществами, вводимыми, как правило, парентерально.

Комплекс мероприятий, направленных на восстановление нарушенных в ходе инфекционного процесса гомеостатических параметров жизнедеятельности организма, может включать коррекцию сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, нарушенной функции почек и пищеварительной системы, расстройств кислотно-основного состояния, чрезмерно выраженной лихорадочной реакции и др. Эти нарушения не являются специфическими для инфекционного процесса, и поэтому принципы их коррекции будут рассмотрены в соответствующих главах.

10. НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Профессор В.А.Войнов

Одним из важнейших условий сохранения гомеостаза организма является поддержание в его жидких средах **кислотно-основного состояния** (син.: баланс, равновесие, КОС, КОР), т.е. **соотношения между активными массами водородных и гидроксильных ионов** в относительно узких пределах колебаний. Это соотношение (называемое иногда «активная реакция») наиболее лабильно во внутриклеточной среде. Реакция внеклеточной жидкости (плазмы крови, тканевой жидкости, лимфы) намного стабильнее.

От соотношения H^+ и OH^- во внутренней среде организма в значительной мере зависят активность ферментов и, следовательно, интенсивность и направленность метаболических процессов, подвижность и чувствитель-

ность рецепторов, проницаемость мембран, физико-химические свойства коллоидов клеток и межклеточных структур: степень их дисперсности, гидрофильность, способность к адсорбции, свойство гемоглобина (Hb) присоединять и отдавать O_2 и т.д.

Изменения активной реакции среды неизбежно ведут к нарушению физиологических процессов, а при сдвигах за известные пределы — к гибели организма. В связи с этим величина pH, характеризующая состояние КОС, является одной из самых жестких констант: pH артериальной крови у здорового человека колеблется в пределах 7,35—7,45

Сдвиг pH крови на 0,1 вызывает выраженные нарушения функции дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма; снижение pH на 0,3 может привести к развитию ацидотической комы, а сдвиг на 0,4 и более зачастую несовместим с жизнью.

Хотя указанный предел колебаний pH в норме является лишь относительно малым (например, концентрация Na^+, K^+ и других ионов колеблется значительно меньше), даже такая устойчивость pH является удивительной. В самом деле, в кровь постоянно поступает большое количество кислот и оснований, образующихся из продуктов питания и в результате метаболических процессов. Подсчитано, что в норме за сутки в организме «нарабатывается» такое количество кислых соединений, которое примерно в 20 раз превышает уровень оснований, содержащихся в нем. И тем не менее реакция крови остается слабощелочной.

10.1. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КОС

10.1.1. Действие буферных систем

Постоянство КОС обеспечивается довольно мощными гомеостатическими механизмами, представленными, с одной стороны, относительно автономными физико-химическими процессами и реакциями, протекающими в жидких средах и клетках организма, а с другой — эволюционно выработанными физиологическими процессами в легких, почках, печени, желудочно-кишечном тракте и других органах, интегрированными деятельностью нервной системы.

Первая из указанных групп механизмов включает в себя прежде всего буферные системы: бикарбонатную, фосфатную и белковую.

В плазме крови особое место занимает **бикарбонатный буфер**, который представляет собой типичную буферную систему, образованную слабой кислотой (H_2CO_3) и щелочной солью этой кислоты $NaHCO_3^-$, получающейся при ее реагировании с сильными основаниями. Концентрация водородных ионов (а следовательно, и pH) определяется в данном буфере следующим уравнением:

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]} = \frac{1}{20},$$

где **K** — константа диссоциации угольной кислоты.

Подобно другим буферам, данная система препятствует изменениям pH при внесении в нее сильных кислот или оснований вследствие их превращения в соответствующие слабые кислоты или основания. Буферная емкость бикарбонатного буфера составляет всего 7—9 % от общей буферной емкости крови, но тем не менее она считается самой важной буферной системой крови. Это обусловлено, во-первых, ее весьма высокой чувствительностью к «агрессии» кислот и щелочей. Нет ни одного расстройства КОС, развивающегося без изменений бикарбонатного буфера; и, во-вторых, ее тесной взаимосвязью с другими буферными системами, многими физико-химическими механизмами и практически со всеми физиологическими процессами, участвующими в поддержании КОС. Таким образом, бикарбонатный буфер является по сути своеобразным индикатором КОС, а определение его компонентов составляет основу диагностики нарушений КОС.

Фосфатный буфер, образованный одно- и двуосновными фосфорнокислыми солями, обладающими разной степенью кислых или основных свойств, «исполняет» свою буферную «роль» преимущественно во внутриклеточной среде, а также в регуляции активной реакции мочи. В плазме крови роль фосфатов заключается в основном в поддержании исходного соотношения компонентов бикарбонатного буфера.

Белковый буфер плазмы представлен белками, пептидами, являющимися амфолитами, т.е. веществами,

способными в зависимости от реакции среды диссоциировать либо как кислоты (при защелачивании крови), либо как основания (при закислении крови)

Самой емкой буферной системой крови является гемоглобиновый буфер (до 75 % всей буферной емкости крови) Гемоглобин, как и другие белки, является амфолитом Буферные свойства гемоглобину придает его способность находиться в двух формах редуцированной и оксигенированной При этом HbO_2 является примерно в 70 раз более сильной кислотой, чем Hb Кроме того, Hb поддерживает постоянство реакции крови благодаря способности особым образом связывать CO_2 и переносить его из тканей в легкие

Чрезвычайно важное значение для сохранения КОС в крови имеет обмен Cl и HCO_3 между эритроцитами и плазмой. Этот механизм, подчиняющийся закону Доннана, т.е закону распределения ионов по обе стороны полупроницаемой мембраны (оболочка эритроцита относится к такого рода мембранам), является одним из основных регуляторов уровня бикарбоната натрия в плазме крови при изменениях в ней содержания CO_2. Всегда, когда $[HCO_3]$ в плазме увеличивается, [Cl] в ней уменьшается, так как этот ион переходит в эритроциты согласно закону Доннана. Основным источником Cl в плазме является NaCl. Когда ионы хлора входят в эритроцит, в плазме создается относительный избыток Na^+, так как мембрана эритроцита для них практически непроницаема. Освободившийся Na^+ соединяется с избыточным HCO_3 с образованием $NaHCO_3$, что предотвращает развитие ацидоза. Иначе говоря; увеличение числителя в формуле бикарбонатного буфера благодаря действию указанного механизма приводит к увеличению знаменателя и тем самым предотвращению изменения соотношения $[H_2CO_3]/[NaHCO_3]$ Аналогичным образом, но в обратном направлении функционирует данный механизм при защелачивании крови вследствие снижения в ней уровня H_2CO_3.

Буферные системы крови имеют исключительно важное значение в поддержании КОС. Однако действие этих систем невозможно длительное время без их поддержки буферными системами клеток, а также обменом ионами между внеклеточными жидкостями, клетками и минеральными составными костей. По-видимому, наибо-

лее важными системами клеток являются белковый и фосфатный буферы. Избыточные ионы водорода из крови могут в значительном количестве «размещаться» в клетках (в обмен на ионы калия) и связываться их буферными системами. Известно также, что натрий костей, который составляет примерно треть его общего количества в организме, может отчасти замещаться H^+ при их избытке в крови. Подобным образом из костей может уходить и часть кальция в обмен на H^+.

10.1.2. Физиологические механизмы регуляции КОС

Непосредственное участие в поддержании КОС принимает **система внешнего дыхания**, обеспечивающая регуляцию содержания CO_2 в крови. При избыточном поступлении нелетучих кислот в кровь происходит их нейтрализация бикарбонатом натрия с образованием H_2CO_3, избыток которой «в виде» CO_2 выводится затем из организма благодаря усиленной легочной вентиляции. Таким образом поддерживается нормальное соотношение обоих компонентов бикарбонатной буферной системы. В случае накопления в крови избытка оснований происходит угнетение дыхательного центра, что ведет к снижению выведения CO_2 и к нарастанию количества H_2CO_3, которое уравновешивает избыток оснований. Соотношение $\frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}$ снова восстанавливается, а pH крови удерживается в нормальных границах.

Роль почек в регуляции КОС не менее важна, чем деятельность дыхательной системы. Почки также регулируют содержание в крови бикарбоната и выделяют поступающие в организм или образующиеся в нем нелетучие кислоты. Известно по крайней мере четыре основных механизма участия почек в регуляции КОС: ацидогенез, аммониогенез, калий-натриевый ионообменный механизм Берлинера, секреция фосфатов.

А ц и д о г е н е з заключается в том, что эпителий дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубочек вырабатывает с участием фермента карбоангидразы и выделяет в первичную мочу ионы водорода в таком количестве, которое эквивалентно их количеству, поступающему в плазму (например, в виде органических кислот). При этом почки совершают чрезвычайно

важную физиологическую «операцию» по замене ионов натрия первичной мочи, которые в нее поступили в составе натриевых солей соответствующих кислот, на секретируемые ионы водорода. Ионы натрия реабсорбируются наряду с HCO_3^-, происходящими из диссоциирующей H_2CO_3. Это обеспечивает образование и возврат в кровь бикарбоната натрия, принявшего ранее участие в нейтрализации кислот в крови. В результате с мочой выделяются не натриевые соли этих кислот, а непосредственно они сами, что приводит к закислению дефинитивной мочи. В этом случае, когда создается угроза значительного закисления мочи, т.е. снижения ее pH ниже 4,5 (при накоплении в крови, например, сильных минеральных кислот), а это в свою очередь может вызвать повреждение почечной ткани, включается другой механизм поддержания КОС — аммониогенез. Данный механизм, как и ацидогенез, с одной стороны, обеспечивает поддержание в организме оптимального уровня бикарбоната натрия, а с другой — предотвращение значительного закисления мочи. Это достигается тем, что эпителий дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек начинает вырабатывать большее, чем в норме, количество аммиака. Аммиак образуется из извлеченных из крови аминокислот (60 % — из глютамина, 40 % — из аспарагина, аланина, гистидина, лейцина и других аминокислот с участием аминофераз), поступает в просвет почечных канальцев и соединяется там с H^+, секретируемыми в процессе ацидогенеза. Образующиеся при этом NH_4^+ замещают Na^+ в солях соответствующих кислот (как и при ацидогенезе). Это приводит к образованию аммонийных солей, которые и выводятся с дефинитивной мочой вместо кислот. Так называемый обмен Берлинера заключается в замене Na^+ первичной мочи на секретируемый в нее K^+. При этом Na^+ реабсорбируется, обеспечивая поддержание концентрации бикарбоната натрия в крови при угрозе ее закисления, а с мочой выделяются не натриевые, а калиевые соли.

Дополнительное выведение фосфатов — еще один механизм участия почек в поддержании КОС. Данный механизм, как и предыдущие, осуществляется в дистальных отделах канальцев.

Активная реакция крови в определенной степени зависит от **секреторной функции желудка и кишечника.**

Клетки слизистой оболочки желудка секретируют HCl в очень высокой концентрации. При этом из крови ионы хлора поступают в полость желудка в соединении с H^+, образующимися в эпителии желудка при участии угольной ангидразы. Взамен хлоридов в плазму транспортируется бикарбонат Существенного защелачивания крови при этом не происходит, т.к. ионы хлора желудочного сока достаточно быстро вновь всасываются в кровь в кишечнике. Железы слизистой оболочки кишечника секретируют щелочной сок, богатый бикарбонатами. При этом плазма пополняется H^+ в составе HCl. Кратковременный сдвиг реакции сразу же уравновешивается обратным всасыванием бикарбоната в кишечнике.

10.2. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ КОС

Нарушения КОС могут быть экзогенного и эндогенного происхождения, т.е. возникать либо вследствие избыточного или недостаточного поступления в организм кислых и щелочных продуктов, либо вследствие чрезмерного образования кислых валентностей в организме и нарушенного их выделения. Эндогенные расстройства имеют гораздо более важное значение, т.к. патологические процессы, ведущие к их развитию, как правило, в той или иной степени повреждают и регуляторные механизмы поддержания КОС. Выделяют две формы расстройств КОС — ацидоз и алкалоз. **Ацидозом** называют такое нарушение кислотно-основного состояния, при котором в крови наблюдается относительный или абсолютный избыток кислот. **Алкалозом** следует называть такое нарушение КОС, которое характеризуется абсолютным или относительным увеличением количества оснований в крови.

По степени компенсации все ацидозы и алкалозы подразделяют на компенсированные и некомпенсированные. **Компенсированными** называют такие нарушения КОС, при которых изменяются абсолютные количества H_2CO_3 и $NaHCO_3$, но отношение $\frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}$ остается в нормальных пределах (20:1 или близко к этому). При сохранении указанного отношения pH крови существенно не изменяется, что и является показателем состояния компенсации ацидоза или алкалоза.

Соответственно **некомпенсированными** ацидозами и алкалозами называют такие состояния, когда изменяются не только абсолютные концентрации H_2CO_3 и $NaHCO_3$, но и их соотношение, результатом чего является значительный сдвиг pH крови в ту или другую сторону.

Известны многочисленные варианты классификаций различных форм ацидозов и алкалозов. Необходимо отметить, что практически во всех этих классификациях понятия негазовый и метаболический ацидоз (алкалоз) употребляются как синонимы. Однако такое отождествление терминов не может считаться оправданным.

Негазовый ацидоз (алкалоз) — понятие собирательное, включающее все возможные формы нарушений КОС (независимо от механизма развития), ведущие к *первичному* изменению содержания бикарбоната крови, т.е. знаменателя дроби в уравнении бикарбонатного буфера.

Развитие негазового ацидоза может быть обусловлено: 1) увеличением поступления кислот извне; 2) нарушением обмена веществ, сопровождающимся накоплением органических кислот; 3) неспособностью почек выводить кислоты либо, напротив, чрезмерным выведением буферных оснований через почки и кишечный тракт.

Следовательно, метаболическими ацидозами в точном смысле этого слова можно называть лишь такие ацидозы, которые развиваются вследствие нарушений обмена веществ, приводящих к избыточному накоплению кислот. Ацидозы, которые обусловлены затруднением выведения кислот из организма или чрезмерной потерей буферных анионов, следует отнести к категории выделительных ацидозов.

Термин «метаболический алкалоз» в большинстве случаев используется неверно, так как при самых различных нарушениях обмена веществ в крови, как правило, накапливаются кислые продукты, а не щелочи. Негазовый алкалоз в подавляющем большинстве случаев развивается либо вследствие задержки щелочей при нарушении функции почек (выделительный — почечный алкалоз), либо в результате чрезмерной потери кислот (выделительный — гастроэнтеральный алкалоз). Следовательно, такие алкалозы относятся к категории выделительных, а не метаболических. Алкалозы,

возникающие при приеме больших количеств щелочной пищи или при введении щелочных лекарственных препаратов (экзогенные алкалозы), нет оснований относить к категории метаболических.

Исходя из приведенных соображений, классификацию нарушений КОС можно представить в следующем виде.

Ацидоз

I. **Газовый** (накопление CO_2):
1) снижение выведения CO_2 при нарушениях внешнего дыхания;
2) высокая концентрация CO_2 в окружающей среде (замкнутые помещения, шахты, подводные лодки и пр.);
3) неисправности наркозно-дыхательной аппаратуры (редко!).

II. **Негазовый** (накопление нелетучих кислот):

1. Метаболический:
1) кетоз (кетоацидоз) вследствие увеличения продукции или нарушения окисления и ресинтеза кетоновых тел (сахарный диабет, голодание, нарушения функции печени, лихорадка, гипоксия и др.);
2) лактат-ацидоз вследствие увеличения продукции, снижения окисления и ресинтеза молочной кислоты (гипоксия, нарушение функций печени, инфекции и др.);
3) ацидоз при накоплении прочих органических и неорганических кислот (обширные воспалительные процессы, ожоги, травмы и т.д.).

2. Выделительный:
1) задержка кислот при почечной недостаточности (диффузный нефрит; уремия);
2) потеря щелочей:
— *почечный* (почечный канальцевый ацидоз, обессоливающий нефрит, гипоксия, интоксикация сульфаниламидами);
— *гастроэнтеральный* (диарея, гиперсаливация).

3. Экзогенный:
1) длительное употребление кислой пищи;
2) прием некоторых лекарственных средств (например, NH_4Cl);
3) прием кислот внутрь (редко!).

4. Комбинированные формы:
   1) кетоацидоз + лактатацидоз;
   2) метаболический + выделительный;
   3) другие сочетания.

III. **Смешанный (газовый + негазовый)** при асфикции, сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелых состояниях с нарушением функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем и т.д.

Алкалоз

I. Газовый:
   1) усиленное выведение CO_2 при нарушениях внешнего дыхания гипервентиляционного характера (неврозы, высотная болезнь);
   2) гипервентиляционное управляемое дыхание.

II. Негазовый:

1. Выделительный:
   1) задержка щелочей [усиление реабсорции щелочных анионов (оснований) почками];
   2) потеря кислот (рвота при пилоростенозе, кишечная непроходимость, токсикоз беременных; гиперсекреция желудочного сока);
   3) гипохлоремический — «метаболический».
2. Экзогенный:
   1) длительный прием щелочной пищи;
   2) введение лекарственных средств (бикарбонат и другие щелочные вещества).

Смешанные формы

ацидозов и алкалозов (примеры)

1. Газовый алкалоз + метаболический ацидоз (высотная болезнь, кровопотеря).
2. Газовый алкалоз + почечный канальцевый ацидоз (сердечная недостаточность и лечение карбоангидразными ингибиторами).

10.3. ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ КОС

Умеренные компенсированные ацидозы и алкалозы протекают без выраженных клинических симптомов. При углублении ацидоза одним из первых клинических симптомов является усиленное дыхание, переходящее в резкую одышку

Некомпенсированный ацидоз характеризуется также нарушениями деятельности сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, в значительной мере обусловленными тем, что ацидоз одновременно уменьшает активность альфа- и бета-адренорецепторов сердца, сосудов и кишечника, снижая функциональное и метаболическое действие катехоламинов.

Возбуждение альфа-адренорецепторов вызывает сужение сосудов брюшной полости, мозга, кожи, дилатацию бронхов, увеличение проводимости и сократимости миокарда, тахикардию, повышение уровня глюкозы и жирных кислот в крови. Ацидоз приводит к повышению содержания катехоламинов в крови, поэтому в процессе его развития сначала отмечается усиление сердечной деятельности, учащение пульса, повышение минутного объема крови, подъем артериального давления. По мере углубления ацидоза снижается активность адренорецепторов, и, несмотря на повышенное содержание катехоламинов в крови, сердечная деятельность угнетается, артериальное давление падает. При этом наблюдаются изменение ритма сердечных сокращений, появление экстрасистол и других нарушений ритма вплоть до желудочковой фибрилляции. Установлено также, что ацидоз резко усиливает парасимпатические эффекты, вызывая бронхоспазм и секрецию бронхиальных желез. Кроме того, отмечается рвота, понос.

При избытке ионов водорода в плазме часть их перемещается внутрь клеток в обмен на ионы калия, которые отщепляются от белков в кислой среде. В диагностическом отношении показатель концентрации K^+ плазмы может служить признаком выраженности «биохимической травмы» тканей организма. Кроме того, часть HCO_3^- переходит в клетки и нейтрализует H^+. На место HCO_3^- из клеток выходит Cl^-, осмотическое давление внеклеточной жидкости повышается, развивается внеклеточная гипергидрия.

При некомпенсированном ацидозе возникают резкие расстройства функции центральной нервной системы, появляются вначале головокружение, сонливость, а затем, при развитии ацидотической комы, полная потеря сознания.

Симптоматология алкалоза проявляется в ослаблении дыхательной функции, повышении нервно-мышеч-

ной возбудимости, что может привести к тетании. Это связано со снижением содержания ионизированного кальция в плазме, подобно тому, что наблюдается при паратиреопривной тетании, вызванной недостаточностью околощитовидных желез. Одновременно происходят увеличение содержания Cl^- в плазме, уменьшение количества аммиака в моче (торможение аммониогенеза) и сдвиг ее реакции в щелочную сторону (результат усиленного выведения бикарбонатов). В сфере вегетативной нервной системы алкалоз повышает возбудимость бета-адренорецепторов в сердце, сосудах, кишечнике и бронхах, уменьшая одновременно парасимпатические эффекты. Это находит свое выражение в учащении сердцебиений, сопровождающемся падением системного артериального давления. Кроме того, отмечаются запоры, обусловленные замедлением перистальтики кишечника.

Распознавание нарушений КОС в клинике осуществляют путем определения ряда показателей крови: pH, P_{CO_2}, SB (стандартный бикарбонат, т.е. концентрация бикарбоната при полном насыщении крови O_2, P_{CO_2} = 40 мм рт.ст. и t = 38 °С), BB (буферные основания, т.е. сумма всех буферных оснований), BE (сдвиг буферных оснований, т.е. разница между концентрациями буферных оснований, определенных в стандартных и данных конкретных условиях). Определение этих показателей основано на использовании метода Аструпа, заключающегося в электрометрическом измерении pH при различных насыщениях крови CO_2 с последующим расчетом остальных показателей по номограммам или с помощью компьютеров. При этом первичность, т.е. большая выраженность сдвига P_{CO_2} (числителя в бикарбонатном буфере по сравнению с его знаменателем), свидетельствует о газовом нарушении КОС, и наоборот, первичность сдвига знаменателя указывает на негазовую форму расстройств. При негазовых нарушениях КОС показатель BB, как правило, не выходит за пределы нормы. Для уточнения типа нарушения КОС нередко определяют также pH мочи, ее титрационную кислотность, концентрацию молочной кислоты в крови и другие показатели.

11. НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Профессор В.А.Войнов

Причиной многих расстройств и даже угрожающих для жизни состояний нередко являются нарушения электролитного обмена. Это связано с тем, что электролиты влияют на различные стороны жизнедеятельности организма. Наряду с участием в поддержании осмотического давления, кислотно-основного состояния, в распределении воды между клеточным и внеклеточным пространствами, электролиты играют большую роль в процессах нервно-мышечной возбудимости, влияют на сократимость мышечных клеток. Электролитный обмен тесно взаимосвязан с другими видами обмена — углеводным, энергетическим, белковым, медиаторным. Понятно поэтому, что сохранение различных гомеостатических параметров организма в значительной степени обусловлено состоянием электролитного обмена.

Расстройства жизнедеятельности могут возникать вследствие недостаточного или избыточного поступления электролитов в организм, нарушения перемещения и распределения их между плазмой, инерстициальной жидкостью и клетками; увеличения или уменьшения выделения электролитов из организма с мочой, потом, пищеварительными соками.

11.1. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ РАССТРОЙСТВ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

11.1.1. Нарушения обмена натрия

Доминирующая роль в обмене электролитов принадлежит иону натрия, на долю которого приходится более 90 % всех внеклеточных катионов. Не случайно поэтому натрий специально включается в пищевой рацион в виде поваренной соли, и даже небольшой дефицит натрия не может быть полноценно заменен другим электролитом. Принято различать две формы нарушения обмена натрия: гипернатриемию и гипонатриемию.

Гипернатриемия — повышение концентрации натрия в крови выше нормы может возникать при избыточном поступлении в организм хлорида натрия (суточ-

ная потребность 10—12 г), например с пищей, при приеме минеральной щелочной воды, введении гипертонических растворов NaCl с лечебной целью; задержка выделения натрия, например при поражении почек — органов, функции которых имеют основное значение в поддержании натриевого гомеостаза. Гипернатриемия может развиваться вторично в результате недостаточного поступления воды в организм или при его обезвоживании вследствие, например, усиленного потоотделения, полиурии, избыточной потери воды при профузном поносе.

Сгущение крови, приводящее к гипернатриемии, возможно при повышенном переходе воды из кровеносных сосудов в ткани при повышении в них онкотического давления (например, в условиях усиленного распада белка при голодании).

При гипернатриемии повышается нервно-мышечная возбудимость, что находит свое выражение в развитии гиперкинетических расстройств вплоть до судорог; нарушается высшая нервная деятельность: возникают чувство страха, состояние психической подавленности. В некоторых случаях возможна клеточная дегидратация вследствие перемещения воды из клеток во внеклеточное пространство и кровь; нередко при этом формируется внеклеточный отек.

Характерным проявлением гипернатриемии является повышение артериального давления в результате увеличения чувствительности сосудистой стенки к вазоконстрикторным влияниям и задержки воды в кровеносном русле. Гипернатриемия может сопровождаться развитием алкалоза (например, экзогенный алкалоз при избыточном приеме бикарбоната натрия или почечный алкалоз при избыточной продукции минералокортикоидов). Иногда при гипернатриемии повышается температура тела (очевидно, вследствие изменения активности нейронов терморегуляторного центра).

С целью устранения гипернатриемии внутривенно вводят физиологический раствор или 5 % раствор глюкозы. При этом глюкоза быстро метаболизируется, а вода разбавляет кровь. В тяжелых случаях используется гемодиализ — внепочечное очищение крови.

Гипонатриемия — снижение концентрации натрия в крови ниже нормы может возникать при уменьшении поступления хлорида натрия с пищей, например при голодании, нахождении на бессолевой диете, а также при повышенной потере его с мочой, по́том или кишечным соком. Наибольшее значение имеют потери натрия с мочой, возникающие в результате уменьшения его реабсорбции в канальцах нефронов, например, при недостаточной выработке альдостерона или при длительном применении сульфаниламидных препаратов, диуретиков типа диакарба, блокирующих карбоангидразу — ключевой фермент ацидогенеза. Кроме того, гипонатриемия может развиваться при разведении крови вследствие избыточного приема воды или парентерального введения больших количеств изотонической жидкости, снижения водовыделительной функции почек, перемещения воды из межтканевых пространств в кровеносное русло во время устранения отеков.

Значительная гипонатриемия проявляется снижением нервно-мышечной возбудимости, развитием мышечной слабости, появлением болезненности мышц. Могут возникать расстройства функций ЦНС в виде психической астении вплоть до развития коматозного состояния. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы выражаются в появлении тахикардии, снижении, иногда довольно значительном, системного артериального давления. Кроме того, при гипонатриемии может пропадать аппетит, возникать отвращение к воде, возможны и другие диспепсические расстройства — тошнота, рвота. Кожа становится сухой, теряет эластичность. При уменьшении водовыделительной функции почек гипонатриемия рассматривается как один из патогенетических факторов уремических расстройств. Для устранения нарушений, возникающих в результате гипонатриемии, внутривенно вводят 1–2 % раствор NaCl, плазму, белковые препараты.

11.1.2. Нарушения обмена калия

Суточная потребность взрослого человека в калии составляет 2–4 г. Калий неравномерно распределен в организме: примерно 90 % его находится внутри клеток, 10 % — во внеклеточном пространстве. В плазме

крови содержится лишь 0,4 % от общего количества калия в организме. В плазме и интерстициальной жидкости калий находится в ионизированной форме, в то время как большая часть внутриклеточного калия связана с белками, углеводами, креатинином, фосфором. Выход калия из клеток осуществляется по градиенту концентрации, а переход его в клетку происходит активно с потреблением энергии. Вхождение калия в клетки паренхиматозных органов происходит в комбинации с глюкозой и фосфором в виде глюкозокалийдифосфата, катализируемого АТФ, и находится под гормональным контролем. В перемещениях калия между внутри- и внеклеточными пространствами важную роль играют изменения кислотно-основного состояния.

При защелачивании крови развивается гипокалиемия вследствие перехода внеклеточного калия в клетки, а при закислении крови, напротив, возникает гиперкалиемия. Калий влияет на различные стороны жизнедеятельности организма, т.к. является одним из основных «потенциалообразующих» ионов, поддерживает осмотическое давление в клетках, принимает участие в обмене углеводов, белков, жиров. Гликогенез сопровождается повышенной утилизацией калия; мобилизация гликогена, напротив, приводит к освобождению калия и переходу его во внеклеточное пространство. Калий выполняет пластическую функцию: анаболизм белка сопровождается накоплением калия в клетках, при распаде белка калий выходит из клеток во внеклеточное пространство, кровь и затем в мочу. Интенсивный распад углеводов, белков, липидов способен приводить к отрицательному балансу калия. Обмен калия тесно связан с водным обменом. Ввиду того что калий легко выводится из организма, а натрий легко задерживается в нем, принято говорить об определенном «антагонизме» между калием и натрием. В то время как натрий задерживает воду в организме, калий способствует диурезу, снижая чувствительность почечных канальцев к антидиуретическому гормону. Избыточное введение калия в организм «вытесняет» из него натрий и, следовательно, воду. На этом основана терапия отечных состояний диетой, обогащенной калием.

Гипокалиемия — снижение концентрации калия в крови ниже нормы может возникать при недостаточном

поступлении его с пищей, повышенной потере с мочой, при длительном лечении глюкортикоидами, применении ртутных мочегонных, интоксикации ацетилсалициловой кислотой, некоторых заболеваниях почек, повышенной продукции альдостерона. Значительные потери калия происходят при профузном поносе, многократной рвоте, так как в пищеварительных секретах концентрация калия примерно в 2—4 раза выше, чем в плазме крови. Выделение калия из организма увеличивается при интенсивном распаде белка, например при обширных травмах, ожогах. Избыточные введения в организм растворов хлорида натрия или глюкозы также могут привести к снижению содержания калия в крови.

П р о я в л е н и я гипокалиемических расстройств возникают при снижении общего его количества на 10—30 %. Гипокалиемия приводит к уменьшению нервно-мышечной возбудимости, что проявляется в возникновении мышечной слабости, вплоть до развития мышечных параличей, снижения тонуса и моторики желудка, кишечника, мочевого пузыря, падении артериального давления. При длительной гипокалиемии возможно развитие дистрофических изменений в сердечной мышце, кишечнике и других органах. Прогрессирующая гипокалиемия может вызывать аритмии сердца с последующей его остановкой в систоле. Характерными изменениями ЭКГ при гипокалиемии являются удлинение интервала P–Q, затем при дальнейшем нарастании дефицита калия — интервала Q–T, расширении, уплощение и даже инверсия зубца T.

К о р р е к ц и я отрицательного калиевого баланса должна производиться с учетом причин развития гипокалиемии. Однако при этом следует иметь в виду возможные расхождения уровня калиемии и общего содержания калия в организме, возникающие в связи с перераспределением калия между внутри- и внеклеточным пространствами.

Гиперкалиемия — повышение концентрации калия в плазме выше нормы может возникать при избыточном его введении в организм с пищей или в виде лекарственных препаратов (бромид калия, хлорид калия, йодид калия и др.), снижении выделения калия почками при почечной или надпочечниковой недостаточности, повышенном выходе калия из клеток в кровь при их разрушении (травма, ожог, массивный гемолиз),

увеличении катаболизма белка (например, при инсулиновой недостаточности, гипоксии), развитии ацидоза.

Гиперкалиемия может проявляться болями в мышцах конечностей, живота, языка, развитием мышечных параличей, атонией кишечника. В отличие от гипокалиемии при гиперкалиемии наблюдается брадикардия, т.к. повышается активность парасимпатического отдела нервной системы. Вследствие изменения основных свойств сердечной мышцы могут возникать аритмии и в тяжелых случаях остановка сердца в диастоле. Электрокардиографические изменения при гиперкалиемии состоят в расширении комплекса *QRS* вследствие замедления проведения возбуждения и значительном увеличении зубца *T* из-за укорочения конечной фазы реполяризации. Коррекция расстройств, возникающих при гиперкалиемии, может быть достигнута путем внутривенного введения глюкозы с инсулином, что способствует переходу калия в клетки, или, например, с помощью заместительной гормонотерапии при надпочечниковой недостаточности.

11.1.3. Нарушения обмена кальция

Кальций обладает высокой биологической активностью, являясь основным структурным компонентом костей скелета и зубов, важным фактором свертывания крови. Кальций участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, электрогенезе нервной, мышечной и железистой тканей, процессах синаптической передачи, молекулярном механизме мышечного сокращения, контролирует ряд ферментативных процессов, оказывает влияние на процесс синтеза макроэргов. Кальций относится к трудноусвояемым элементам. Поступающие с пищей соединения кальция практически нерастворимы в воде. Под влиянием кислого содержимого желудка они частично переходят в растворимые соединения. Всасывание кальция происходит в основном в двенадцатиперстной кишке (начальной части тонкой кишки) в виде одноосновных фосфорнокислых солей и в значительной степени зависит от содержания жира, жирных кислот, витамина D.

Обмен кальция в организме находится под нейрогормональным контролем. Паратиреоидин (паратгор-

мон) повышает содержание кальция в крови благодаря увеличению его всасывания в кишечнике, задержке выделения с мочой, рассасыванию костной ткани за счет растворения ее минеральных и органических компонентов. Антагонистом паратгормона является кальцитонин (тиреокальцитонин), который способен предупреждать остеопороз, подавлять распад коллагена, увеличивать экскрецию кальция с мочой. На обмен кальция оказывают также влияние соматотропный гормон, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, тироксин, инсулин и другие гормоны.

Гиперкальциемия может возникать при избыточном поступлении солей кальция в организм (в том числе в виде лекарственных препаратов), уменьшении выведения кальция через почки при гиперпродукции паратгормона, гипервитаминозе D, разрушении костной ткани, гипотиреозе, а также иметь наследственное происхождение. Начальными проявлениями гиперкальциемии могут быть диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, рвота и т.п.), жажда и полиурия (наиболее постоянные признаки гиперкальциемии), гипотония мышц, гиперрефлексия, боли в костях. Выраженные длительно текущие формы гиперкальциемии характеризуются задержкой роста у детей, кальцинозом сосудов, артериальной гипертензией, кальцификацией роговицы, грубыми нарушениями функции центральной нервной системы.

Устранение гиперкальциемии может быть достигнуто прежде всего лечением заболевания, вызвавшего нарушение кальциевого обмена. Например, при гиперпаратиреозе единственным рациональным путем коррекции обмена кальция является хирургическое удаление гормонально активной опухоли или гиперплазированной ткани околощитовидных желез. У детей с гиперкальциемией при выявлении признаков расстройств кальциевого обмена необходимо ограничить поступление в организм витамина D. При выраженной гиперкальциемии, патологическом окостенении скелета, отложении кальция в почках, мышцах, сосудах применяют внутривенные введения динатриевой соли этилдиаминтетрауксусной кислоты (Na_2 ЭДТА), способной образовывать комплексные соединения с ионами кальция.

Гипокальциемия может возникнуть при снижении или полном прекращении продукции паратгормона (например, в результате удаления околощитовидных желез), гиповитаминозе D, уменьшении всасывания кальция в кишечнике вследствие его поражения или недостаточного выделения желчи, респираторном некомпенсированном алкалозе.

Гипокальциемия проявляется повышением нервно-мышечной возбудимости и развитием тетанических судорог, гипокоагуляцией крови, ослаблением сердечной деятельности, артериальной гипотензией При длительной гипокальциемии возникают рахит у детей, различные трофические расстройства, в том числе катаракта, нарушение обызвествления дентина зубов и др.

Пути устранения гипокальциемии зависят от причины ее развития и от формы возникающих расстройств. В связи с тем что в большинстве случаев гипокальциемия является следствием ослабления или выпадения функции околощитовидных желез, заместительная гормонотерапия имеет первостепенное значение. В настоящее время широко применяется препарат паратиреоидного гормона — паратиреоидин. Для купирования приступов тетании у больных с выраженной гипокальциемией применяют внутривенные введения растворов хлористого кальция, глюконата или лактата кальция, а также используют препараты витамина D_2, дигидротахистерол. Для устранения гипокальциемии, возникшей в результате развития алкалоза, применяют средства, направленные на коррекцию нарушения кислотно-основного состояния.

11.1.4. Нарушения обмена магния

Магний — один из основных наряду с калием катионов клетки, его общее содержание у взрослого человека составляет примерно 20—30 г. Основным депо магния, как и кальция, является костная ткань. В отличие от кальция магний в больших количествах содержится не только в костной, но и в мышечной ткани. В крови он находится преимущественно в ионизированной форме. Магний активирует многие ферменты, участвует в белковом и углеводном обмене, влияет на нервно-мышечную возбудимость

Гипомагниемия — снижение концентрации магния в плазме крови ниже нормы — может возникать вследствие уменьшения всасывания магния из-за образования нерастворимых магниевых солей с жирными кислотами (например, при ахолии, вызванной обтурацией желчевыводящих путей), недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы (например, при панкреатитах), при хроническом алкоголизме, а также в результате увеличенных потерь магния при неукротимой, многократной рвоте, хронической диарее, продолжительных и обильных внутривенных вливаниях различных растворов, ведущих к выведению магния с мочой. Ранними проявлениями гипомагниемии являются повышение нервно-мышечной возбудимости (гиперрефлексия, тремор, вплоть до тетании), тахикардия, повышение артериального давления. При хронической гипомагниемии отмечаются расстройства, сходные с проявлениями гиперкальциемии, но происходящие при нормальном содержании кальция в крови.

Коррекция расстройств, вызванных гипомагниемией, может быть достигнута путем парентерального введения солей магния. Однако в первую очередь лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение патологии, вызвавшей гипомагниемию.

Гипермагниемия — повышение концентрации магния в плазме выше нормы — возможно при избыточном его поступлении в организм с пищевыми продуктами или в виде лекарственных препаратов, нарушении выделения магния почками (например, при уремии), усиленном выходе его из клеток (например, при диабетическом ацидозе). Прогрессирующая гипермагниемия проявляется угнетением центральной нервной системы (вплоть до развития комы), угасанием двигательных рефлексов, нарушением функции дыхательного центра, развитием брадикардии, снижением артериального давления.

Повышенный уровень магния в крови можно снизить путем внутривенного введения растворов бикарбоната или лактата натрия. При гипермагниемии необходимо ограничить прием продуктов, содержащих большое количество магния. Иногда для устранения гипермагниемии используют метод искусственного очищения крови с помощью различных видов диализа.

12. НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА. ОТЕК

Доцент В.В.Падалко

12.1. ВОДНЫЙ ОБМЕН ОРГАНИЗМА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

В норме **содержание жидкости** у взрослого человека составляет 45—65 % от массы тела (около 30—45 л). Относительный объем жидкости выше у детей и уменьшается с возрастом.

Большая часть жидкости — до 30 л — находится внутри клеток (клеточный сектор) в виде свободной воды и воды, связанной с белками, липидами и другими ее компонентами. Во внеклеточном секторе содержится 10—15 л жидкости, причем ¾ ее объема находится в межклеточном пространстве, включая жидкость полостей тела, спинномозговую и др., а ¼ объема — в сосудистом русле в составе плазмы крови. Соотношение ионов и осмотическое давление в плазме крови и в интерстициальной жидкости практически одинаковы. Вместе с тем клеточные мембраны, обладая механизмом селективного транспорта катионов, обеспечивают относительную независимость внутриклеточного водно-электролитного баланса, качественно и количественно отличного от внеклеточного сектора. В силу этого при нарушениях водного обмена расстройства развиваются прежде всего и в большей степени во внеклеточном секторе. Состав и количество жидкости во внутриклеточном секторе более постоянны, и изменения их возникают, как правило, вторично.

Внутренний обмен жидкости зависит от сбалансированности ее поступления в организм и выделения из него за одно и то же время. Обычно суточная потребность человека в жидкости не превышает 2,5 л. Этот объем складывается из воды, входящей в состав пищи (около 1 л), питья (примерно 1,5 л) и оксидационной воды, образующейся при окислении главным образом жиров (0,3—0,4 л). «Отработанная жидкость» выводится через почки (1,5 л), путем испарения с потом (0,6 л) и выдыхаемым воздухом (0,4 л), с калом (0,1 л).

Регуляция водного и ионного обмена осуществляется комплексом нейроэндокринных реакций, направленных на поддержание постоянства объема и осмотического

давления жидкости внеклеточного сектора и прежде всего плазмы крови. Оба указанных параметра тесно взаимосвязаны, но механизмы их коррекции относительно автономны.

Поступление жидкости в организм определяется чувством жажды, которое формируется соответствующим центром, расположенным в переднемедиальном отделе гипоталамуса. Сигналом для возбуждения его нейронов является гиперосмия внеклеточной жидкости.

Сбалансированное выделение воды и электролитов осуществляется почками. Особую роль в обеспечении водно-электролитного гомеостаза внеклеточной жидкости (и в первую очередь плазмы крови) играет дистальный отдел канальцев почек, где осуществляется факультативная реабсорбция ионов натрия и воды. Интенсивность реабсорбции определяется действием на канальцевый эпителий в основном двух гормонов: альдостерона и вазопрессина, или антидиуретического гормона (АДГ). При повышении их влияний происходит задержка воды и ионов натрия в организме и наоборот Сигналом для усиления синтеза и выделения альдостерона клубочковым слоем надпочечников чаще всего является снижение объема циркулирующей жидкости, воспринимаемое волюморецепторами. Альдостерон, действуя на клетки-мишени, стимулирует аденилатциклазную систему, что в свою очередь приводит к активации механизмов транспорта ионов натрия из провизорной мочи в перитубулярные капилляры в обмен на ионы калия. Кроме того, существует почечный механизм активации выработки альдостерона: ренин-ангиотензивная система, где активный полипептид ангиотензин-3, действуя на клубочковый слой надпочечников, стимулирует выработку альдостерона. Увеличение же образования ренина наблюдается при ряде заболеваний почек, сопровождающихся снижением кровотока в их корковом слое.

Сигналом для усиления секреции вазопрессина является увеличение осмотического давления плазмы крови или внеклеточной жидкости, воспринимаемое осморецепторами. АДГ вырабатывается нейронами супраоптических и паравентрикулярных нейросекреторных ядер переднего гипоталамуса, транспортируется в задний гипоталамус и далее в гипофиз, откуда инкретируется в

кровь. Деполимеризация гиалуроновой кислоты под воздействием гиалуронидазы, которую активирует АДГ, приводит к повышению проницаемости базальной мембраны канальцев и увеличению реабсорбции воды из канальцевой мочи. Указанный и другие механизмы регуляции содержания ионов натрия и воды в организме обеспечивают эффективное поддержание водно-электролитного обмена во внеклеточном секторе организма.

12.2. НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

Все нарушения водного обмена (дисгидрии) можно объединить в две формы: **гипергидратация**, характеризующаяся избыточным содержанием жидкости в организме, и **гипогидратация** (или обезвоживание), заключающаяся в уменьшении общего объема жидкости. Гипо- и гипергидратации подразделяют в свою очередь на **внеклеточные, клеточные** и **тотальные** формы. Нередко наблюдаются комбинированные формы дисгидрии (одновременно и гипо- и гипергидратация, но в разных секторах организма). Важной характеристикой дисгидрий является величина осмотического давления жидкости. Она может не изменяться (изоосмолярные нарушения), повышаться (гиперосмолярные) или снижаться (гипоосмолярные).

12.2.1. Гипогидратация

Данная форма нарушения возникает вследствие либо значительного снижения поступления воды в организм, либо чрезмерной ее потери. Крайняя степень обезвоживания называется эксикозом. Это достаточно частая и наиболее тяжелая форма расстройств водного обмена.

Изоосмолярная гипогидратация — сравнительно редкий вариант нарушения, в основе которого лежит пропорциональное уменьшение объема жидкости и электролитов, как правило, во внеклеточном секторе. Обычно это состояние возникает сразу после острой кровопотери, но существует недолго и устраняется в связи с включением компенсаторных механизмов.

Гипоосмолярная гипогидратация развивается вследствие потери жидкости, обогащенной

электролитами. Некоторые состояния, возникающие при определенных формах патологии почек (увеличение фильтрации и снижение реабсорбции жидкости), кишечника (диарея), гипофиза (дефицит АДГ), надпочечников (снижение продукции альдостерона), сопровождаются полиурией и гипоосмолярной гипогидратацией.

При этом полиурия создает угрозу развития лишь внеклеточной гипоосмолярной гипогидратации. В случае выраженной формы гипоосмолярной гипогидратации наблюдается вторичное перемещение жидкости в организме: часть ее начинает поступать в клеточный сектор. Это может привести к увеличению степени внеклеточной гипогидратации при одновременном развитии внутриклеточного отека.

Гиперосмолярная гипогидратация развивается вследствие потери организмом жидкости, обедненной электролитами. Она может возникнуть вследствие диареи, рвоты, полиурии, профузного потоотделения. К гиперосмолярному обезвоживанию может привести длительная гиперсаливация или полипноэ, так как при этом теряется жидкость с малым содержанием солей. Среди причин особо следует отметить сахарный диабет. В условиях гипоинсулинизма развивается осмотическая полиурия. Однако уровень глюкозы в крови остается высоким. Важно, что в данном случае состояние гипогидратации может возникать сразу и в клеточном, и внеклеточном секторах.

Увеличение осмотического давления во внеклеточной жидкости влечет за собой перемещение части воды из клеток во внеклеточный сектор. Причем, если причинный фактор продолжает действовать, то жидкость теряется организмом. Это ведет к развитию общей гипогидратации организма.

Гипогидратация сопровождается развитием ряда характерных нарушений. Обезвоживание внеклеточного сектора приводит к развитию гиповолемии и артериальной гипотензии. Возникающая при этой циркуляторная гипоксия резко усиливается интра- и экстраваскулярными нарушениями микроциркуляции. Первые обусловлены значительным изменением реологических свойств крови: сгущением ее, повышением вязкости, что создает условия для развития в микрососудах стаза

и сладжа. Вторые являются следствием гипогидратации интерстициального пространства, что ведет к изменению характера межклеточной жидкости. Развивающаяся при этом гипоксия в сочетании с обезвоживанием тканей приводит к нарастающей дезорганизации метаболизма в тканях: усиливается распад белков, в крови растет уровень азотистых оснований (гиперазотемия) главным образом за счет аммиака (вследствие избытка его образования, с одной стороны, и недостаточности функции печени — с другой), а в ряде случаев и мочевины (в результате нарушения функции почек). В зависимости от характера сдвига содержания ионов может развиваться либо ацидоз (при потере натрия, бикарбонатов), либо алкалоз (при потере калия, хлора).

12.2.2. Гипергидратация

Эта форма нарушения возникает вследствие либо избыточного поступления воды в организм, либо недостаточного ее выведения. В ряде случаев эти два фактора действуют одновременно.

Изоосмолярную гипергидратацию можно воспроизвести, вводя в организм избыточный объем физиологического раствора, например хлористого натрия. Развивающаяся при этом гипергидрия носит временный характер и обычно быстро устраняется (при условии нормальной работы системы регуляции водного обмена).

Гипоосмолярная гипергидратация может возникнуть при энтеральном введении в организм большого количества воды («водное отравление»). Картина водного отравления развивается лишь в случае многократного введения избытка воды. Гипоосмолярная гипергидратация развивается также при острой почечной недостаточности, при синдроме Пархона (в результате массивного выброса в кровь АДГ). В ряде случаев к этому может привести введение даже небольших количеств жидкости, например, через зонд с целью промывания желудка, особенно если у данного больного имеется недостаточность функции почек.

Гипоосмолярная гипергидратация формируется одновременно во внеклеточном и клеточном секторах, т.е. относится к тотальным формам дисгидрий. Внутри-

клеточная гипоосмолярная гипергидратация сопровождается грубыми нарушениями ионного и кислотно-основного баланса, мембранных потенциалов клеток. При водном отравлении наблюдается тошнота, многократная рвота, судороги, возможно развитие комы.

Гиперосмолярная гипергидратация может возникнуть в случае вынужденного использования морской воды в качестве питьевой. Быстрое возрастание уровня электролитов во внеклеточном пространстве приводит к острой гиперосмии, поскольку плазмолемма не пропускает избытка ионов в клетку. Однако она не может удержать воду, и часть клеточной воды перемещается в интерстициальное пространство. В результате внеклеточная гипергидратация нарастает, хотя степень гиперосмии снижается. Одновременно наблюдается обезвоживание тканей. Этот тип нарушения сопровождается развитием таких же симптомов, как и при гиперосмолярной дегидратации (мучительная жажда, которая заставляет человека вновь пить соленую воду).

12.2.3. Отек

Типовой патологический процесс, который характеризуется увеличением содержания воды во внесосудистом пространстве. В основе его развития лежит нарушение обмена воды между плазмой крови и периваскулярной жидкостью. Отек — широко распространенная форма нарушения обмена воды в организме.

Для обозначения некоторых форм отеков используются определенные термины, например отек подкожной клетчатки — анасарка; скопление жидкости в брюшной полости — асцит; в плевральной — гидроторакс.

Для облегчения понимания патогенеза отеков необходимо напомнить механизмы регуляции транскапиллярного обмена жидкости. В артериальном отделе капилляров гемодинамическое давление (35—45 мм рт.ст.), «выдавливающее» плазму через стенку капилляров, выше онкотического (25 мм рт.ст.), удерживающего жидкость в просвете микрососуда. Благодаря этому идет процесс фильтрации жидкости. В венозном отделе капилляра онкотическое давление крови сохраняется прежним, а гемодинамическое падает (10—15 мм рт.ст.).

Жидкость перемещается обратно в просвет капилляров — резорбируется. В норме не обязательна сбалансированность объемов фильтрации и реабсорбции в кровеносных сосудах. Роль «демпфирующего» звена играют лимфатические капилляры, через которые возможен дополнительный отток межтканевой жидкости в венозные сосуды.

Выделяют несколько главных патогенетических факторов развития отеков:

1. **Гемодинамический**. Отек возникает вследствие повышения давления крови в венозном отделе капилляров. Это уменьшает величину реабсорбции жидкости при продолжающейся ее фильтрации.

2 **Онкотический**. Отек развивается вследствие либо понижения онкотического давления крови, либо повышения его в межклеточной жидкости. Гипоонкия крови чаще всего бывает обусловлена снижением уровня белка и главным образом альбуминов. Гипопротеинемия может возникнуть в результате: а) недостаточного поступления белка в организм (вследствие алиментарного голодания, заболеваний органов пищеварительной системы); б) нарушения синтеза альбуминов, при заболеваниях печени; в) чрезмерной потери белков плазмы крови с мочой при некоторых заболеваниях почек (нефроз), через поврежденные кожные покровы при обширных ожогах. Гипоонкия крови может быть обусловлена и диспротеинемией, в основе которой лежит нарушение нормального соотношения альбуминов и глобулинов (в норме 2:1). При этом дефицит альбуминов может возмещаться избытком глобулинов и уровень общего белка плазмы сохраняется в пределах нормы. Учитывая, что онкотическое давление жидкости пропорционально мицелярной концентрации в ней белка, а она наибольшая у альбуминов, то именно уровень последних определяет главным образом величину онкотического давления плазмы крови. Поэтому замещение дефицита альбуминов другими белками (при инфекционном процессе, аллергических реакциях) не предотвращает гипоонкии крови.

Гиперонкия межклеточной жидкости, как правило, носит локальный характер, что определяет и регионарную форму отека. Гиперонкия может возникнуть в результате: а) перемещения части плазменных белков в

ткани при патологическом повышении проницаемости стенки сосудов: б) выхода белков из клеток при их альтерации; в) повышения гидрофильности белков в межклеточном пространстве под влиянием избытка H^+, Na^+, гистамина, серотонина или дефицита тироксина, Ca^{2+}.

3. **Осмотический**. Отек может возникать и вследствие понижения осмотического давления крови или повышения его в межклеточной жидкости. Принципиально гипоосмия крови может возникать, но быстро формирующиеся при этом тяжелые расстройства гомеостаза «не оставляют» времени для развития его выраженной формы.

Гиперосмия тканей, как и гиперонкия их, чаще носит ограниченный характер. Она может возникать вследствие: а) нарушения вымывания электролитов и метаболитов из тканей при нарушении микроциркуляции; б) снижения активного транспорта ионов через клеточные мембраны при тканевой гипоксии; в) массивной «утечки» ионов из клеток при их альтерации; г) увеличения степени диссоциации солей при ацидозе

В ряде случаев происходит постепенное увеличение осмотического давления в интерстициальном пространстве как следствие длительной активной задержки натрия в организме с последующим накоплением его, а затем и воды в тканях. Активная задержка Na^+ обычно возникает вследствие расстройства нейроэндокринной регуляции обмена натрия, в частности при увеличении выработки альдостерона. Сигналом для запуска цепочки взаимосвязанных изменений (альдостерон — задержка натрия — гиперосмия крови — секреция вазопрессина задержка воды) обычно служит снижение объема циркулирующей крови Наиболее частой причиной острого уменьшения объема циркулирующей крови является кровопотеря, и данный механизм имеет компенсаторное значение. Однако подобный сигнал возни кает и при острой сердечной недостаточности как реакция на снижение сердечного выброса. Этот по сути ложный сигнал тем не менее заставляет срабатывать вышеуказанную цепь явлений, приводя к развитию стойкой гипернатриемии и гиперволемии

4 **Мембраногенный**. Отек формируется вследствие значительного возрастания проницаемости сосудистой

стенки. Главными факторами повышения проницаемости ее являются: а) перерастяжение стенок капилляров (например, при артериальной гиперемии); б) повышение их «порозности» (при избытке гистамина, серотонина в тканях); в) повреждение эндотелиальных клеток (при действии токсинов, гипоксии, ацидоза и др.); г) нарушение структуры базальной мембраны (в условиях активации ферментов). Повышение проницаемости стенок сосудов облегчает выход жидкости из них, меняет соотношение площадей фильтрации и реабсорбции в капиллярах. При возрастании проницаемости стенок сосудов белки плазмы крови начинают выходить в ткань.

5. **Лимфогенный**. Отек возникает вследствие значительного уменьшения оттока жидкости по лимфатическим сосудам. Это имеет, как правило, регионарный характер и обусловлено повреждением лимфатических сосудов (воспаление, тромбоз) или лимфоузлов (воспаление, поражение паразитами). Частым вариантом таких отеков является слоновость: отек конечности (с увеличением ее до гигантских размеров), возникающий вследствие поражения регионарных узлов паразитами (филяриатоз). Отечная жидкость при этом обогащена белками, которые в норме резорбируются лимфатическими капиллярами.

Обычно в развитии отека принимают участие не один, а несколько или даже все перечисленные факторы, включаясь последовательно по мере нарушения водно-электролитного обмена. Однако среди этих факторов обычно выделяют такой, который выполняет центральную, «организующую» роль. В связи с этим все отеки по их патогенезу условно делят на «гемодинамические», «осмотические», «онкотические», «мембраногенные», «лимфогенные».

12.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ОТЕКОВ

В зависимости от происхождения выделяют несколько видов отеков: «застойные» — сердечные («центральные»), венозные («периферические»), лимфатические; почечные — нефритические, нефротические; воспалительные; кахексические; аллергические; эндокринные; токсические; нейрогенные; голодные.

12.3.1. Сердечный отек

Причиной возникновения является сердечная недостаточность, которая проявляется значительным снижением минутного выброса сердца.

Не первом («предотечном») этапе вследствие увеличения центрального венозного давления (гемодинамический фактор) снижается реабсорбция жидкости в капиллярах. Клинически на этом этапе отек еще не проявляется, так как избыточная межтканевая жидкость связывается тканевыми коллоидами. Параллельно с этим включается последовательная цепочка нейроэндокринных реакций: «волюм-рефлекс», «осмо-рефлекс», запускающаяся на сигнал с волюм-рецепторов (в связи с падением сердечного выброса) и приводящая к задержке натрия и воды. Этот результат, целесообразный в случае падения объема циркулирующей жидкости, в данном случае становится основой дальнейшего развития отека. Гиперволемия увеличивает перегрузку пораженного миокарда и способствует дальнейшему повышению центрального венозного давления. Избыток натрия накапливается в тканях, куда он перемещается из сосудистого русла. Это изменение означает начало второго (собственного «отечного») этапа развития отека — скопления избытка свободной воды в межклеточном пространстве, выявляемого клинически. Одновременно активируется почечное звено развития отека: снижение почечного кровотока (обусловленное сердечной недостаточностью) служит сигналом для активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма, усиливающего задержку воды в организме и, следовательно, потенцирующего развитие отека.

Недостаточность кровообращения обусловливает развитие гипоксии (вначале гемического, а позже — смешанного типа) и ацидоза. Вследствие этого повышается проницаемость стенок сосудов, усиливается выход из них в ткани воды и плазменных белков. Повышение центрального венозного давления нарушает также и лимфоотток: подключается и лимфогенный фактор развития отека. Венозный застой в печени и возникающие в ней дистрофические процессы вызывают нарушение ее белково-синтетической функции, что обусловливает гипоонкию крови. Таким образом, «сер-

дечный» отек в процессе своего развития превращается из первоначально «гемодинамического» в смешанный.

12.3.2. Нефритический отек

Данная форма отека наблюдается при заболеваниях почек с преимущественным диффузным поражением клубочкового аппарата воспалительного и(или) аллергического происхождения. Нарушение кровообращения в корковом слое почек обусловливает усиление секреции ренина юкстагломерулярными клетками (ЮГА). В связи с этим «включается» осмотический фактор развития отека, связанный с активацией системы ренин—ангиотензин—альдостерон—АДГ, что сопровождается задержкой в организме избытка натрия и воды. Важно, что для диффузного гломерулонефрита характерно повреждение мембран микрососудов и прежде всего капилляров во всех тканях и органах. Повышение их проницаемости является важным механизмом развития нефритических отеков.

12.3.3. Нефротический отек

Он возникает вследствие преимущественного поражения тубулярного аппарата почек. Длительная массивная потеря белка с мочой (гиперпротеинурия) — характерный симптом этого заболевания. Это обусловливает развитие гипоонкии крови и как следствие увеличение фильтрации и снижение реабсорбции воды в капиллярах органов и тканей. В силу этого избыток жидкости в тканях сочетается с увеличением клубочковой фильтрации в почках. При значительном выходе жидкости из сосудистого русла развивается гиповолемия, что служит стимулом для включения нейроэндокринных механизмов («волюм-рефлекс», «осморефлекс») и приводит к задержке натрия и воды в организме. Однако уменьшение выведения воды с мочой приводит к дальнейшему усилению почечного отека, поскольку гипоонкия крови сохраняется (и даже может увеличиться в связи с гемодилюцией). «Сэкономленная» почками жидкость не удерживается в крови и «уходит» в ткани.

13. ГИПОКСИЯ

Профессор Н.И.Лосев

13.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Необходимым условием жизнедеятельности любой биологической структуры является непрерывное потребление энергии. Эта энергия расходуется на пластические процессы, т.е. на сохранение и обновление элементов, входящих в состав данной структуры, и на обеспечение ее функциональной активности.

Все животные получают необходимую им энергию при катаболизме содержащихся в пище углеводов, жиров и белков. Однако клетки животных организмов не способны непосредственно использовать энергию питательных веществ. Последние должны предварительно пройти многочисленные превращения, совокупность которых называется биологическим окислением. В результате биологического окисления энергия питательных веществ переходит в легко утилизируемую форму фосфатных связей макроэргических соединений, среди которых ключевое место занимает АТФ. Основная часть макроэргов образуется в митохондриях, в которых происходит сопряженное с фосфорилированием окисление субстратов; следовательно, для нормального энергообеспечения жизненных процессов необходимо, чтобы в митохондрии постоянно поступало достаточное количество субстратов и кислорода, происходила эффективная их утилизация и непрерывно образовывались достаточные количества АТФ.

Если потребность в АТФ не удовлетворяется, возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к закономерным метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели клеток. При этом возникают также разнообразные приспособительные и компенсаторные реакции. Совокупность всех этих процессов называется **гипоксией**.

Гипоксия встречается весьма часто и служит патогенетической основой или важным компонентом множества заболеваний. В зависимости от этиологии, степени скорости развития и продолжительности гипоксического состояния, реактивности организма проявления ги-

поксии могут значительно варьировать, сохраняя, однако, основные существенные особенности. Таким образом, можно определить **гипоксию как типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточности биологического окисления и обусловленной ею энергетической необеспеченности жизненных процессов.**

13.2. НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

Термин **гипоксия** происходит от греч. hypo — под, ниже и лат. oxygenium — кислород. В таком понимании синонимами гипоксии являются распространенные термины «кислородное голодание» и «кислородная недостаточность». Однако, по-видимому, более адекватно объективной основе термина «гипоксия» производить его корень «окс» не от «oxygenium» — кислород, а от «oxydation» — окисление. В литературе (в том числе иностранной) до настоящего времени встречается термин «а н о к с и я», в строгом смысле означающий полное отсутствие кислорода или полное прекращение окислительных процессов. Однако таких состояний при жизни организма никогда не бывает, и термин считается устаревшим и неудачным. По тем же причинам неадекватен термин «а н о к с е м и я», иногда используемый в качестве синонима **«гипоксемии»** (пониженное напряжение и содержание кислорода в крови).

13.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В зависимости от **причин возникновения и механизмов развития** различают гипоксию, обусловленную недостатком кислорода во вдыхаемом воздухе, недостаточным поступлением его в организм, недостаточным транспортом к клеткам и нарушением утилизации в митохондриях.

Соответственно выделяют следующие основные типы гипоксии:

1. Экзогенный:
   а) гипобарический;
   б) нормобарический.
2. Респираторный (дыхательный).
3. Циркуляторный (сердечно-сосудистый).

4. Гемический (кровяной).
5. Тканевый (первично-тканевый).
6. Перегрузочный (гипоксия нагрузки).
7. Субстратный.
8. Смешанный.

По критерию распространенности гипоксического состояния различают: а) местную и б) общую гипоксию.

По скорости развития и длительности: а) молниеносную, б) острую, в) подострую, г) хроническую.

По степени тяжести: а) легкую, б) умеренную, в) тяжелую, г) критическую (смертельную) гипоксию.

13.4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ ГИПОКСИИ

13.4.1. Экзогенный тип гипоксии

Данный тип гипоксии возникает вследствие уменьшения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Гипобарическая гипоксия обусловлена общим снижением барометрического давления и наблюдается при подъеме на горы или в негерметизированных летательных аппаратах без индивидуальных кислородных систем («горная» и «высотная» болезни). Заметные нарушения обычно отмечаются при P_o, порядка 100 мм рт.ст. (что соответствует высоте около 3500 м); при P_o, равном 50—55 мм рт.ст. (8000—8500 м), возникают тяжелые расстройства, не совместимые с жизнью. Со специальными целями гипобарическую гипоксию вызывают путем дозированного откачивания воздуха из барокамер, в которых находятся испытуемые люди или экспериментальные животные.

Нормобарическая гипоксия развивается при нормальном общем барометрическом давлении, но сниженном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе, например при нахождении в замкнутых помещениях малого объема, работах в шахтах, колодцах, при неисправностях систем кислородообеспечения специальных защитных костюмов, в кабинах летательных аппаратов, подводных лодках, а также при некоторых неисправностях наркозно-дыхательной аппаратуры.

Патогенетической основой экзогенного типа гипоксии во всех случаях является артериальная гипоксемия, т.е. уменьшение напряжения кислорода в плазме артериальной крови, приводящее к недостаточному насыщению гемоглобина кислородом и снижению общего со-

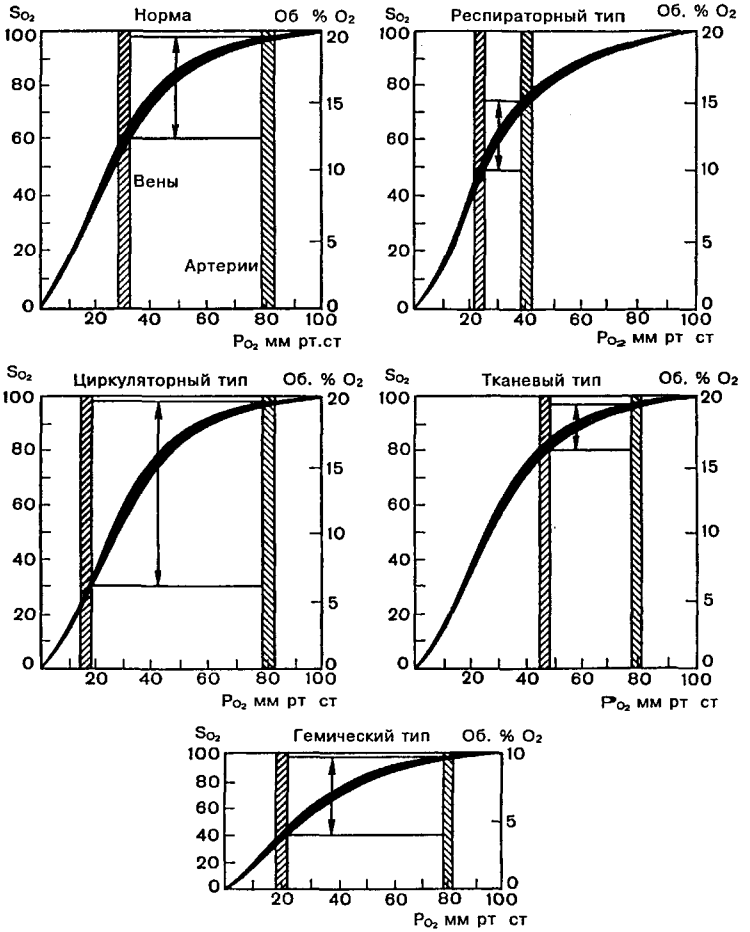


Рис 7 Кривые насыщения гемоглобина кислородом в норме и при основных типах гипоксии.

P_{O_2} — парциальное напряжение кислорода в крови; S_{O_2} — насыщение гемоглобина кислородом (%); об.% O_2 содержание кислорода в крови (объемные проценты)

держания его в крови (рис.7). Дополнительное отрицательное влияние на организм может оказывать гипокапния, нередко развивающаяся при экзогенной гипоксии в результате компенсаторной гипервентиляции легких и приводящая к ухудшению кровоснабжения мозга, сердца, нарушениям электролитного баланса и алкалозу.

13.4.2. Респираторный (дыхательный) тип гипоксии

Возникает в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений, избыточным вне- и внутрилегочным шунтированием венозной крови или при затруднении диффузии кислорода в легких. Патогенетической основой респираторной гипоксии, как и экзогенной, также является артериальная гипоксемия, в большинстве случаев сочетающаяся с гиперкапнией (см. рис.7).

13.4.3. Циркуляторный (сердечно-сосудистый) тип гипоксии

Развивается при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей. Уменьшение количества крови, протекающей через капилляры в единицу времени, может быть обусловлено общей гиповолемией, т.е. уменьшением объема крови в сосудистом русле (при массивной кровопотере, обезвоживании организма и др.) и нарушениями функций сердца и сосудов. Расстройства сердечной деятельности могут быть следствием повреждения миокарда, перегрузки сердца и нарушений экстракардиальной регуляции, приводящих к уменьшению минутного объема сердца. Циркуляторная гипоксия сосудистого происхождения может быть связана с чрезмерным увеличением емкости сосудистого русла и депонированной фракции крови вследствие пареза сосудистых стенок в результате экзо- и эндогенных токсических влияний, аллергических реакций, нарушений электролитного баланса, при недостаточности глюкортикоидов, а также при нарушениях рефлекторной и центрогенной вазомоторной регуляции и других патологических состояниях, сопровождаю-

щихся падением тонуса сосудов. Циркуляторная гипоксия может возникать в связи с расстройствами микроциркуляции, обусловленными распространенными изменениями стенок микрососудов, агрегацией форменных элементов крови, повышением ее вязкости, свертываемости и другими факторами, затрудняющими продвижение крови через капиллярную сеть вплоть до полного стаза. Причиной нарушений микроциркуляции может стать избыточное артериоловенулярное шунтирование крови, обусловленное спазмом прекапиллярных сфинктеров (например, при острой кровопотере). Особое место занимает гипоксия, связанная с нарушением транспорта кислорода в клетки на внесосудистом участке микроциркуляторной системы: периваскулярном, межклеточном и внутриклеточном пространствах, базальной и клеточных мембранах. Такая форма гипоксии возникает при ухудшении проницаемости мембран для кислорода, при интерстициальном отеке и других патологических изменениях межклеточной среды (подробней см. раздел «Расстройства микроциркуляции»).

Циркуляторная гипоксия может носить локальный характер при недостаточном притоке крови к отдельному органу или участку ткани или затруднении оттока крови (см. разделы «Венозная гиперемия», «Ишемия»).

Гемодинамические показатели в разных случаях циркуляторной гипоксии могут варьировать в широких пределах. Для газового состава крови в типичных случаях характерны нормальное напряжение и содержание кислорода в артериальной крови, снижение этих показателей в венозной крови и высокая артериовенозная разница по кислороду (см. рис.7). Исключением могут стать случаи распространенного прекапиллярного шунтирования, когда кровь переходит из артериальной системы в венозную, минуя обменные микрососуды, в результате чего в венозной крови остается много кислорода, хотя ткани при этом испытывают гипоксию.

13.4.4. Гемический (кровяной) тип гипоксии

Возникает в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови при анемиях, гидремии и при нарушении способности

гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород.

Выраженные анемии могут быть обусловлены подавлением костномозгового кроветворения в результате его истощения, повреждения токсическими факторами, ионизирующей радиацией, лейкозным процессом и метастазами опухолей, а также при дефиците компонентов, необходимых для нормального эритропоэза и синтеза гемоглобина: железа, витаминов, эритропоэтина и др.

Кислородная емкость крови понижается при гемодилюции различного происхождения, например в постгеморрагическом периоде, при вливании значительных объемов физиологического раствора, различных кровезаменителей.

Нарушения кислородтранспортных свойств крови могут развиваться при качественных изменениях гемоглобина. Наиболее часто такая форма гемической гипоксии наблюдается при отравлении окисью углерода (угарным газом), приводящем к образованию карбоксигемоглобина, метгемоглобинообразователями, при некоторых врожденных аномалиях гемоглобина, а также при нарушениях физико-химических свойств внутренней среды организма, влияющих на процессы его оксигенации в капиллярах легких и дезоксигенации в тканях.

Окись углерода (CO) обладает чрезвычайно высоким сродством к гемоглобину, почти в 300 раз превосходя сродство к нему кислорода и образуя лишенный способности транспортировать и отдавать кислород комплекс ярко-красного цвета — карбоксигемоглобин (HbCO).

Интоксикация окисью углерода возможна в различных производственных условиях, металлургических цехах, на коксохимических, кирпичных и цементных заводах, различных химических производствах, а также в гаражах, на городских магистралях с интенсивным автотранспортным движением и др. Отравления окисью углерода нередки в жилых помещениях при неисправности газовых приборов или печного отопления, а также при пожарах. Даже при относительно небольших концентрациях CO в воздухе тяжелая гипоксия может наступить через несколько минут; при длительном вдыхании опасны самые минимальные

концентрации. Так, при содержании CO в воздухе порядка 0,005 % до 30 % гемоглобина превращается в HbCO; при 0,01 % CO образуется около 70 % HbCO, что является смертельным. При устранении CO из вдыхаемого воздуха происходят медленная диссоциация HbCO и восстановление нормального гемоглобина.

Метгемоглобин — met-Hb (окрашенный в темно-коричневый цвет) отличается от нормального Hb тем, что железо гема в нем находится не в виде Fe^{2+}, а окислено до Fe^{3+}. Таким образом, met-Hb представляет собой «истинно» окисленную форму Hb, причем к дополнительной валентности железа в качестве лиганда обычно присоединяется OH-группа. К транспорту кислорода met-Hb неспособен. Небольшие, «физиологические» количества метгемоглобина постоянно образуются в организме под воздействием активных форм кислорода; патологическая метгемоглобинемия возникает при воздействии большой группы веществ, так называемых метгемоглобинообразователей. К ним относятся нитраты и нитриты, окислы азота, производные анилина, бензола, некоторые токсины инфекционного происхождения, ряд лекарственных веществ (фенацетин, амидопирин, сульфаниламиды) и др. Значительные количества met-Hb могут образоваться при накоплении в организме эндогенных перекисей и других активных радикалов.

Кроме HbCO и met-Hb, при различных интоксикациях возможно образование и других соединений Hb, плохо переносящих O_2: нитрокси-Hb, карбиламин-Hb и др.

Ухудшение O_2-транспортных свойств Hb может быть обусловлено наследственными дефектами строения его молекулы. Такие патологические формы Hb могут обладать как пониженным, так, напротив, значительно повышенным сродством к O_2, что сопровождается затруднением присоединения O_2 в легких или его отдачи в тканях (рис. 8).

Неблагоприятное влияние на условия оксигенации и особенно дезоксигенации Hb могут оказывать некоторые сдвиги физико-химических свойств среды: pH, P_{CO_2} (рис. 9), концентрации электролитов и др. Смещение кривой насыщения Hb может также возникать при ги-

пероксии в результате повреждения системы гликолиза в эритроцитах и изменения содержания в них 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ).

Значительное ухудшение переноса и отдачи кровью O_2 наступает также при изменениях физических свойств эритроцитов, их значительной агрегации и «сладже».

Для гемической гипоксии характерно сочетание нормального напряжения кислорода в артериальной крови с пониженным его объемным содержанием. Напряжение и содержание O_2 в венозной крови понижены (см. рис.7).

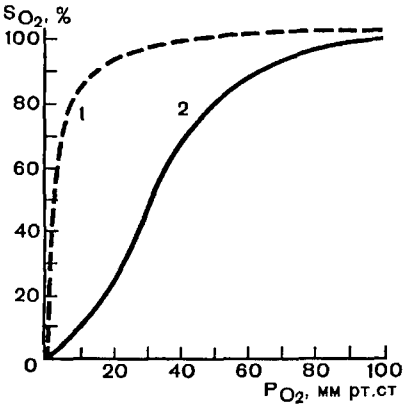


Рис. 8. Кривые насыщения кислородом нормального (2) и патологического гемоглобина с повышенным сродством к кислороду (1).

Обозначения те же, что на рис. 7

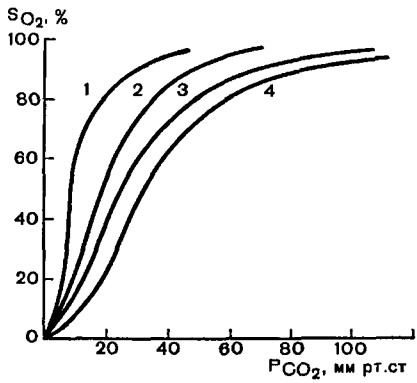


Рис. 9. Зависимость насыщения гемоглобина кислородом от напряжения двуокиси углерода.

S_{O_2} — насыщение гемоглобина кислородом (%); P_{CO_2} — парциальное напряжение двуокиси углерода. 1 — 3 мм рт.ст CO_2; 2 — 20 мм рт.ст CO_2; 3 — 40 мм рт.ст CO_2; 4 — 80 мм рт.ст CO_2.

13.4.5. Тканевый тип гипоксии

Тканевый (или первично-тканевый; не вполне правильное название — гистотоксический) тип гипоксии развивается вследствие нарушения способности клеток поглощать кислород или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления в результате разобщения окисления и фосфорилирования.

Утилизация O_2 тканями может затрудняться в результате действия различных ингибиторов ферментов биологического окисления, неблагоприятных изменений физико-химических параметров внутренней среды, нарушения синтеза ферментов и дезинтеграции мембранных структур клетки.[1]

Ингибирование ферментов может происходить тремя основными путями:

1) специфическое связывание активных центров фермента: например, весьма активное связывание трехвалентного железа окисленной формы геминфермента ионом циана (CN^-) при отравлении цианидами, подавление активных центров дыхательных ферментов ионом сульфида, некоторыми антибиотиками и др.;

2) связывание функциональных групп белковой части молекулы фермента (ионы тяжелых металлов, алкилирующие агенты);

3) конкурентное торможение путем блокады активного центра ферментов «псевдосубстратами», например ингибирование сукцинатдегидрогеназы малоновой и другими дикарбоновыми кислотами.

Отклонения физико-химических параметров внутренней среды организма (pH, температура, концентрация электролитов и др.), возникающие при разнообразных заболеваниях и патологических процессах, могут существенно снижать активность ферментов биологического окисления.

[1]Из сказанного ясно, что предложенное в 1932 г. Питерсом и Ван-Слайком и иногда используемое в настоящее время название «гистотоксическая гипоксия» не является точным, так как нарушение утилизации O_2 при его нормальной доставке в ткани может быть обусловлено отнюдь не только токсическими воздействиями.

Нарушение синтеза ферментов может возникать при дефиците специфических компонентов, необходимых для их образования: витаминов B_1 (тиамин), B_3 (PP, никотиновая кислота) и др., а также при кахексии различного происхождения и других патологических состояниях, сопровождающихся грубыми нарушениями белкового обмена.

Дезинтеграция биологических мембран является одним из важнейших факторов, приводящих к нарушению утилизации O_2. Такая дезинтеграция может быть обусловлена многочисленными патогенными воздействиями, вызывающими повреждение клетки: высокой и низкой температурой, экзогенными ядами и эндогенными продуктами нарушенного метаболизма, инфекционно-токсическими агентами, проникающей радиацией, свободными радикалами и др. (см. раздел «Повреждение клетки»). Нередко повреждение мембран возникает как осложнение гипоксии респираторного, циркуляторного или гемического типа. Практически почти любое тяжелое состояние организма содержит элемент тканевой гипоксии такого рода.

Гипоксия разобщения представляет собой своеобразный вариант тканевого типа гипоксии, возникающий при резко выраженном уменьшении сопряженности окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. Потребление тканями O_2 при этом обычно возрастает, однако значительное увеличение доли энергии, рассеиваемой в виде тепла, приводит к энергетическому «обесцениванию» тканевого дыхания и его относительной недостаточности. Разобщающими свойствами обладают многие вещества экзо- и эндогенного происхождения: избыток ионов H^+ и Ca^{2+}, свободных жирных кислот, адреналина, тироксина и трийодтиронина, а также некоторые лекарственные вещества (дикумарин, грамицидин и др.), микробные токсины и ряд других агентов.

Газовый состав крови в типичных случаях тканевой гипоксии характеризуется нормальными параметрами кислорода в артериальной крови (Pa_{O_2}, Sa_{O_2}, Va_{O_2}), значительным их повышением в венозной крови и соответственным уменьшением артериовенозной разницы по кислороду (см. рис.7). (При гипоксии разобщения могут складываться различные другие соотношения.)

13.4.6. Перегрузочный тип гипоксии

Перегрузочный тип («гипоксия нагрузки») возникает при чрезмерно напряженной деятельности какого-либо органа или ткани, когда функциональные резервы систем транспорта и утилизации кислорода и субстратов даже без наличия в этих системах патологических изменений оказываются недостаточными для обеспечения резко увеличенной потребности. Практическое значение эта форма гипоксии имеет в основном применительно к тяжелым нагрузкам на мышечные органы: скелетные мышцы и миокард. При чрезмерной нагрузке на сердце возникают относительная коронарная недостаточность, локальная гипоксия сердца и вторичная общая циркуляторная гипоксия. При чрезмерной мышечной работе наряду с гипоксией самих скелетных мышц возникают конкурентные отношения в распределении кровотока, приводящие к ишемии других тканей и развитию распространенной гипоксии.

Для гипоксии нагрузки характерны значительный кислородный долг, венозная гипоксемия и гиперкапния.

13.4.7. Субстратный тип гипоксии

В абсолютном большинстве случаев гипоксия связана с недостаточным транспортом или нарушением утилизации O_2. В нормальных условиях запас субстратов в организме достаточно велик и намного превосходит резервы O_2. Однако в некоторых случаях при нормальной доставке O_2, нормальном состоянии мембран и ферментных систем возникает первичный дефицит субстратов, приводящий к нарушению работы всех взаимосвязанных звеньев биологического окисления. Практически в большинстве случаев такая гипоксия связана с дефицитом в клетках глюкозы. Так, прекращение поступления глюкозы в головной мозг уже через 5—8 мин (т.е. примерно через такой же срок, как после прекращения доставки O_2) ведет к гибели наиболее чувствительных нервных клеток.

Углеводное голодание и гипоксия инсулинзависимых тканей возникают при некоторых формах сахарного диабета и других расстройствах углеводного обмена. Подобная форма гипоксии может развиться и при дефиците

некоторых других субстратов (например, жирных кислот в миокарде, при общем тяжелом голодании и др.).

13.4.8. Смешанный тип гипоксии

Наблюдается наиболее часто и представляет собой сочетание двух и более основных ее типов. В некоторых случаях гипоксический фактор сам по себе отрицательно влияет на несколько звеньев транспорта и утилизации O_2 (например, барбитураты подавляют окислительные процессы в клетках и одновременно угнетают дыхательный центр, вызывая легочную гиповентиляцию). Аналогичные состояния возникают при одновременном действии на организм нескольких различных по точкам приложения гипоксических факторов.

Часто первично возникшая гипоксия любого типа, достигнув определенной степени, вызывает нарушения деятельности других органов и систем, участвующих в обеспечении биологического окисления. Практически любая тяжелая гипоксия носит смешанный характер.

13.5. Характеристика гипоксических состояний в зависимости от распространенности, скорости развития, продолжительности и степени тяжести

Различают **местную** и **общую** гипоксию. Местная гипоксия чаще всего связана с локальными нарушениями кровоснабжения; при общей гипоксии любого типа она носит распространенный характер, но разные органы и ткани поражаются в неодинаковой степени в связи с весьма значительными различиями их устойчивости к гипоксии. Так, кости, хрящи, сухожилия сохраняют нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом; скелетные мышцы — около 2 ч; миокард — 20—40 мин; почки, печень — примерно столько же. Наиболее чувствительна к гипоксии нервная система и особенно головной мозг. В коре большого мозга признаки повреждения обнаруживаются уже через 2,5—3 мин, в продолговатом мозге через 10—15 мин. Через 6—8 мин наступает массовая гибель корковых клеток. Таким образом, строго говоря, при жизни организма действительно «общей гипоксии» быть не может. При

любой ее тяжести различные органы и ткани находятся в разном состоянии, и некоторые из них гипоксии не испытывают Однако, учитывая исключительную важность мозга и особенную его ранимость при гипоксии, общую гипоксию организма человека часто отождествляют именно с гипоксией головного мозга.

По скорости развития, продолжительности точных объективных критериев для ее разграничения пока не существует. Однако в повседневной клинической практике обычно различают следующие ее виды: **молниеносная** гипоксия, развивающаяся до тяжелой или даже смертельной степени за секунды или немногие десятки секунд; **острая** гипоксия — в течение нескольких минут или десятков минут; **подострая** гипоксия — в течение нескольких часов или десятков часов; **хроническая** гипоксия развивается и продолжается неделями, месяцами и годами.

По тяжести градация гипоксических состояний проводится по отдельным клиническим и лабораторным признакам, характеризующим нарушения той или иной физиологической системы или сдвиги параметров внутренней среды. Наиболее часто в качестве критериев используются неврологическая симптоматика, а также состояние кровообращения, дыхания и биохимические параметры, такие как КОС, содержание пирувата и лактата и их соотношение, изоферменты лактатдегидрогеназы и др.

13.6. ЗАЩИТНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ГИПОКСИИ

13.6.1. Экстренная адаптация

При воздействии на организм факторов, вызывающих гипоксию, обычно быстро возникает ряд приспособительных реакций, направленных на ее предотвращение или устранение. Важное место среди экстренных приспособительных механизмов принадлежит системам транспорта кислорода. Дыхательная система реагирует увеличением альвеолярной вентиляции за счет углубления, учащения дыхания и мобилизации резервных альвеол; одновременно усиливается легочный кровоток. Реакции гемодинамической системы выражаются увели-

чением общего объема циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, увеличения венозного возврата и ударного объема, тахикардии, а также перераспределением кровотока, направленным на преимущественное кровоснабжение мозга, сердца и других жизненно важных органов.

В системе крови проявляются резервные свойства гемоглобина, определяемые кривой взаимоперехода его окси- и дезоксиформ в зависимости от P_{O_2} в плазме крови, pH, P_{CO_2} и некоторых других физико-химических факторов, что обеспечивает достаточное насыщение крови кислородом в легких даже при значительном его дефиците и более полное отщепление кислорода в испытывающих гипоксию тканях. Кислородная емкость крови увеличивается также за счет усиленного вымывания эритроцитов из костного мозга.

Приспособительные механизмы на уровне систем утилизации кислорода проявляются в ограничении функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении биологического окисления, увеличении сопряженности окисления и фосфорилирования, усиления анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза.

13.6.2. Долговременная адаптация

Повторяющаяся гипоксия умеренной интенсивности способствует формированию состояния долговременной адаптации организма, в основе которой лежит повышение возможностей систем транспорта и утилизации кислорода: стойкое увеличение диффузионной поверхности легочных альвеол, более совершенная корреляция легочной вентиляции и кровотока, компенсаторная гипертрофия миокарда, увеличенное содержание гемоглобина в крови, а также увеличение количества митохондрий на единицу массы клетки.

13.7. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ГИПОКСИИ

При недостаточности или истощении приспособительных механизмов возникают функциональные и структурные нарушения вплоть до гибели организма

Метаболические изменения раньше всего наступают в энергетическом и углеводном обмене: уменьшается содержание в клетках АТФ при одновременном увеличении концентрации продуктов его гидролиза — АДФ, АМФ и неорганического фосфата; в некоторых тканях (особенно в головном мозге) еще раньше падает содержание креатинфосфата. Значительно активируется гликолиз, вследствие чего падает содержание гликогена и увеличивается концентрация пирувата и лактата; это способствует также общему замедлению окислительных процессов и затруднению энергозависимых процессов ресинтеза гликогена из молочной кислоты. Недостаточность окислительных процессов влечет за собой ряд других обменных сдвигов, нарастающих по мере углубления гипоксии: нарушается обмен липидов, белков, электролитов, нейромедиаторов; возникают метаболический ацидоз, отрицательный азотистый баланс. При дальнейшем усугублении гипоксии угнетается и гликолиз, усиливаются процессы деструкции и распада.

Нарушения функций нервной системы обычно начинаются в сфере высшей нервной деятельности (ВНД) и проявляются в расстройстве наиболее сложных аналитико-синтетических процессов. Нередко наблюдается своеобразная эйфория, теряется способность адекватно оценивать обстановку. При углублении гипоксии возникают грубые нарушения ВНД вплоть до утраты способности к простому счету, помрачения и полной потери сознания. Уже на ранних стадиях гипоксии наблюдается расстройство координации вначале сложных, а затем и простейших движений, переходящее в адинамию.

Нарушения кровообращения выражаются в тахикардии, ослаблении сократительной способности сердца, аритмиях вплоть до фибрилляции предсердий и желудочков. Артериальное давление вначале может повышаться, а затем прогрессивно падает вплоть до развития коллапса; возникают расстройства микроциркуляции. В системе дыхания после стадии активации возникают диспноэтические явления с различными нарушениями ритма и амплитуды дыхательных движений. После нередко наступающей кратковременной остановки появляется терминальное (агональное) дыхание в виде редких глубоких судорожных «вздохов», посте-

пенно ослабевающих вплоть до полного прекращения При особо быстро развивающейся (молниеносной) гипоксии большая часть клинических изменений отсутствует, так как очень быстро происходит полное прекращение жизненно важных функций и наступает клиническая смерть. Хронические формы гипоксии, возникающие при длительной недостаточности кровообращения, дыхания, при болезнях крови и других состояниях, сопровождающихся стойкими нарушениями окислительных процессов в тканях, проявляются повышенной утомляемостью, одышкой, сердцебиением при небольшой физической нагрузке, общим дискомфортом, постепенно развивающимися дистрофическими изменениями в различных органах и тканях.

13.8. ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ. ГИПОКСИЯ КАК ЛЕЧЕБНОЕ СРЕДСТВО

Профилактика и лечение гипоксии зависят от вызвавшей ее причины и должны быть направлены на ее устранение или ослабление. В качестве общих мер применяют вспомогательное или искусственное дыхание, дыхание кислородом под нормальным или повышенным давлением, электроимпульсную терапию нарушений сердечной деятельности, переливание крови, фармакологические средства. В последнее время получают распространение так называемые антиоксиданты — средства, направленные на подавление свободнорадикального окисления мембранных липидов, играющего существенную роль в гипоксическом повреждении тканей, и антигипоксанты, оказывающие непосредственное благоприятное действие на процессы биологического окисления.

Устойчивость к гипоксии может быть повышена специальными тренировками для работы в условиях высокогорья, в замкнутых помещениях и других специальных условиях.

В последнее время получены данные о перспективности использования для профилактики и терапии различных заболеваний, содержащих гипоксический компонент, тренировку дозированной гипоксией по определенным схемам и выработку долговременной адаптации к ней.

14. ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И РЕАКЦИИ: РАССТРОЙСТВА ИММУНИТЕТА

Профессор П.Ф.Литвицкий

14.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

Иммуногенная реактивность характеризует (количественно и качественно) ответ организма на антигенный стимул. Материальным субстратом иммуногенной реактивности является иммунная или иммунокомпетентная система (ИКС). Эволюционно ИКС сформировалась как механизм контроля за индивидуальным антигенным составом организма. В основе этого механизма лежит способность клеток ИКС отличать собственные клетки и соединения, содержащие белок, от чужеродных Обнаружение последних сопровождается, как правило, инактивацией, разрушением и элиминацией их из организма.

Инициальным этапом иммунной реакции является распознавание антигена: если он чужероден для организма, информация о нем передается эфферентным клеткам ИКС

Антиген — это вещество экзо- или эндогенного происхождения, как правило, вызывающее иммунную реакцию Последняя заключается в выработке иммунных, специфических антител и(или) лимфоцитов и взаимодействии их (а также других факторов) с антигеном, сопровождающимся его инактивацией и(или) элиминацией

Виды антигенов. Все антигены условно разделяют на несколько групп в зависимости от их биохимической структуры, происхождения, пути попадания в организм и других критериев.

Виды антигенов

I. **По биохимической структуре:**

1 Белки, белоксодержащие соединения («полноценные»).
2. Небелковые агенты («неполноценные» антигены — гаптены).

II. По происхождению:

1. Экзогенные:
   а) инфекционные, паразитарные,
   б) неинфекционные.
2. Эндогенные:
   а) инфекционные, паразитарные,
   б) неинфекционные.

По биохимической структуре антигены делят на два вида:

1. Белки и белоксодержащие соединения. Наиболее иммуногенны высокомолекулярные белки. Меньшими иммуногенными свойствами обладают гликопротеиды, нуклеопротеиды, липопротеиды.

2. Небелковые соединения — гаптены (от греч. hapto — схватывать). К ним относятся, в частности, полисахариды, липиды, некоторые синтетические полимеры, неорганические вещества (соединения йода, брома, висмута), лекарственные средства. Сами по себе гаптены неиммуногенны. Однако после их взаимодействия с белками или клетками организма они приобретают способность вызывать иммунные реакции.

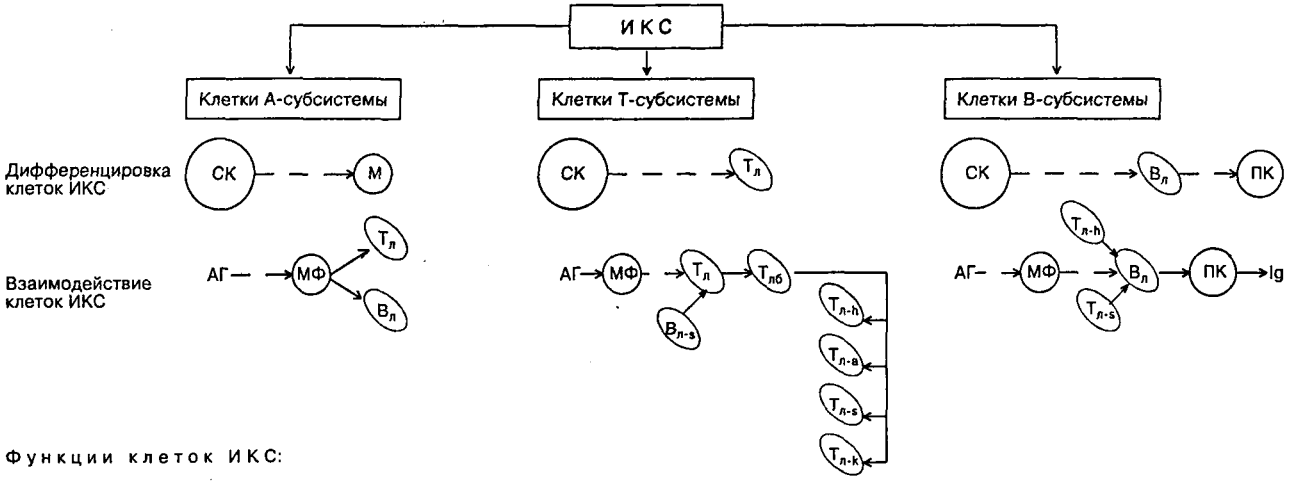
По происхождению антигены делят на экзогенные и эндогенные.

1. Экзогенные. К ним относится бóльшая часть антигенов. В свою очередь они дифференцируются на две группы: а) инфекционно-паразитарного генеза (антигены вирусов, риккетсий, бактерий, паразитов); б) неинфекционного происхождения (чужеродные белки и белоксодержащие соединения; гаптены, входящие в состав пыли, пищевых продуктов, пыльцы растений, ряда лекарственных веществ);

2. Эндогенные (аутоантигены). Они также подразделяются на: а) инфекционные и(или) паразитарные (чаще всего это белковые компоненты сапрофитов, «заселяющих» миндалины, кишечник, слизистые рта, дыхательных путей) и б) неинфекционные. Они образуются при повреждении структуры собственных белков, при конъюгации гаптенов с белками клеток и биологических жидкостей организма, при мутациях в геноме клеток или при выработке или аномальных белков.

Схема 10

Структура иммунокомпетентной системы (ИКС)



Условные обозначения:

СК – стволовая гемопоэтическая клетка; М – моноцит; МФ – макрофаг; $Т_л$ – Т-лимфоцит; $В_л$ – В-лимфоцит; ПК – плазматическая клетка; АГ – антиген; Ig – иммуноглобулин; $Т_{лб}$ – Т-лимфобласт; $Т_{л\text{-}h}$ – $Т_л$-helper; $Т_{л\text{-}s}$ – $Т_л$-supressor; $Т_{л\text{-}a}$ – $Т_л$-amplifier; $Т_{л\text{-}k}$ – $Т_л$-killer; $В_{л\text{-}s}$ – $В_л$-supressor; АР – аллергические реакции.

Степень иммуногенности антигенов различна. Она зависит как от характеристик самого антигена, так и состояния иммунокомпетентной системы организма.

Важными факторами, повышающими иммуногенность антигенов, являются их большая молекулярная масса (более 1—2 млн дальтон); значительная химическая неоднородность антигена (в частности, наличие в его молекуле ароматических соединений); генетическая чужеродность (чем больше филогенетическое различие, тем более выражена иммунная реакция); высокая доза антигена; путь попадания антигена в организм (иммунные реакции, как правило, выражены максимально при парентеральном ее введении).

Обнаружение, деструкция и(или) элиминация антигенов из организма обеспечивается его иммунокомпетентной системой.

Иммунокомпетентная система. Иммунокомпетентная система (ИКС) представляет собой совокупность органов, тканей и клеток, обеспечивающих биохимическую, структурную и функциональную индивидуальность организма путем обнаружения, деструкции и элиминации из него носителей чужеродной генетической информации.

ИКС представлена тремя субсистемами клеток: А, В и Т (схема 10).

Субсистема А-клеток (от лат. adhaesio — прилипание). Ее составляют в основном мононуклеарные клетки — моноциты и тканевые макрофаги. Эти клетки обладают высокой способностью обнаруживать чужеродные антигены, поглощать их и передавать информацию о них Т- и В-лимфоцитам. Отсюда их другие названия: акцессорные, вспомогательные (англ. accesory — вспомогательный) или А-клетки.

Субсистема В-клеток образуется различными клонами В-лимфоцитов. Название субсистемы обусловлено тем, что лимфоциты, представляющие ее, формируются в бурсе (от лат. bursa — сумка) Фабрициуса у птиц, у которых была обнаружена эта популяция клеток, или в «аналогах» бурсы у млекопитающих (в костном мозге — англ. bone marrow, а также, возможно, в групповых лимфатических фолликулах, пейеровых бляшках кишечника, миндалинах, определенных зонах селезенки и лимфатических узлов).

При первом контакте антигена с В-лимфоцитами часть их превращается в плазматические, антителопродуцирующие клетки, а часть — в долгоживущие, рециркулирующие клетки иммунной памяти. Повторный контакт последних с тем же антигеном сопровождается массированной бласттрансформацией лимфоцитов памяти с последующей дифференцировкой их в плазматические клетки, вырабатывающие специфические антитела. Последние представляют собой белки, относящиеся к их глобулиновым фракциям. Иммуноглобулины вступают с антигенами в специфическое взаимодействие с образованием комплекса «антиген—антитело». Многие иммуноглобулины обладают также свойством связывать определенные фракции комплемента.

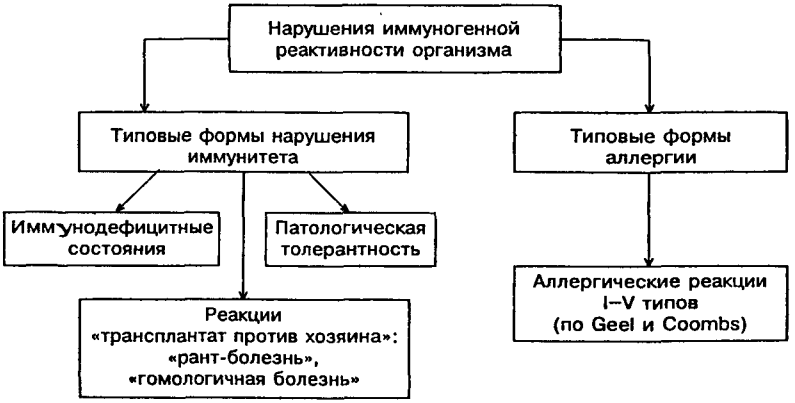
У человека выделяют 5 основных классов иммуноглобулинов: A, E, G, M, D. Молекула иммуноглобулина, как правило, состоит из четырех цепей: двух тяжелых, обозначенных Н-цепями (от англ. heavy — тяжелый), так как они имеют большую массу — около 55 килодальтон, и двух легких L-цепей (от англ. light — легкий). Масса последних около 25 килодальтон.

Субсистема Т-клеток представлена различными клонами Т-лимфоцитов. Их пролиферация и созревание происходят в основном с участием вилочковой железы (лат. thymus). С этим связано их обозначение: Т-лимфоциты (тимусзависимые). Первый контакт Т-клеток с антигеном сопровождается их бласттрансформацией и дифференцировкой в зрелые, долгоживущие лимфоциты различных субпопуляций, включая клетки памяти. При повторном контакте с тем же антигеном клетки памяти претерпевают бласттрансформацию и дифференцируются в специфические Т-лимфоциты разных клонов.

Иммунный ответ «организуется» клетками всех субсистем ИКС. При этом важно, что в Т- и В-субсистемах, помимо «исполнительных» клеток (плазматических, Тл — killer), имеются и регуляторные (Тл-хелперы, Тл-супрессоры, Вл-супрессоры и др.). Эти клетки влияют на пролиферацию и дифференцировку других лимфоцитов. Нарушение функционирования ИКС, как правило, сопровождается развитием разнообразных иммунопатологических состояний (схема 11).

Схема 11

Типовые формы нарушения иммуногенной реактивности организма



14.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Нарушения иммунитета в большинстве случаев являются следствием дефекта («недостаточности») одного или одновременно нескольких механизмов, необходимых для обеспечения эффективного иммунного ответа. В связи с этим в целом нарушения иммунитета нередко объединяют понятием об иммунодефицитных (ИДС) или иммунопатологических состояниях (ИПС).

Под иммунодефицитными понимают состояния, характеризующиеся значительным снижением активности или неспособностью организма к эффективному осуществлению реакций клеточного и(или) гуморального иммунитета. Это проявляется, как правило, высокой склонностью организма к развитию различных инфекционных, паразитарных, опухолевых и аллергических заболеваний.

14.2.1. Виды иммунопатологических состояний

I. **По происхождению:**

1. П е р в и ч н ы е (наследственные, врожденные). Они являются результатом генетического дефекта, обусловливающего нарушения процессов про-

лиферации, дифференцировки и функционирования клеток А, В и(или) Т-субсистем ИКС.

2. Вторичные (приобретенные в постнатальном периоде онтогенеза). Развиваются под влиянием повреждающих факторов физического (например, высокой дозы рентгеновского излучения), химического (в частности, действия цитостатических агентов) или биологического (например, значительного повышения уровня в крови глюкокортикоидов, повреждения клеток ИКС при вирусной или бактериальной инфекции) характера.

II. **По механизмам развития:**

1. Обусловленные отсутствием или значительным уменьшением числа мононуклеарных клеток, различных популяций В- и(или) Т-лимфоцитов, а также их предшественников (стволовых гемопоэтических клеток, полипотентных и других клеток) в связи с блоком процессов их деления, созревания или разрушением.
2. Обусловленные нарушением механизмов регуляции дифференцировки моноцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, а также кооперации их и других клеток, что необходимо для реализации иммунного ответа (дисрегуляторные ИДС). Наиболее часто в основе их развития лежит изменение количества в организме Т- и В-лимфоцитов-регуляторов (увеличение числа «супрессоров», уменьшение «хелперов», «амплифайеров») или биологически активных веществ (кортикостероидов, интерлейкинов, так называемых анаболических гормонов и др.).

III. **По преимущественному повреждению клеток различных субсистем ИКС:**

1. «В-зависимые», «гуморальные» ИДС.
2. «Т-зависимые», «клеточные» ИДС.
3. «А-зависимые», «фагоцитарные», «мононуклеарные» ИДС.
4. Комбинированные.

IV. **По проявлениям:**

1. Отсутствие, недостаточное количество и(или) расстройство функций клеток ИКС, т.е. собственно ИДС.
2. Патологическая толерантность организма.
3. Реакция «трансплантат против хозяина».

Схема 12

Типовые формы нарушения иммунитета

	ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ИДС)	ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ	РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»
По происхождению	Наследственные, врожденные (первичные) Приобретенные (вторичные)	Наследственная, врожденная (первичная) Приобретенная (вторичная)	Приобретенные
По механизму	Парциальное или сочетанное торможение деления и(или) созревания $Т_л$, $В_л$, моноцитов Регуляторная депрессия активности клеток ИКС Разрушение клеток ИКС	«Иммунодефицитная» «Супрессорная» «Изоляционная» «Перегрузочная»	Повреждение органов, тканей, клеток ИКС реципиента («хозяина») клетками ИКС донора (трансплантата)
По проявлениям	Преимущественно Т-ИДС; В-ИДС; А-ИДС; комбинированные ИДС	Толерантность к антигенам клеток опухоли, трансплантата Толерантность к антигенам микроорганизмов, вирусов, паразитов	«Рант-болезнь» «Гомологичная болезнь»

Условные обозначения:

$Т_л$, $В_л$ — соответственно Т- и В-лимфоциты; ИДС — иммунодефицитное состояние; ИКС — иммунокомпетентная система.

14.2.2. Характеристика отдельных иммунопатологических состояний

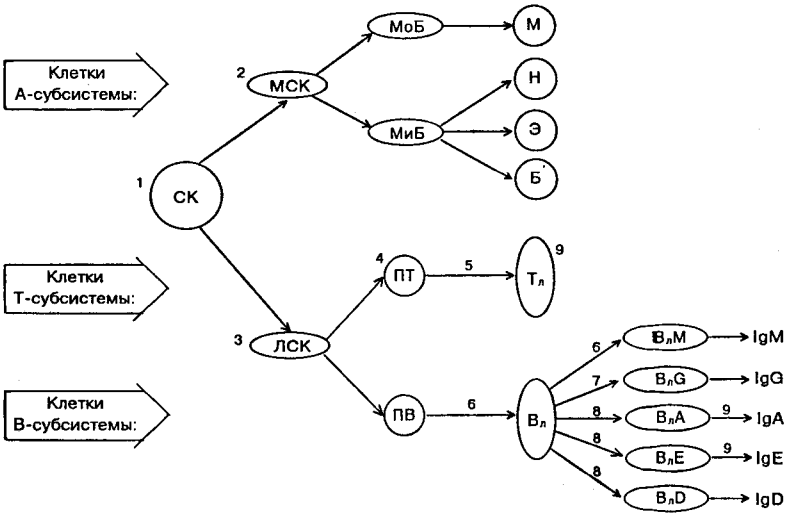
Выделяют три группы основных типовых форм расстройств иммунитета: ИДС, патологическую толерантность и реакцию «трансплантат против хозяина» (схема 12).

14.2.2.1. Иммунодефицитные состояния

Отсутствие, недостаточность количества и(или) расстройство функций клеток ИКС обычно обозначают как собственно иммунодефициты (в узком понимании этого термина).

Схема 13

Виды иммунодефицитных состояний, обусловленных блокадой созревания клеток ИКС (цифрами обозначены наиболее частые места блокады)



Условные обозначения:

1 — ретикулярная дисгенезия; 2 — моноцитопения, фагоцитарная недостаточность (синдром Чедиака—Хигаси); 3 — «швейцарский тип»; 4 — синдром Ди Джоржи; 5 — синдром Вискотта—Олдрича; 6 — синдром Брутона (агаммаглобулинемия); 7 — селективный дефицит IgG; 8 — селективный дефицит IgA, E, D; 9 — синдром Луи-Бар (Т-В-ИДС).

СК — стволовая гемопоэтическая клетка; МСК — миелостволовая клетка; ЛСК — лимфостволовая клетка; МоБ — монобласт; МиБ — миелобласт; М — моноцит; Н — нейтрофил; Э — эозинофил; Б — базофил; ПТ — клетка-предшественница Т-лимфоцитов; $Т_л$ — Т-лимфоцит; ПВ — клетка-предшественница В-лимфоцитов; $В_л$ — В-лимфоцит; $В_лM$, $В_лG$, $В_лA$, $В_лE$, $В_лD$ — соответственно В-лимфоцит, продуцирующий иммуноглобулины M, G, A, E, D; IgM, G, A, E, D — соответствующие иммуноглобулины.

Главным звеном патогенеза иммунодефицитов является блокада пролиферации и(или) созревания клеток А-, Т- и(или) В-субсистем иммунокомпетентной системы либо деления и дифференцировки предшествующих им клеток. Основные формы ИДС, развивающиеся в связи с этим, представлены на схеме 13. Большая часть приведенных на схеме форм патологии относится по происхождению к первичным формам ИДС.

Наиболее тяжелая разновидность ИДС — синдром ретикулярной дисгенезии (см. схему 13-1). Он характе-

ризуется значительным уменьшением в костном мозге количества стволовых гемопоэтических клеток и блоком созревания из них лимфо- и моноцитов с развитием дефицита клеток А-, В- и Т-субсистем.

Пациенты с этим синдромом, как правило, погибают вскоре после рождения от различных инфекций (нередко от сепсиса) или злокачественных опухолей.

Блокада пролиферации миелостволовых клеток, а также созревания миело- и монобластов (см. схему 13-2) сопровождается развитием моноцитопении, нейтропении и(или) фагоцитарной недостаточности (синдром Чедиака—Хигаси). Для пациентов с этой формой ИДС характерно, в частности, нарушение реализации реакций фагоцитоза, проявляющееся частым развитием хронических бактериальных инфекций.

Под фагоцитозом (от греч. phagein — есть, поглощать , пожирать + греч. cytos — клетка) понимают активный биологический процесс захватывания и, как правило, внутриклеточной деструкции («переваривания») живых и неживых частиц, клеток и их фрагментов специализированными клетками — фагоцитами.

Нарушения в субсистеме А-клеток ИКС проявляются расстройствами фагоцитоза — фагоцитарной недостаточностью (ФН), а также процесса представления антигена лимфоцитам.

Фагоцитарная недостаточность делится на следующие виды:

I. **По происхождению:**

1. П е р в и ч н а я (наследственная, врожденная). Большинство форм ФН передается по аутосомно-рецессивному типу наследования, реже — сцепленно с полом (с Х-хромосомой).
2. В т о р и ч н а я (приобретенная в онтогенезе). Чаще всего эти виды ФН являются результатом инфекционно-токсических заболеваний и состояний; нарушений функции печени и почек; системных болезней соединительной ткани (красной волчанки, ревматоидного артрита); опухолевой трансформации мононуклеарных клеток (например, при миелолейкозе).

II. **По механизму развития:**

1. «Л е й к о п е н и ч е с к а я». Эта ФН развивается вследствие подавления процессов пролифера-

ции и созревания моноцитов, в частности при воздействии на организм высоких доз ионизирующей радиации, ряда токсинов, аутоантител, цитостатиков (вторичные формы), либо в результате наследственной блокады деления и дифференцировки, например миелоидной стволовой клетки (первичные формы).

2. «Дисфункциональная». Этот вид ФН характеризуется парциальными или комбинированными расстройствами различных этапов процессов фагоцитоза и презентации антигена: а) подвижности фагоцитов, б) их адгезивных свойств, в) поглощения объекта фагоцитоза, г) «переработки» его (эндоцитоза) и представления антигена лимфоцитам. В основе дисфункциональных форм ФН лежат наследственные или приобретенные дефекты структуры актина фагоцитов, ферментопатии глюкозомонофосфатного шунта, гликолиза, прооксидантной системы, гидролаз лизосом (чаще всего миелопероксидазы); мембранопатии (плазмолеммы, лизосом, пероксисом и др.); дисглобулинемии (чаще с избытком IgE или недостатком IgG), сочетающиеся с нарушением процесса опсонизации и адгезивных свойств фагоцитов; недостаточность «кислороднезависимых» факторов лизиса объектов фагоцитоза (лизоцима, лактоферрина, катионных белков).

3. «Дисрегуляторная». Эта форма ФН (она чаще является приобретенной) развивается вследствие нарушения регуляции различных этапов фагоцитарной реакции и презентации антигена биологически активными веществами: 1) нейромедиаторами (катехоламинами, ацетилхолином). Избыток их или дефицит может понижать эффективность фагоцитоза; 2) гормонами. Известно, например, что значительное увеличение в плазме крови концентрации глюкокортикоидов сопровождается нарушением процессов деления и созревания моноцитов, повышением «жесткости» их мембран и снижением в связи с этим их подвижности и адгезивных свойств; 3) лейкокинами (физиологически активными веществами лейкоцитов); 4) высокоактивными БАВ другого проис-

хождения (простагландинами, биогенными аминами, кининами, пептидами и др.). Значительные отклонения их концентрации от нормального диапазона изменяют характер и интенсивность метаболизма фагоцитов, состояние их мембран, активность ферментов, влияя тем самым на возможности и реализацию процессов фагоцитоза и представления антигена лимфоцитам, делая их мало- или неэффективными.

Дефект развития на уровне лимфоидной стволовой клетки (см. схему 13-3) характеризуется нарушением дифференцировки стволовых клеток, блоком созревания Т- и В-лимфоцитов и их дефицитом. Количество В-клеток в ряде случаев может быть в пределах нормального диапазона или даже выше его, однако они не способны синтезировать иммуноглобулины в достаточном количестве. Развивается гипогаммаглобулинемия. Этот синдром получил название комбинированного ИДС (Т- и В-дефицита). Впервые он был описан швейцарскими учеными, в связи с чем получил название «швейцарский тип». Пациенты с этим типом ИДС погибают обычно в первые годы жизни от бактериальных, паразитарных или вирусных инфекций, поражений грибками. На вскрытии у них обнаруживаются гипоплазия тимуса и лимфатических узлов.

Частым клиническим проявлением комбинированного ИДС является синдром Луи-Бар (см. схему 13-9). Его описала впервые D.Louis-Bar (1941). Синдром характеризуется дефектом созревания Т- и В-лимфоцитов, снижением их числа в крови (особенно субпопуляции Т-хелперов) и дефицитом иммуноглобулинов (обычно классов А, Е, реже G). Пациенты с этим синдромом, как правило, погибают от инфекций и злокачественных новообразований.

ИДС с преимущественным нарушением клеточного звена иммунитета развивается при поражении тимуса. В частности, его врожденная гипо- или аплазия обусловливает значительный дефицит Т-лимфоцитов — синдром Ди-Джорджи (см. схему 13-4). Для этого синдрома характерны частые инфекционные поражения организма.

Дефицит Т-лимфоцитов (см. схему 13-5), сочетающийся нередко с гипогаммаглобулинемией (дисрегуляторного генеза) описан как синдром Вискотта—Олдрича. При нем

выявляются нарушение структуры и физико-химических свойств мембран Т-клеток. Клинически характеризуется частыми вирусными и бактериальными инфекциями, аллергическими реакциями, в частности экземой.

ИДС, обусловленные преимущественно дефектами дифференцировки В-лимфоцитов, проявляются гипо- или агаммаглобулинемией. Количество и функции Т-лимфоцитов при этом, как правило, не изменены. В основе развития этих форм ИДС лежит эндогенный дефект созревания пре-В-клеток в В-лимфоциты (см. схему 13-6). Дефект наследуется сцепленно с Х-хромосомой. При этом синдроме наблюдаются а- или гипоплазия зародышевых центров в лимфоузлах и селезенке, отсутствие или уменьшение числа плазматических клеток. Впервые эта патология описана в 1959 г. Bruton, в связи с чем носит название синдрома Брутона.

Известны ИДС с селективными дефицитами IgG (7) и(или) IgA (см. схему 13-8), характеризующиеся развитием гипогаммаглобулинемии. У пациентов с этими формами ИДС часто наблюдаются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, паразитарно-микробные поражения желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы.

Помимо описанных выше первичных разновидностей ИДС, имеются и вторичные — приобретенные в процессе онтогенеза их формы. Наиболее часто они встречаются при вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях (гельминтных, протозойных), массированных ожогах, почечной и печеночной недостаточности, нарушениях обмена веществ. В большинстве указанных случаев ИДС развивается вследствие либо прямого повреждения Т- и В-лимфоцитов, макрофагов (их генома, мембран, ферментов), либо в результате стимуляции активности Т-лимфоцитов-супрессоров, либо блокады рецепторов эффекторных клеток ИДС антителами, антигенами, иммунными комплексами.

Одним из наиболее клинически значимых ИДС этой группы является **синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).**

Впервые этот синдром описан в научной литературе в 1981 г. американскими исследователями. Однако ретроспективных анализ свидетельствует о том, что СПИД поражал людей и ранее.

Первые случаи синдрома официально были зарегистрированы в США, Африке, на Гаити. В последние годы, когда были налажены методы диагностики СПИДа, выяснилось, что каждые 12—14 мес число зарегистрированных случаев удваивается. Правда, соотношение инфицированных лиц (положительный тест на появление антител к вирусу СПИДа) и заболевших колеблется от 50:1 до 100:1. Наибольшее распространение СПИД имеет среди гомо- и бисексуальных мужчин; наркоманов, вводящих наркотики внутривенно и пользующихся «коллективными» шприцами; реципиентов гемотрансфузий (больные анемиями); детей родителей, больных СПИДом.

Возбудитель СПИДа относится к группе ретровирусов подсемейства лентивирусов. Эта разновидность вирусов впервые описана А.Дальтоном и соавт. (1974). Ретровирусы содержат однонитчатую линейную РНК и фермент ревертазу (РНК-зависимую ДНК-полимеразу). Репликация вирусной нуклеиновой кислоты идет через стадию синтеза двунитчатой ДНК на матрице РНК, т.е. как бы обратным путем (отсюда название фермента — ревертаза и группы вирусов — ретровирусы). В ядро клетки-«мишени» проникает ДНК-копия с РНК вируса, которая интегрирует с клеточным геномом. Транскрипция информации с вирусной ДНК осуществляется при участии клеточной РНК-полимеразы. Созревание вириона путем почкования идет на клеточных мембранах.

В организм вирус проникает с кровью и ее дериватами, с клетками при пересадке тканей и органов, переливании крови, со спермой и слюной через поврежденную слизистую или кожу. Попав в организм, возбудитель СПИДа внедряется в клетки, содержащие рецептор T_4, к которому гликопротеиды вирусной оболочки имеют высокий аффинитет. Наиболее богаты рецепторами T_4 Т-лимфоциты-хелперы, в которые в основном и проникают вирусы. Однако, помимо этих клеток, вирус способен внедряться также и в моноциты, клетки глии, нейроны. Вирус обнаруживается в крови, в ткани слюнных желез, простаты, яичек.

Вирус СПИДа обозначают как ВИЧ — вирус иммунодефицита человека или ЛАВ — лимфоаденопатический вирус. Ранее его называли Т-клеточным лимфотропным вирусом человека.

Через 6—8 нед (реже через 8—9 мес) после инфицирования появляются антитела к ВИЧ. Только с этого момента инфицирование организма может быть выявлено современными методами.

Патогенез СПИДа. ВИЧ, инкорпорированный в геноме клеток организма в форме ДНК провируса, способен стимулировать транскрипцию РНК вируса с помощью ДНК-зависимой РНК-синтетазы клетки. На основе этой РНК синтезируются белковые компоненты вируса, которые затем интегрируют с его нуклеиновой кислотой. По завершении процесса «сборки» вирусные частицы отторгаются от клетки, попадают в межклеточную жидкость, лимфу, кровь и атакуют новые клетки, имеющие рецепторы T_4, приводя к их гибели.

Существует несколько версий о *механизме лизиса клеток, пораженных ВИЧ*. Одно из допущений заключается в разрушении мембран лимфоцитов, моноцитов, нейронов при «отпочковывании» вируса от клетки с последующим ее лизисом. Вероятность гибели клеток пропорциональна количеству рецепторов T_4 на их поверхности. Наибольшее их число имеют Т-хелперы, в связи с чем количество их значительно уменьшается.

В качестве другого механизма лизиса инфицированных ВИЧ клеток рассматривается возможность встраивания белков вирусной оболочки в клеточные мембраны. В связи с этим клетки распознаются ИКС как чужеродные и уничтожаются.

Полагают также, что инкорпорация ДНК вируса (провируса) в геном Т-хелперов лишает их способности к трансформации, созреванию и реагированию на регуляторные стимулы, в частности на интерлейкин-2.

Допускается также подавление активности Т-хелперов растворимыми факторами супрессии, которые выделяют мононуклеары крови больных СПИДом.

Эти и другие механизмы действия ВИЧ на клетки организма обусловливают их инактивацию и лизис, вызывая уменьшение их числа. В наибольшей мере это относится к Т-хелперам. Именно поэтому развивается лимфопения. Кроме того, подавляется способность Т-хелперов продуцировать интерлейкин-2. Одновременно наблюдается снижение (примерно на 80—90 %) количества и функциональной активности так называемых естественных клеток-киллеров. Число В-лимфоцитов, как

правило, остается в пределах нормы, а функциональная активность их нередко снижена. Количество макрофагов обычно не изменяется, однако выявляется нарушение хемотаксиса и внутриклеточного переваривания ими чужеродных агентов. Отмечается также расстройство механизма «презентации» макрофагом антигена Т- и В-лимфоцитам. Указанные изменения создают предрасположенность больных СПИДом к инфекциям, лимфоретикулярным опухолям (например, к саркоме Капоши), а также к неспособности к развитию аллергических реакций клеточного типа.

В лимофузлах пациентов со СПИДом выявляется гиперплазия фолликулов в основном за счет Т-супрессоров. Содержание Т-хелперов значительно снижено. В тимусе обнаруживается гипотрофия эпителиальных и уменьшение числа лимфоидных клеток.

Экспериментальные модели СПИДа воспроизводятся в основном у кошек, макак и у некоторых других разновидностей обезьян. У них развивается клиническая картина, а также изменения в органах и тканях ИКС, весьма сходные с таковыми при СПИДе у человека.

Методы эффективного лечения СПИДа еще не разработаны. Лечебные мероприятия в настоящее время направлены на: 1) блокаду размножения ВИЧ (подавление репликации его нуклеиновой кислоты путем ингибирования ревертазы; супрессия процессов трансляции и «сборки» вируса); 2) лечение и профилактику инфекций и опухолевого роста, 3) восстановление иммунной компетентности организма (введение препаратов тимуса, ткани костного мозга, интерлейкина-2).

14. 2.2.2. Патологическая толерантность

Толерантность (от лат. tolerantia — переносимость, терпимость) — состояние, характеризующееся «терпимостью» организмом антигенов в нем. При этом состоянии либо клетки ИКС не вырабатывают специфических антител и(или) иммунных лимфоцитов, либо не реализуется эффективное звено иммунитета — уничтожение и элиминация носителя чужеродной генетической информации.

Толерантность в широком биологическом смысле может быть подразделена на три разновидности:

1. П а т о л о г и ч е с к а я. В этом случае речь идет о «терпимости» клетками ИКС организма чужеродных антигенов, чаще всего антигенов бактерий, вирусов, паразитов, клеток злокачественных опухолей или трансплантата. Основными механизмами развития этой разновидности толерантности являются: а) отсутствие, недостаточное количество и(или) нарушение функции клеток ИКС, т.е. иммунодефицитное состояние. Чаще всего толерантность наблюдается при ИДС, характеризующихся дефицитом Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, дефектами их функций (механизмы развития ИДС см. выше); б) повышение активности Т- и В-лимфоцитов-супрессоров. Последнее характеризуется торможением созревания «эффекторных» клеток ИКС: Т-лимфоцитов-киллеров и плазматических клеток; в) ингибирование или блокада реакций клеточного иммунитета на соответствующий антиген (чаще всего опухолевых клеток или клеток трансплантата). Это достигается, в частности, тем, что специфические иммуноглобулины взаимодействуют с антигенами клеток, но не способны лизировать их. Антигенные детерминанты закрываются («экранируются») этими недееспособными антителами или комплексами «антиген — антитело». Т-лимфоциты-киллеры в этом случае не способны обнаружить «изолированную» таким способом чужеродную клетку. Более того, экранированные иммуноглобулинами клетки опухоли способны интенсивно размножаться. Этот феномен в онкологии описан как феномен усиления опухолевого роста (enhancement) при активации гуморального иммунитета.

2. Ф и з и о л о г и ч е с к а я. Под этим понимают толерантность иммунокомпетентной системы к антигенам собственных белков и клеток организма. Одним из главных механизмов формирования физиологической толерантности являются, как предположили Ф.Бернет и Ф.Феннер в сформулированной ими клонально-селекционной гипотезе, гибель, элиминация и отсутствие в организме тех клонов клеток ИКС, которые подверглись в период его эмбрионального развития (когда ИКС была еще недостаточно зрелой) массированному воздействию антигенов собственных белков и клеток. К физиологическим формам толерантности с известным основанием можно отнести и так называемую изоляционную толерантность. Она распространяется на антигены клеток тканей, изоли-

рованных от ИКС структурно-физиологическими барьерами. К ним относятся отдельные компоненты тканей мозга, глаза, яичек, щитовидной железы, изолированные «гематотканевыми» барьерами (гематоэнцефалическим, гематоофтальмическим, гематотиреоидным).

3. Индуцированная (искусственная, лечебная). Она воспроизводится с помощью воздействий, целенаправленно подавляющих активность клеток различных субсистем ИКС. Обычно с этой целью используют ионизирующее излучение, высокие дозы цитостатиков, иммунодепрессантов. Все эти факторы обусловливают лизис, торможение или блокаду деления и созревания клеток ИКС. Индуцированную толерантность в медицине используют с целью повышения успеха трансплантации органов и тканей, лечения аллергических реакций, аутоиммунных патологических процессов.

14.2.2.3. Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» — РТПХ (англ. graft—versus—host) развивается в случае трансплантации реципиенту большой массы тканей донора, содержащих иммунокомпетентные клетки костного мозга, лейкоцитарной массы. Течение РТПХ усугубляется при пониженной активности ИКС «хозяина» (воздействие облучения, иммунодепрессантов, незрелость организма).

РТПХ характеризуется поражением органов и тканей ИКС реципиента (т.е. развитием своеобразного иммунодефицитного состояния), а также повреждением кожи, желудочно-кишечного тракта (особенно в зоне расположения групповых лимфатических фолликулов — пейеровых бляшек), печени.

Проявляется РТПХ некротическими и дистрофическими поражениями указанных органов и тканей, лимфопенией, анемией, тромбоцитопенией, диспепсическими расстройствами (тошнотой, рвотой, диареей), увеличением печени. У взрослых описанное состояние обозначают термином «гомологичная болезнь» (следствие гомотрансплантации клеток ИКС), у новорожденных — как «рант-болезнь» — болезнь малого роста. Последнее связано с нарушением физического развития ребенка, которому имплантировали клетки ИКС.

15. ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И РЕАКЦИИ: АЛЛЕРГИЯ

Профессор В.А.Войнов
Профессор П.Ф.Литвицкий

15.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Обеспечение антигенной однородности и индивидуальности организма является основной эволюционно выработанной «задачей» иммунной системы. Это достигается путем осуществления ею функции «надзора» за антигенным составом клеток, внеклеточных структур и биологических жидкостей (плазмы крови, лимфы, межклеточной и внутриклеточной жидкости). При обнаружении носителя чужеродной антигенной информации (вируса, бактерии, паразита, опухолевой клетки, белка аномального строения и др.) клетки ИКС обусловливают, как правило, его «нейтрализацию», деструкцию и удаление из организма.

Однако иммунные реакции не всегда протекают по этой схеме. Нередко в ходе их реализации повреждаются и разрушаются собственные клетки и неклеточные структуры организма. Такой тип иммунных реакций получил название реакций измененной, повышенной чувствительности (гиперчувствительности). Von Pirquet (Пирке) в 1906 г. предложил для обозначения этих реакций термин аллергия (от греч. allos — иной, другой, измененный + греч. ergon — действие, ответ).

Аллергия является патологической формой иммуногенной реактивности. Основу ее составляет специфическое избирательное повышение чувствительности организма к повторным воздействиям аллергенов (прежде всего антигенов и гаптенов). Проявляется аллергия более или менее выраженным повреждением собственных тканей организма и, как правило, снижением эффективности его защитных, адаптивных реакций и механизмов в целом. Последнее иногда ведет к тому, что носитель чужеродного антигена подвергается неполной деструкции или не элиминируется из организма. Вместе с тем необходимо заметить, что обычно в ходе аллергических реакций достигается положительный результат — не только выявление чужеродного антигена (аллергена), но его деструк-

ция и устранение из организма. Иначе говоря, при аллергии, так же как и при физиологической форме иммунной реакции, «решается» единая задача — поддержание антигенной индивидуальности и однородности организма путем удаления из него генетически чужеродных агентов. Однако в ходе аллергической реакции всегда повреждаются и собственные структуры организма.

Следовательно, в целом имеется определенная общность этиологических факторов (антигенный раздражитель), целей (освобождение организма от «чужого») и механизмов (участие всех компонентов иммунокомпетентной системы) аллергии и иммунитета. Однако наряду с этим есть и значительные различия между иммунитетом и аллергией. Во-первых, аллергия может быть следствием действия таких факторов (например, физических воздействий — охлаждения, ионизирующего облучения), которые не вызывают иммунных реакций. Во-вторых, в развитии аллергии могут принимать участие и иметь решающее значение такие классы антител (например, реагины), которые редко или в сравнительно малых титрах участвуют в механизмах иммунитета. В-третьих, во всех случаях аллергии наблюдается повреждение собственных клеток и тканей организма. Это принципиально отличает аллергию от иммунитета.

Патогенный эффект аллергических реакций в самом общем виде заключается в том, что в тканях и жидких средах организма образуются комплексы аллергена с антителом. Эти специфические иммунные комплексы непосредственно или опосредованно (через вторичные продукты их влияния на ткани — медиаторы аллергии) оказывают патогенное воздействие на сосуды, строму и клеточные элементы различных тканей. Считают, что благодаря такому воздействию в виде, например, аллергического воспаления, отека тканей, анафилактического шока и других разновидностей аллергии организм животных и человека приобрел в ходе эволюции возможность ускоренного освобождения от «не своего». Следовательно, повреждение при аллергии — это, по-видимому, своеобразная «плата» организма за высокую скорость устранения из него чужеродного агента. В связи с этим для аллергии (в отличие от иммунитета) характерна повышенная иммуногенная реактивность организма, сочетающаяся со сниженной его резистентностью к ряду факторов.

Аллергические реакции являются одной из весьма распространенных у человека форм патологии. В настоящее время тяжелые аллергические заболевания встречаются у 10—20 % населения. Аллергия чаще наблюдается у жителей высокоразвитых стран, с большей частотой у горожан, чем у населения сельской местности. Одной из причин широкой распространенности аллергии считаются «химизация» жизни современного человека; чрезмерный, зачастую неоправданный прием лекарственных препаратов, а также некоторые меры по ликвидации эпидемических заболеваний (в частности, профилактические прививки).

15.2. ПРИЧИНЫ АЛЛЕРГИИ

Аллергия формируется под воздействием аллергенов — агентов антигенной или неантигенной (гаптены) природы, а также некоторых физических факторов (высокой или низкой температуры, ультрафиолетового облучения, ионизирующей радиации и др.).

Классификация и характеристика аллергенов

По происхождению и природе:

I. Экзогенные аллергены (экзоаллергены):

1. *Пищевые* (алиментарные). Считается, что пища — это источник не только восполнения энергетических и пластических материалов, но и факторов аллергической и токсической агрессии.
2. *Лекарственные*. Бесконтрольное, а нередко и неоправданно широкое применение лекарственных препаратов (особенно антибиотиков, вакцин) привело к сенсибилизации (повышенной чувствительности) миллионов людей, развитию аллергических осложнений и заболеваний, начиная от кожного зуда, крапивницы и кончая смертельным анафилактическим шоком.
3. *Пыльцевые*. Пыльца многих растений, представляющая собой обычно комплекс белков с углеводами или пигментами пыльцы, вызывает аллергическое заболевание — поллинозы, характеризующиеся преимущественным поражением дыхательных путей и слизистой оболочки глаз.

4. *Пылевые*. Так называемая бытовая пыль имеет сложный состав. В нее входят остатки органических веществ животного, растительного, микробного происхождения, синтетических тканей, пластмасс и других продуктов органического синтеза, а также неорганические соединения. Одним из наиболее активных действующих начал домашней пыли являются микроскопические клещи.

   Производственная пыль приобретает антигенность за счет бактериального и особенно грибкового заражения, а также примесей пестицидов, гербицидов, минеральных веществ, частиц насекомых и др. Пыль вызывает аллергическое поражение преимущественно органов дыхания.
5. *Эпидермальные* (роговые чешуйки кожи, перьев птиц, частицы шерсти животных и т.п.).
6. *Бытовые химические соединения* (различные красители, стиральные порошки, кремы, косметические средства, дезодоранты и пр.).
7. *Сывороточные* (препараты крови животных и человека, содержащие антитела. Они нередко используются для диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний).
8. *Инфекционно-паразитарные* (патогенные и сапрофитные микроорганизмы, вирусы, грибки, паразиты и т.д.).
9. *Физические факторы* (высокая или низкая температура, облучение с различной длиной волны и др.).

II. Эндогенные аллергены (эндоаллергены, аутоантигены).

К ним относятся компоненты клеток (белки, полипептиды, крупномолекулярные полисахариды, липополисахариды) и тканей собственного организма, приобретающие свойства чужеродности в результате:

1) действия физических, химических, инфекционных и других агентов экзогенного происхождения, что ведет к образованию денатурированных белков клеток, образованию комплексов нормальных белков с экзогенными аллергенами (гаптенами), роль которых могут выполнять липиды, нуклеиновые кислоты, многие лекарственные препараты; повреждения клеток, становящихся мишенями для иммунной системы (например, клетки, на которых фиксируется гаптен).

2) нарушения («отмены») естественной иммунной толерантности [при повреждении гистогематических барьеров, отделяющих белки некоторых органов и тканей (миелин, тиреоглобулин, белки спермы, ткани глаза) от клеток иммунной системы].

Формы аллергии, вызываемые эндогенными аллергенами, называют аутоаллергическими реакциями или болезнями.

По путям проникновения аллергенов в организм:

1. Респираторные. Этим путем проникают пыльца, пыль, аэрозоли, эпидермальные аллергены, некоторые лекарственные препараты и т.д.
2. Алиментарные. Пищевые аллергены вызывают аллергические заболевания не только органов пищеварения, но также и дыхания (аллергический ринит, бронхиальную астму), кожи и слизистых (крапивницу, аллергическую экзему и т.д.).
3. «Контактные». Через кожу и слизистые оболочки могут проникать низкомолекулярные вещества, местно применяемые медикаменты (например, мази, содержащие антибиотики), красители, древесные смолы, кремы и др.
4. Парентеральные (сыворотки крови, лекарственные препараты, яды насекомых — пчел, комаров и др.).
5. Трансплацентарные (некоторые лекарственные средства, например антибиотики, белковые препараты и др.).

15.3. ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Измененная чувствительность организма к аллергенам клинически проявляется в виде аллергических реакций и болезней.

В зависимости от вида клеток иммунной системы, принимающих преимущественное участие в развитии аллергии, условно различают В-лимфоцитзависимые («гуморальные», иммуноглобулиновые) и Т-лимфоцитзависимые («клеточные») аллергические реакции.

К группе В-лимфоцитзависимых относят такие формы аллергии, в механизмах которых ведущую роль играют продуцируемые В-лимфоцитами циркулирующие в жидких средах организма гуморальные антитела,

принадлежащие к различным классам иммуноглобулинов. В зависимости от типов Ig, других «соучастников» иммунного процесса и его эффектов выделяют несколько разновидностей аллергии (см. ниже). Наиболее изучены В-лимфоцитзависимые виды аллергических реакций, реализующиеся с участием IgE, IgG, IgM и других гуморальных факторов. В-лимфоцитзависимые, иммуноглобулиновые реакции гиперчувствительности могут быть «перенесены» от сенсибилизированного организма к другому с помощью сыворотки, содержащей эти антитела. Такое воспроизведение аллергии получило название «пассивного переноса» ее.

К группе Т-лимфоцитзависимых отнесены аллергические реакции, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит Т-лимфоцитам и продуцируемым ими физиологически активным веществам — лимфокинам. Последние выполняют роль посредников — медиаторов в механизмах аллергии. Причинами развития таких реакций могут быть чужеродные тканевые белки и клетки, низкомолекулярные химические соединения, в том числе некоторые местно применяемые медикаменты (например, антибиотики), антигены микроорганизмов. Состояние аллергии этого типа может быть «пассивно» перенесено от больного здоровому сенсибилизированными лимфоцитами или «экстрактом» из таких клеток, например, при переливании крови или введении сывороточных препаратов.

В зависимости от скорости развития клинического проявления после действия на сенсибилизированный организм антигена (его нередко называют «разрешающим») аллергические реакции условно можно разделить на три типа: аллергические реакции немедленного типа (АРНТ), позднего (АРПТ, отсроченного) и замедленного типа (АРЗТ).

АРНТ клинически проявляются сразу или через несколько минут после контакта организма с аллергеном (например, аллергический ринит, конъюнктивит, анафилактический шок).

АРПТ, отсроченные, выявляются через несколько часов (но, как правило, не позднее 5—6 ч) после контакта с разрешающим антигеном (например, гемолитическая анемия аллергического генеза, некоторые разновидности сывороточной болезни).

АРЗТ регистрируются обычно через несколько часов или суток после «разрешающего» воздействия аллергена на сенсибилизированный организм (например, туберкулиновая реакция, контактный дерматит).

В зависимости от особенностей механизма развития все реакции гиперчувствительности подразделяются на несколько типов. Большой вклад в разработку этого вопроса внесли П.Джилл и Р.Кумбс (P.Gell, R.Coombs, 1963). В связи с этим принцип классификации аллергических реакций (в зависимости от особенностей механизмов развития) нередко называют по фамилиям указанных авторов. Вначале Джилл и Кумбс выделили четыре типа аллергии. Позднее был добавлен еще один — пятый. I, II, III и IV типы реакций развиваются в результате взаимодействия атигена с гуморальными антителами сенсибилизированного организма — иммуноглобулинами (к этим типам относятся аллергические реакции немедленного и позднего, отсроченного, типа). Реакция IV типа гиперчувствительности реализуется в основном с участием сенсибилизированных клеток — Т-лимфоцитов, а также макрофагов (к этому типу относятся АРЗТ).

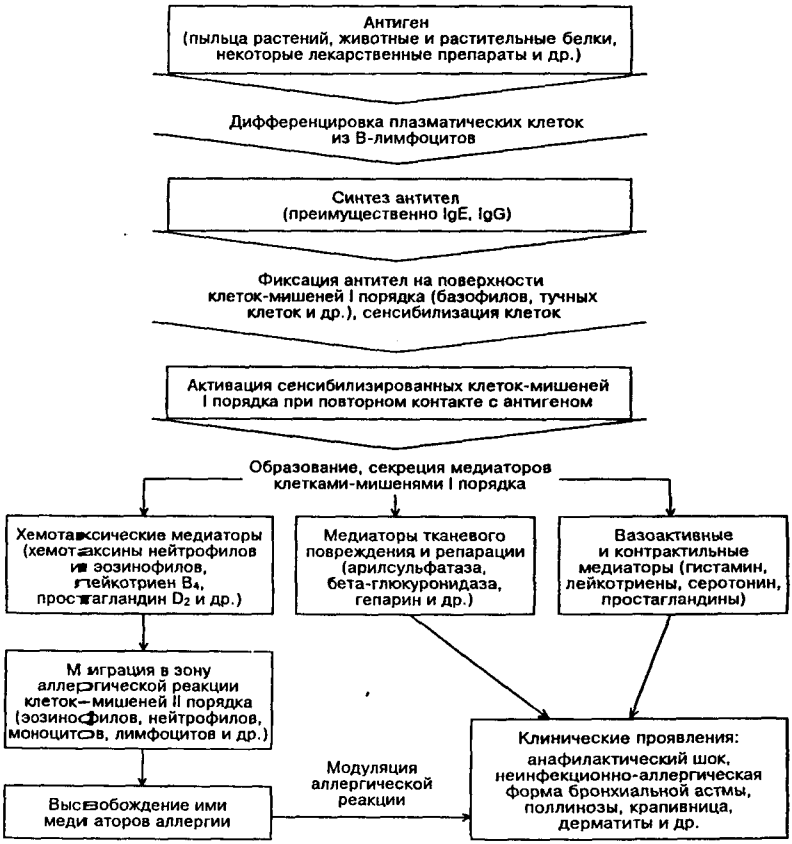
Аллергические реакции I типа. Этот тип называют анафилактическим, атопическим или реагиновым.

Он реализуется с участием главным образом IgE (реагинов). Кроме того, в развитии аллергии I типа могут принимать участие и субпопуляции IgG_{1-4} (у человека, по-видимому, IgG_4). Однако их «патогенетический вклад» значительно меньше, чем у IgE.

Первичный контакт аллергена (чаще всего компоненты пыльцы растений, трав, некоторые лекарственные средства) с клетками ИКС организма сопровождается выработкой антител (схема 14). Последние фиксируются преимущественно на поверхности тучных клеток тканей и базофилов, цитолемма которых имеет наибольшее количество IgE-рецепторов. Считают, что некоторое число этих рецепторов имеется также на поверхности тромбоцитов, макрофагов, клеток гладкой мышечной ткани и др.

Повторное попадание в организм того же аллергена сопровождается его взаимодействием с антителами, уже фиксированными на мембранах базофилов, тучных и других клеток тканей. Это обусловливает активацию

Развитие аллергических реакций анафилактического (атопического) типа (I тип)



указанных клеток и секрецию ими синтезированных ранее и вновь образующихся высокоактивных соединений — медиаторов аллергии: гистамина, серотонина, кининов, лейкотриенов, гепарина, простагландинов, протеаз, хемотаксических факторов и др. Реализация эффектов прямого повреждения клеток и выделяемых ими медиаторов обусловливает повышение проницаемости мембран соседних клеток, стенок сосудов, отек тканей, сокращение гладких мышечных клеток сосудов, тканей и органов, гиперсекрецию желез, раздражение нервных ре-

цепторов. Определенная комбинация этих и других эффектов создает клиническую картину отдельных форм аллергии. Чаще всего такой механизм лежит в основе развития аллергических форм бронхиальной астмы, конъюнктивита, крапивницы, дерматита, анафилактического шока, т.е. анафилактических и атопических реакций. Существенно, что при анализе причин и механизмов развития атопий (одной из форм аллергии I типа), как правило, выявляются признаки наследственной предрасположенности к аллергии. Это значительно менее свойственно анафилактическим реакциям — другой разновидности аллергии I типа.

Аллергические реакции II типа. Этот тип получил название цитотоксического или цитолитического. Реализуется он с участием антител, главным образом в виде $IgG_{1,2,3}$. Допускается также участие IgM.

Антигенами, вызывающими развитие цитотоксической аллергии, являются обычно три категории агентов:

1) компоненты клеточной мембраны (чаще всего клеток крови, сперматозоидов и некоторых органов: почек, печени, сердца, мозга, глаза, щитовидной железы, селезенки и др.);
2) неклеточные антигены, вторично фиксированные на поверхности клеток организма — некоторые лекарственные вещества, возможно компоненты и(или) метаболиты микроорганизмов;
3) неклеточные структуры тканей (например, антигены базальной мембраны клубочков почек, коллагена, миелина).

Вовлечение неклеточных структур в аллергические реакции сопровождаются повреждением и нередко лизисом близлежащих клеток ткани.

Образующиеся при контакте с антигеном антитела фиксируются на цитолемме, вызывают ее повреждение и разрушение (схема 15). По такому механизму развиваются аллергические формы гемолитической анемии, тромбоцитопении, лейкопении, азооспермии (разрушение сперматозоидов и отсутствие их в сперме).

В случае фиксации на неповрежденных клетках тканей организма чужеродных антигенов и гаптенов (чаще всего лекарственных средств, например препаратов золота, антибиотиков, сульфаниламидов, либо структурных компонентов или метаболитов вирусов, бактерий,

Схема 15

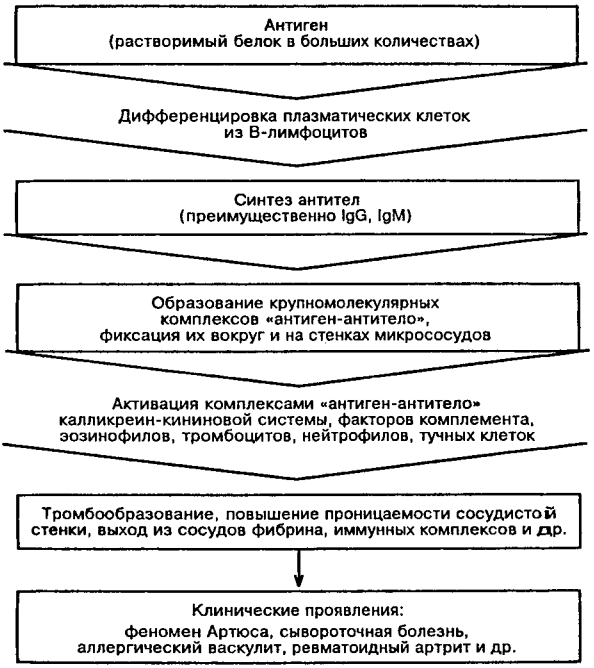
Развитие аллергических реакций цитолитического (цитотоксического) типа (II тип)

паразитов) к последним вырабатываются антитела, образующие комплекс с антигеном, «осевшим» на клетке. При этом не только «нейтрализуется» чужеродный антиген, но повреждается, а нередко лизируется и нормальная клетка органа или ткани. Примерами аллергии II типа, для которых характерен такой механизм развития, могут быть аллергические формы миокардита, эндокардита, энцефалита, тиреоидита, гепатита.

При появлении антигенов на неклеточных структурах, например на базальных мембранах клубочков почек, их канальцев, «оболочках» нервных стволов, сосудов, образующиеся при этом антитела взаимодействуют с антигеном, повреждая как саму мембрану, так и расположенные на ней клетки. При этом в аллергическую реакцию могут вовлекаться также фагоциты и так называемые К-клетки (клетки-киллеры). Примерами ал-

Схема 16

Развитие аллергических реакций иммунокомплексного типа (III тип)



лергии II типа такой разновидности могут быть инфекционно-аллергические нефриты и гепатиты.

Аллергические реакции III типа. Этот тип обозначен как иммунокомплексный или преципитиновый.

Антигенами в данном случае являются, как правило, белки, попадающие в большом количестве в организм извне (например, при инъекции сыворотки и плазмы крови, вакцинациях, укусах насекомых, вдыхании веществ, содержащих белки) или образующиеся в самом организме при развитии инфекций (например, трипаносомиазе, гельминтозах, кокковых и вирусных инфекциях, опухолевом росте, аутоиммунных заболеваниях и др.).

В ответ на антигенную «агрессию» вырабатываются преципитирующие антитела, в основном определенные фракции IgG, а также IgM (схема 16). Иммуноглобулины, взаимодействуя с антигенами, образуют иммунные

комплексы, растворенные в плазме крови и других жидкостях организма. Комплексы «антиген — антитело», циркулирующие в биологических жидкостях, активируют ряд факторов системы комплемента, свертывающей системы крови, а также клетки (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, тромбоциты). Взаимодействие с указанными клетками сопровождается в свою очередь их активацией и выделением из них избытка физиологически активных веществ, играющих роль медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, кинины, ферменты лизосом, катионные белки, проагреганты, прокоагулянты и др.). В результате образования указанных иммунных комплексов в высокой концентрации, а также активации клеток крови и тучных клеток развиваются аллергические реакции как в отдельных тканях и органах (например, феномен Артюса, ревматоидный артрит), так и в организме в целом (сывороточная болезнь, панцитопения, генерализованное свертывание крови, системная красная волчанка и др.).

Проявления аллергических реакций III типа в большой мере зависят от выраженности сенсибилизации организма (т.е. концентрации выработавшихся антител, количества образовавшихся и фиксированных в тканях организма иммунных комплексов). Если антитела (в том числе и перекрестно реагирующие) уже имелись в организме, то введенные извне (например, при вакцинации) антигены «фиксируются» ими в месте инъекции. Развивается местная аллергическая реакция — феномен Артюса. Если антитела к введенному или образовавшемуся в организме антигену отсутствовали, то последний попадает в кровоток и далее в органы и ткани. Образующиеся в ответ на это антитела и иммунные комплексы обусловливают развитие генерализованной формы аллергии, например сывороточной болезни.

Формирование иммунных комплексов, активация ими клеток крови, тучных клеток, а также их прямое повреждающее действие вызывают вторичные реакции иммуноаллергического генеза. К ним относятся развитие аллергического воспаления, цитопении, внутрисосудистой гемокоагуляции, тромбообразования, иммунодефицитных состояний и др.

К числу заболеваний и состояний, относящихся к аллергическим реакциям III типа, относят феномен Артюса, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, сывороточную болезнь, панцитопению, системную красную волчанку.

Схема 17

Развитие аллергических реакций туберкулинового типа (IV тип)

Аллергические реакции IV типа. Этот тип обозначают как клеточно-опосредованную, Т-лимфоцитзависимую аллергию или аллергию туберкулинового типа. По скорости развития проявлений после повторного действия антигена этот тип реакций гиперчувствительности относят к замедленному (они начинают манифестироваться через несколько часов или суток).

Вызывают такие реакции антигены в основном трех категорий: а) некоторые микроорганизмы (пневмококки, стрептококки, микобактерии), паразиты, грибки, гельминты; б) чужеродные белковые вещества (в том числе содержащиеся в растворах вакцин для парентерального введения); в) гаптены, например лекарственные средства (пенициллин, новокаин), химически простые соединения (динитрохлорфенол), растительные препараты. В организме гаптены соединяются с клеточным белком-носителем (схема 17). В ответ на первичный контакт с антигеном образуются сенсибилизированные Т-лимфоциты. При по-

вторном контакте антиген взаимодействует со специфическими рецепторами этих Т-лимфоцитов. Они подвергаются бласттрансформации с последующим образованием различных клонов клеток, в том числе Т-киллеров. Эти клетки способны повреждать клетки-носители антигена как непосредственно, так и с «привлечением» фагоцитов. Кроме того, стимулированные антигеном лимфоциты продуцируют и высвобождают во внеклеточную среду физиологически активные агенты — медиаторы аллергии — лимфокины, обеспечивающие дальнейшее развитие аллергической реакции и ее проявления. Лимфокины условно подразделяют на 4 группы: 1) действующие на лимфоциты и оказывающие иммунорегулирующие эффекты (например, интерлейкин-2, фактор роста В-лимфоцитов, супрессорные факторы); 2) действующие на клетки, обладающие свойством фагоцитоза (например, хемотаксические агенты, факторы, регулирующие миграцию и активность макрофагов); 3) влияющие на клетки-мишени (в частности, цитотоксины); 4) действующие на другие клеточные элементы и ткани (кожный реактивный фактор; агенты, повышающие проницаемость биологических мембран, активирующие тромбообразование, стимулирующие митоз).

Клинически эти реакции проявляются в виде аутоаллергических болезней (например, некоторые разновидности гломерулонефрита); инфекционно-аллергических реакций (туберкулиновой, бруцеллиновой и др.); контактно-аллергических реакций (контактный дерматит, конъюнктивит).

Аллергические реакции V типа. Этот тип обозначен как рецепторно-опосредованный тип или «стимулирующий». Последнее название связано с тем, что вначале были выявлены реакции, обусловленные стимулирующим действием на рецепторы клетки аллергических антител. Однако позднее были описаны также тормозящие и даже полностью блокирующие активность рецепторов эффекты.

Антигенами в реакциях V типа являются вещества (как правило, белоксодержащие), выполняющие «медиаторную», посредническую роль в межклеточном взаимодействии, — нейромедиаторы (например, ацетилхолин), гормоны (например, инсулин, тиреотропный гормон), другие биологически активные соединения. Не исключено, что антигенами являются и структурные аналоги названных выше агентов.

Схема 18

Развитие аллергических реакций рецепторно-опосредованного («стимулирующего», «ингибирующего») типа (V тип)

Указанные вещества, контактируя с В-лимфоцитами, инициируют их трансформацию в плазматические клетки и активируют процесс синтеза ими антител. Последние представлены главным образом IgG. Они не обладают комплементсвязывающим свойством (схема 18).

Образовавшиеся антитела взаимодействуют со структурами, расположенными поблизости или в самом рецепторном комплексе клетки. Если рецептор активирует в ней какой-либо процесс, то этот эффект называют стимулирующим Если, напротив, какая-то реакция тормозится или блокируется антителом, то такой эффект обозначают как ингибирующий.

Клиническими примерами стимулированных такими антителами процессов могут быть имитация ими эффектов тиреотропного гормона в отношении клеток щитовидной железы с развитием гипертиреоидного состояния или стимуляции цитотоксического действия лимфоци-

тов-киллеров против собственных клеток. Примером ингибирующего влияния аллергических антител на клетки является подавление ими эффектов инсулина (с развитием состояния гипоинсулинизма) или ацетилхолина (с формированием состояния функциональной «денервации» ткани или органа) при взаимодействии со структурами рецепторов указанного гормона или нейромедиатора. Допускается существование и других, помимо описанных выше, типов аллергических реакций.

Необходимо заметить, что в механизмах развития и клинических проявлениях аллергических реакций реализуется одновременно, в различной последовательности или комбинации, как правило, не один, а несколько (возможно, даже все) типов гиперчувствительности. Следовательно, большинство болезней и реакций аллергического генеза являются комбинированными по своему механизму. Вместе с тем при каждом заболевании (или на его определенном этапе) можно выделить доминирующий (или доминирующие) в патогенезе тип (типы) аллергии.

В развитии аллергической реакции обычно наблюдаются три стадии: I — «иммуногенная» (или сенсибилизации); II — «патохимическая» (образование, активация и реализация эффектов медиаторов аллергии) и III — «патофизиологическая» (проявление аллергической реакции, ее клиническая манифестация).

I стадия. Иммуногенная стадия начинается с момента первого контакта аллергена с клетками иммунной системы и заключается в инициации иммунного ответа. При этом развивается состояние сенсибилизации, т.е. повышенной чувствительности организма к данному антигену (аллергену). Это состояние характеризуется образованием специфических антител или сенсибилизированных (активированных) лимфоцитов к определенному антигену и может продолжаться длительное время (месяцы, годы).

По механизму формирования различают активную и пассивную сенсибилизацию. Первая из них развивается при естественном попадании или искусственном введении в организм даже минимальных количеств антигена (например, для сенсибилизации морских свинок достаточно 10^{-9} л сыворотки). Вторая — после введения в интактный организм реципиента сыворотки крови (содер-

жащей специфические, сенсибилизирующие гуморальные антитела) или лимфоцитов от активно сенсибилизированного донора.

Клинически состояние сенсибилизации почти не проявляется. Вместе с тем можно обнаружить отклонение от нормы реактивных свойств различных органов и систем организма, активности некоторых ферментов, концентрации иммунглобулинов и другие изменения.

При активной сенсибилизации малыми дозами аллергена пик чувствительности организма к нему достигается обычно к 10—14-му дню. Для выявления сенсибилизации используют различные иммунологические пробы-тесты, которые применяют in vivo (например, кожные пробы) или in vitro (например, реакция Кумбса, реакция бласттрансформации, реакция Шультца—Дейла и др.).

Патогенетическую основу лечения аллергических форм патологии, в том числе и на их иммуногенной стадии, составляет гипосенсибилизация (десенсибилизация), т.е. снижение чувствительности организма к антигенному раздражителю. Различают специфическую и неспецифическую гипосенсибилизацию.

Специфическая гипосенсибилизация проводится путем парентерального введения (как правило, по определенным схемам) того же аллергена, который предположительно вызвал сенсибилизацию. Она рассчитана на образование комплекса аллергена с антителами и постепенное снижение титра этих «аллергических антител, а также на выработку антигенблокирующих (защитных) антител.

Неспецифическая гипосенсибилизация применяется в тех случаях, когда специфическая по каким-либо причинам невозможна или неэффективна, либо тогда, когда не удается выявить аллерген. Ее можно достичь применением некоторых лекарственных препаратов (например, антигистаминных — при аллергии немедленного или отсроченного типа; иммунодепрессантов, в том числе глюкокортикоидов, — при аллергии замедленного типа) или используя некоторые виды физиотерапевтического воздействия.

Механизмы неспецифической гипосенсибилизации весьма сложны. Иммунодепрессивное действие, например, глюкокортикоидов заключается в подавлении реакций фагоцитоза, ингибировании синтеза ДНК и РНК, в том числе в клетках лимфопролиферативной ткани, тор-

можении образования антител В-лимфоцитами, подавлении реакции высвобождения гистамина из тучных клеток, уменьшении содержания компонентов системы комплемента и т.д.

II стадия. После взаимодействия образовавшихся специфических антител или сенсибилизированных лимфоцитов с антигеном начинается «патохимическая» стадия развития аллергической реакции. Образование комплекса аллерген — антитело в сенсибилизированном организме вызывает ряд изменения в тканях и жидких средах. В самом общем виде эти изменения при развитии аллергических реакций немедленного и отсроченного типа (I, II, III и IV типы по Джиллу и Кумбсу) заключаются в активации клеточных и сывороточных протеолитических и липолитических ферментов, в развитии физико-химических изменений белков плазмы крови, в освобождении клетками крови и тканей гистамина, серотонина, гепарина, простагландинов и других содержащихся в них соединений — медиаторов аллергии, а также в образовании ряда новых веществ, например фактора активации тромбоцитов, хемотаксического фактора эозинофилов, тромбоксанов, лейкотриенов и др. При развитии аллергических реакций замедленного типа (IV тип) патохимическая стадия характеризуется активацией синтеза и высвобождением лимфокинов сенсибилизированными лимфоцитами.

III стадия. Образующиеся при аллергизации организма гуморальные антитела и мононуклеары-киллеры, специфически взаимодействуя с антигеном (свободным либо «фиксированным» на клетках и неклеточных структурах), оказывают прямое или опосредованное (через соответствующие медиаторы аллергии) повреждающее влияние на различные клеточно-тканевые элементы. Для аллергии немедленного типа (аллергические реакции I, II, III и IV типов) характерным является достаточно быстрое развитие расстройств преимущественно местного (вплоть до некроза тканей), а иногда и общего (включая развитие шока) характера. Патогенетическую основу этих расстройств составляют изменения, последовательность, масштаб и степень выраженности которых может варьировать в широком диапазоне в зависимости от конкретной формы аллергии. К наиболее значительным изменениям такого рода относятся следующие:

1) вазомоторные реакции (местные и системные), приводящие к различным изменениям кровяного давления, регионарного кровообращения, микроциркуляции;
2) повышение проницаемости стенок сосудов, ведущее к развитию отеков, волдырей;
3) спастические сокращения гладких мышечных клеток бронхиол, кишечника и других органов, что может проявиться асфиксией, диспепсическими расстройствами (рвотой, диареей, болями в животе) и т.д.;
4) дисбаланс между факторами свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови, носящий местный или генерализованный характер (при аллергической реакции возможно как снижение свертываемости крови, так и развитие тромбоза);
5) раздражение нервных рецепторов (в основном биогенными аминами и кининами), приводящее к развитию чувства боли, зуда, жжения и т.п.

Структурно-функциональные повреждения при аллергии IV типа (замедленного), обусловленные в основном развитием воспалительной реакции, сопровождаются, как правило, резко выраженной эмиграцией в очаг повреждения гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и в связи с этим — клеточной инфильтрацией тканей.

15.4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Анафилактический шок у человека могут вызвать многие применяемые в настоящее время лекарственные препараты (особенно часто из группы пенициллина, производные пиразолона, витамин B_1 и др.), а также чужеродная сыворотка крови даже в минимальных дозах. В эксперименте, как правило на морских свинках, анафилактический шок может развиться в ответ на парентеральное введение разрешающей дозы (примерно в 10 раз больше сенсибилизирующей) антигена, например, лошадиной сыворотки крови, спустя 5—10 дней после сенсибилизации этого животного той же сывороткой в дозе 10^{-6} мл. После повторного внутривенного введения антигена шок развивается обычно через несколько секунд или минут. Анафилактический шок характеризуется спазмом гладких мышц дыхательных

путей (легкие — «шоковый» орган у человека), желудочно-кишечного тракта (боли в животе, рвота, понос); повышением проницаемости сосудов (отек слизистых оболочек, крапивница); кожным зудом, коллапсом и потерей сознания. Смерть может наступить быстро (в течение получаса) при явлениях асфиксии, тяжелого поражения почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сердца и других органов.

Острая крапивница и отек Квинке характеризуются резким повышением проницаемости сосудистой стенки и развитием отеков, появлением мучительного локального или распространенного кожного зуда, тошноты, болей в животе, иногда рвоты, озноба. При отеке Квинке кожный зуд, как правило, отсутствует, но наблюдаются ощущение напряжения тканей, увеличение размеров губ, век, носа, ушей, языка и т.д. При отеке языка и гортани затрудняется глотание, появляется осиплость голоса, может развиться асфиксия. Иногда поражаются слизистые оболочки органов пищеварительного тракта, сопровождаясь клинической картиной острой кишечной непроходимости. Возможно развитие отека мозга.

Сывороточной болезни и сывороточноподобным реакциям свойственны появление кожного зуда, озноба, головной боли, потливости; иногда тошноты, рвоты, болей в животе, перемежающихся болей в суставах; единичных или распространенных уртикарных высыпаний; отека Квинке; повышение температуры, увеличение лимфатических узлов; припухлость и болезненность суставов. Продолжительность этих проявлений — от нескольких дней до 2—3 нед.

Аллергические реакции типа **феномена Артюса** могут возникнуть у пациентов при неоднократном введении в то же место лекарственных препаратов («ягодичные реакции»). В эксперименте (например, у кроликов) они воспроизводятся при многократном (4—6 инъекций) с интервалом в среднем в 5 дней подкожном введении лошадиной сыворотки крови в дозе около 5,0 мл. В области инъекций наблюдаются резкая болезненность, гиперемия, кожный зуд, уплотнения, возможен некроз ткани.

Аллергические заболевания, развивающиеся по механизму «клеточного типа» (IV тип аллергии), например **контактный дерматит**, характеризуются местным воспа-

лением кожи, возникающим при проведении электрофореза различных веществ, применении мазей, косметических средств и т.д. Они сопровождаются развитием чувства жжения, напряженности и болезненности кожи, иногда зуда. Кожа и слизистые становятся гиперемированными, отечными, наблюдаются везикулярные, папулезные и другие высыпания.

16. ОПУХОЛИ

Академик Российской АЕН А.Х.Коган

16.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Для обозначения любой опухоли используется чаще всего один из латино-греческих терминов: tumor, blastoma, neoplasma, oncos.

Для обозначения злокачественной опухоли к одному из перечисленных терминов добавляют слово malignus, а доброкачественной опухоли — слово benignus. Злокачественные опухоли обозначают также специальными терминами: рак — carcinoma, cancer — злокачественная опухоль из эпителиальных тканей; саркома (греч. sarkos — мясо) — злокачественная опухоль из соединительной ткани. Для обозначения доброкачественных опухолей используются также термины, которые образуются из корня латино-греческого названия ткани и окончания «ома»: например, доброкачественная опухоль из мышечной ткани — миома, из фиброзной ткани — фиброма, из костной ткани — остеома, из железистой ткани — аденома и т.д.

Злокачественные опухоли являются второй (после болезней сердца и сосудов) причиной смерти человека.

Опухолями поражаются почти все виды многоклеточных животных. В настоящее время нет информации о наличии опухолей у глубоководных организмов. Опухоли (остеомы) обнаружены у ископаемых динозавров, живших 50 млн лет назад. Новообразования встречаются также у растений: в виде корончатых галов у деревьев, картофельного «рака» и др.

Опухоль — это патологическое разрастание клеток, характеризующееся их бесконтрольным делением и

рядом других биологических особенностей, называемых атипизмами (син. анаплазии).

Атипизм (от а + греч. typicos — образцовый, типичный) — отклонение от нормы, отличающее опухолевые клетки от нормальных. Анаплазия (от ana — обратное, противоположное + греч. plasis — формирование) — изменение структуры и биологических свойств опухолей, делающих их похожими на недифференцированные ткани. Термин введен ввиду определенного формального сходства опухолевых клеток с эмбриональными (интенсивное размножение, усиленный анаэробный гликолиз). Опухолевые клетки принципиально отличаются от эмбриональных. Они не созревают, способны к миграции и инвазивному росту в окружающие соседние ткани с разрушением их и т.д. Все разновидности атипизма можно разделить на два вида: характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей и характерные только для злокачественных.

16.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ

16.2.1. Биологические особенности, характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей

1. **Атипизм размножения** — бесконтрольное деление опухолевых клеток. Включает: 1) нерегулируемое размножение клеток. Примером является утрата опухолевыми клетками свойства тормозить митотический цикл и передвижение при контакте друг с другом. Свойство это получило название контактного торможения. Оно присуще большинству размножающихся нормальных клеток. Торможение деления клеток при их контакте в норме одновременно сочетается с прекращением их движения; 2) утрату верхнего «лимита» числа делений клетки (так называемого лимита Хайфлика). Нормальные клетки делятся до определенного максимального предела (у млекопитающих в условиях клеточной культуры — до 30—50 делений), после чего они погибают. Опухолевые клетки приобретают способность к бесконечному делению. Это в свою очередь ведет к иммортализации их —

«бессмертию» данного вида клеток (но не индивидуального *бессмертия отдельной клетки*).

Производными атипизма размножения являются беспорядочное расположение опухолевых клеток, образование ими многослойных структур, а также образование опухолей при трансплантации изогенным животным.

2. **Атипизм дифференцировки** заключается в частичном или полном ингибировании процесса созревания клеток. Он резко выражен у злокачественных опухолей и слабо (а иногда отсутствует) — у доброкачественных. Причинами этой разновидности атипизма являются утрата опухолью факторов, стимулирующих дифференцировку ее клеток, или пониженная чувствительность клеток к ним.

3. **Метаболический и энергетический атипизмы** новообразований включают: 1) интенсивный синтез онкобелков («опухолеродных» или «опухолевых» белков). Эти белки обусловливают появление у клеток облигатных опухолевых биологических особенностей: бесконтрольное деление, утрата лимита деления, иммортализация и др. (см. выше). Синтез онкобелков программируется активными клеточными онкогенами и в следовом количестве их неактивными предшественниками — протоонкогенами. Активные онкогены выявляются только в опухолевых клетках, протоонкогены — во всех нормальных клетках; 2) уменьшение синтеза и содержания гистонов (белков-супрессоров синтеза ДНК). Гистоны способствуют активации синтеза ДНК- и РНК-матриц, на которых образуются белки. Это в свою очередь приводит соответственно к удвоению генов, хромосом, белковой клеточной массы и к делению клеток; 3) образование несвойственных зрелым клеткам эмбриональных белков, например, А-фетопротеина (АФП). АФП синтезируется в норме в антенатальном периоде гепатоцитами плода (от лат. fetus — плод), но почти не образуется постнатальными, «зрелыми» гепатоцитами. Однако он вновь начинает усиленно образовываться опухолевыми гепатоцитами; 4) изменение способа ресинтеза АТФ. Оно заключается в увеличении доли АТФ, образуемой в ходе гликолиза (анаэробного и аэробного) и уменьшения, соответственно, доли АТФ, ресинтезируемой в процессе тканевого дыхания (аэро-

бного окисления) В нормальных клетках и тканях в анаэробных условиях усиливается гликолиз. В присутствии кислорода он ингибируется (положительный эффект Пастера). Напротив, в опухолевых клетках интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условий на аэробные не снижается, а сохраняется (отрицательный эффект Пастера). Усиление гликолиза в опухолевых клетках обусловливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии; 5) феномен субстратных «ловушек». Он заключается в усиленном захвате и использовании субстратов для энергообразования (глюкозы), для построения цитоплазмы (аминокислот — отсюда «ловушка азота»), мембран клеток (холестерина), для защиты от свободных радикалов и стабилизации мембран (например, антиоксиданта — α-токоферола). Эта особенность повышает выживаемость опухолевых клеток при контакте их с нормальными клетками в условиях инвазивного роста и метастазирования; 6) снижение содержания в клетках опухолей циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), оказывающего, как правило, тормозное влияние на их деление и увеличение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), стимулирующего пролиферацию клеток. Это изменение способствует интенсивному размножению опухолевых клеток.

4. **Физико-химический атипизм** проявляется увеличением содержания в опухолевых клетках воды, ионов калия и уменьшением в них кальция и магния. Увеличение содержания воды облегчает диффузию субстратов метаболизма внутрь клеток и его продуктов наружу. Снижение содержания Ca^{2+} уменьшает межклеточную адгезию, а это в свою очередь облегчает «отшнуровывание» клеток от ткани опухоли и движение их в окружающие нормальные ткани при инвазивном росте. Увеличение содержания K^{+} препятствует в определенной мере развитию внутриклеточного ацидоза в связи с усилением гликолиза и накоплением молочной кислоты. Концентрация водородных ионов увеличивается в периферической, растущей зоне опухоли благодаря интенсивному гликолизу и уменьшается в некротизирующейся зоне, обычно расположенной центрально, благодаря выходу из распадающихся структур опухолевых клеток

больших количеств калия и белка. В крови организма-опухоленосителя отмечается тенденция к развитию алкалоза. Предположительно, механизм его развития связан с компенсаторным (в ответ на резорбцию из опухоли в кровь лактата) перераспределением щелочных катионов из тканей в кровь.

Как правило, повышается величина отрицательного заряда поверхности опухолевых клеток, что способствует увеличению их взаимоотталкивания и проникновению по межклеточным щелям в нормальные ткани. Увеличение отрицательного заряда поверхности клеток происходит вследствие накопления на ней анионов нейраминовой кислоты. Повышается также электропроводность и снижается вязкость клеточных коллоидов. Кроме того, обнаружено, что опухолевые клетки излучают в большом количестве митогенетические лучи (МЛ) — ультрафиолетовые лучи с длиной волны 190—325 нм. Они генерируются всеми клетками, но более интенсивно — делящимися. Эти лучи способны стимулировать деление соседних клеток. Открыты они были А.Г.Гурвичем и поэтому получили название митогенетических лучей Гурвича. В крови животных с опухолями обнаружены вещества, ингибирующие митогенетическое излучение опухолевых клеток,— так называемые тушители МЛ.

5. **Функциональный атипизм** проявляется нарушением функций клеток: а) снижение, например, секреции желудочного сока при раке желудка, образования желчи при раке печени и т.д.; б) неадекватное, нецелесообразное усиление функций, например повышение синтеза инсулина инсулиномой — опухолью из клеток панкреатитческих (Лангерганса) островков вызывает гипогликемическое состояние, а в ряде случаев — гипогликемическую кому; в) «извращение» функций, например синтез опухолевыми клетками при раке молочной железы гормона щитовидной железы — кальцитонина; синтез клетками при раке легких некоторых гормонов передней доли гипофиза — АДГ, АКТГ и др.

6. **Антигенный атипизм** состоит в разнонаправленных изменениях антигенного состава опухолевых клеток — антигенном упрощении или появлении новых антигенов. Под антигенным упрощением понимают утрату опухолевыми клетками антигенов, имеющихся в исходных нормальных клетках. Примером является утра-

та раковыми гепатоцитами органоспецифического печеночного антигена, h-антигена (от греч. hepar — печень). В опухолевых клетках возможно также появление новых антигенов, отсутствовавших в нормальных (например, эмбрионального антигена — А-фетопротеина в раковых гепатоцитах), или образование новых антигенов в опухолевых клетках под влиянием онкогенных вирусов и химических канцерогенов. Утрата клетками новообразований органоспецифического антигена и появление в них эмбриональных антигенов (к которым не образуются антитела, так как они воспринимаются иммунной системой как свои) способствуют антигенной «маскировке» опухолевых клеток и «неузнаваемости» их иммунной системой.

7. **Морфологический атипизм** делят на тканевый и клеточный. Тканевый атипизм сам по себе, без клеточного атипизма, характерен только для доброкачественных опухолей. Заключается он в нарушении нормального соотношения тканевых структур. Клеточный атипизм в выраженной степени характерен для злокачественных опухолей. Проявляется он полиморфизмом — разной формой и размерами клеток (клеточный полиморфизм) и ядер (ядерный полиморфизм); увеличением ядерно-цитоплазматического отношения; гиперхромией ядер; изменением числа, формы и размеров хромосом (хромосомные аберрации); увеличением количества свободнолежащих в цитоплазме рибосом, участвующих в синтезе белков, увеличением размеров и числа ядрышек в ядрах, увеличением числа митоза, появлением различных по величине и форме митохондрий.

8. **Атипизм «взаимодействия» клеток** опухоли с организмом заключается в том, что в отличие от нормальных клеток и тканей опухоли не вносят «полезного вклада» в целостную жизнедеятельность организма, а, напротив, часто вызывают нарушения ее. Примерами могут быть иммунодепрессия, которая сочетается со снижением антибластомной резистентности и потенцированием роста опухоли; развитие так называемых эктопических эндокринных синдромов при секреции раковыми клетками гормонов и других биологически активных веществ; лишение организма незаменимых аминокислот, антиоксидантов (α-токоферола) и др. Опухоли оказывают и стрессовое влияние, благодаря чему на определен-

ных стадиях развития вызывают гиперфункцию передней доли гипофиза и коры надпочечников (что сочетается с увеличением продукции АКТГ и глюкокортикоидов), а это обусловливает гипергликемию и иммунодепрессию, способствующие росту клеток опухоли.

16.2.2. Биологические особенности, характерные для злокачественных опухолей

1. **Инфильтративный** (син. инвазивный) **рост** (от лат. infiltratio — проникновение). Заключается в проникновении клеток опухоли в окружающие нормальные ткани. Сочетается с деструкцией этих тканей. В отличие от этого для доброкачественных опухолей характерен экспансивный рост с отодвиганием окружающих тканей, без выраженной их деструкции. Инфильтративному росту опухолей способствует: 1) приобретение их клетками способности к отшнуровыванию от опухолевого узла и к активному перемещению; 2) образование опухолевыми клетками белковых веществ — «канцероагрессинов», проникающих в окружающие нормальные ткани и стимулирующих хемотаксис и благодаря этому — инвазию в них опухолевых клеток; 3) уменьшение сил клеточной адгезии. Это облегчает отшнуровывание опухолевых клеток и их последующее движение. Уменьшение клеточной адгезии в свою очередь обусловлено уменьшением содержания Ca^{2+}, деполимеризацией белковых и полисахаридных компонентов межклеточного вещества накапливающимися в опухолях ферментами (протеазами, гиалуронидазой). Снижению клеточной адгезии способствует также повышение поверхностного заряда опухолевых клеток (см. выше), что усиливает их взаимоотталкивание; 4) уменьшение контактного торможения.

2. **Метастазирование** (от греч. metastasis — перемена места, перемещение, перенос). Метастазирование — перемещение опухолевых клеток из первичной, «материнской», опухоли в органы и ткани, расположенные на расстоянии, и образование в них новых, вторичных, опухолевых узлов той же гистологической структуры. Различают следующие пути метастазирования опухолевых клеток: 1) лимфогенный (перенос клеток лимфой по лимфатическим сосудам); 2) гематогенный (транспорт их кровью по кровеносным сосудам) Раннее гема-

тогенное метастазирование наблюдается обычно при росте сарком; 3) гематолимфогенный (перенос и лимфогенным, и гематогенным путем); 4) «полостной» (перенос опухолевых клеток жидкостями в полостях тела, например цереброспинальной); 5) имплантационный — прямой переход опухолевых клеток с поверхности опухоли на поверхность органа или ткани, с которыми она контактирует (например, имплантация опухолевых клеток рака верхней губы на нижнюю).

В развитии лимфогенных, гематогенных и гематолимфогенных матастазов различают три стадии: 1) стадия инвазии — проникновение опухолевых клеток через стенку сосудов в их просвет. Обеспечивается теми же факторами, что и инфильтративный рост. Кроме этого, имеет значение «неполноценность» структуры сосудов опухолей, которые устроены по типу капилляров: стенка состоит из одного эндотелиального слоя и базальной мембраны; 2) стадия клеточной эмболии — перенос током лимфы или крови, проникших в просвет сосудов опухолевых клеток, остановка («заклинивание») их в просвете микрососудов с последующим образованием на их поверхности нитей фибрина, что ведет к превращению клеточного эмбола в клеточный тромбоэмбол, прикрепляющийся к эндотелию. Развитию клеточной эмболии способствует снижение количества и активности Т-киллеров, а также уменьшение неспецифической канцеролитической активности крови и лимфы, заключающейся в их способности в норме лизировать чужеродные клетки, в том числе и опухолевые; 3) стадия проникновения опухолевых клеток из клеточного тромбоэмбола через стенку сосудов в окружающие нормальные ткани, размножение их с образованием новых опухолевых узлов. Эта стадия по существу сходна со стадией инвазии, но отличается от нее противоположным направлением движения клеток новообразования: из сосуда в нормальную ткань. В механизме развития этой стадии метастазирования имеют значение те же факторы, что и в развитии инвазии. Важную роль играет также снижение активности механизмов аллогенного ингибирования роста опухолевых клеток. В развитие этой стадии вносит также вклад феномен антигенной маскировки опухолевых клеток

3. **Рецидивирование** (от лат. recidivas — возврат; повторное развитие болезни). Причинами рецидивов являются: а) неполное удаление опухолевых клеток, чему способствует инфильтративный рост новообразования; б) имплантация опухолевых клеток в окружающую нормальную ткань при травматично выполненной операции с нарушением правил абластики; в) предположительно проникновение нуклеиновых кислот (ДНК онкогенов) в клетки окружающих нормальных тканей. Рецидивированию способствует также иммунодепрессия, возникающая в части случаев после операции.

4. **Кахексия** (от греч. kakos — плохой, дурной + hexis — состояние) — синдром истощения и общей слабости организма. Кахексия, сопутствующая развитию злокачественных опухолей, получила название «раковой» (опухолевой). В развитие раковой кахексии вносят вклад ряд явлений, развивающихся в организме опухоленосителя и вызываемых в большой мере всасывающимися из опухоли продуктами обмена и распада ткани. К ним относятся: 1) нарушение нервно-эндокринной регуляции обмена веществ; 2) усиление образования АТФ за счет гликолиза, что повышает расход субстратов энергообразования; 3) ингибирование липопротеинлипазы, катализирующей накопление липидов в организме; 4) снижение синтеза РНК, обеспечивающих синтез белков и дифференцировку адипоцитов; 5) предположительно образование особого белка «кахектина». Показана идентичность кахектина и фактора некроза опухолей; 6) снижение синтеза фермента каталазы, что способствует накоплению избытка продуктов свободнорадикального перекисного окисления; 7) сопутствующие опухоли осложнения: боль, кровотечение, нарушение функций гастроинтестинальной системы; феномен улавливания опухолью субстратов из крови.

Кахексия может наблюдаться не только при злокачественных, но и при некоторых доброкачественных опухолях при их определенной локализации: в желудочно-кишечном тракте (вследствие развития непроходимости или резкого нарушения секреторной, моторной и всасывательной функций); в головном мозге, в области трофических центров (вследствие нарушения нервно-гормональной регуляции обмена веществ и энергии).

16.3. ПРИЧИНЫ ОПУХОЛЕЙ

Все факторы, вызывающие опухоли, называют канцерогенными (от лат. cancer — рак) или бластомогенными (от греч. blastoma — опухоль). Агенты, усиливающие действие канцерогенов, но сами не вызывающие опухолей или вызывающие их крайне редко, называют коканцерогенами. Совместно действующие канцерогены называют синканцерогенами. Процесс возникновения опухолей называют канцерогенезом или бластомогенезом.

Канцерогенные факторы по их характеру делятся на три группы: 1) химические, 2) биологические и 3) физические. Соответственно трем группам причин исторически сложились три основные теории о происхождении опухолей: химическая, биологическая (вирусная) и физическая, которые вначале противостояли друг другу. Однако в ходе накопления фактов выяснилось, что они на самом деле взаимодополняют друг друга. Эти теории слились в общее представление о трех группах причин опухолей.

16.3.1. Химические канцерогенные факторы

Все канцерогенные вещества могут быть разделены на виды по ряду признаков.

1. **По исходной канцерогенной активности** они делятся на преканцерогены (проканцерогены) и конечные («истинные») канцерогены. Преканцерогены — вещества, молекулы которых не обладают канцерогенными свойствами, но эти свойства приобретают их интермедиаты: эпоксиды, диолэпоксиды, свободные радикалы, алкилирующие соединения и др. Подавляющее большинство канцерогенных веществ относится к преканцерогенам.

Конечные («истинные») канцерогены — вещества, молекулы которых обладают канцерогенными свойствами. Таких веществ сравнительно мало. К ним относятся, в частности, алкилирующие соединения: урацилиприт, пропиолактон, пропансултон.

2. **По происхождению** различают экзогенные канцерогенные вещества (образующиеся и присутствующие во внешней среде), эндогенные (образующиеся внутри ор-

ганизма) и «полуэкзогенные» — образующиеся в организме при определенных условиях из поступающих извне предшественников (примером являются нитрозамины, образующиеся в желудке с кислым содержимым из нитритов или нитратов и вторичных аминов, поступающих с пищей или лекарственными препаратами).

Основными представителями экзогенных канцерогенных веществ являются полиароматические углеводороды, ароматические амины, диазосоединения.

К эндогенным канцерогенным веществам относятся: а) некоторые гормоны в больших дозах, например фолликулин; его синтетический аналог диэтил-4-стильбэстрол также является канцерогеном; б) производные аминокислоты триптофана — индол, триоксиантраниловая кислота; в) свободные радикалы и перекиси органических соединений; г) желчные кислоты и холестерин (слабые канцерогены или коканцерогены).

3. **По химической природе** канцерогенные вещества делят на органические и неорганические. К наиболее распространенным и активным органическим канцерогенным веществам относятся: а) полиароматические (полициклические) углеводороды (ПАУ); наиболее важные из них: «сильные» канцерогены — бенз(а)пирен (БП) и 20-метилхолантрен. БП присутствует в воздухе, воде и земле; б) ароматические амины и амиды — (2)-нафтиламин, бензидин — вызывают профессиональный рак мочевого пузыря; в) аминоазосоединения — ортоаминоазотолуол (ОААТ), 4-диметиламиноазобензол (ДААБ) (моноорганотропные канцерогенные вещества); г) нитрозосоединения — диметилнитрозамин (ДМНА), диэтилнитрозамин (ДЭНА), этил- и диэтилнитрозомочевина; д) афлатоксины — вещества, образуемые плесенью aspergilus flavus, поражающей пищевые продукты (особенно земляные орехи — арахис), е) другие органические канцерогенные вещества, относящиеся к различным классам соединений, — уретан, этионин, четыреххлористый углерод, хлорэтиламины, эпоксиды, лактоны, винилхлорид, пластмассы, липидные перекиси и др.

К неорганическим канцерогенным веществам относят хром, мышьяк, кобальт, никель, бериллий, свинец, кадмий и др.

16.3.2. Биологические канцерогенные факторы

Онковирус (от греч. oncos — опухоль + лат. virus — яд, «слизистая ядовитая жидкость») — вирус, вызывающий опухоль. Размеры онковирусов колеблются обычно от 40 до 225 нм. Нуклеиновые кислоты в вирусах имеют двухцепочечную структуру в ДНК-вирусах и одноцепочечную — в РНК-вирусах.

В зависимости от нуклеиновой кислоты (НК), которую они содержат, онковирусы делятся на следующие группы:

1) РНК-содержащие онковирусы (РНК-вирусы); синоним: онкорнавирусы (от греч. oncos — опухоль + англ. RNA, ribonucleic acid — рибонуклеиновая кислота). Ретровирусы (от лат. retro — обратно) имеют обратную транскриптазу (ревертазу — РНК-зависимую ДНК-полимеразу), с помощью которой на вирусных РНК-генах происходит синтез их ДНК-копий. Наиболее важными среди онкогенных ретровирусов являются вирусы, вызывающие развитие у птиц и млекопитающих сарком и лейкозов;

2) ДНК-содержащие онковирусы (ДНК-онковирусы). К ним относятся: а) вирусы группы папова. Название «папова» произошло от первых слогов названия трех групп вирусов: вируса папилломы Шоупа у кроликов, вируса полиомы у мышей и вакуолизирующего вируса SV-40 у обезьян (Vacuolating Simian virus); б) вирус Люкке вызывает аденокарциному почек у леопардных лягушек; в) вирус Эпштейна—Барр часто выделяется из смывов носоглотки здоровых людей. У 70—80 % здоровых людей обнаруживают к нему антитела. Этот вирус вызывает лимфому Беркитта.

Опухоли человека, предположительно вызываемые онковирусами. Лимфома Беркитта вызывается ДНК-вирусом Эпштейна—Барр. Доказательства: а) из опухоли выделен вирус, вызывающий опухолевую трансформацию клеток in vitro; б) опухоль распространяется в виде эндемии среди детей в странах Центральной Африки.

Т-клеточный лимфолейкоз взрослых (HTLV) — вызывается вирусом HTLV-I (Human-T-leukemia virus — Т-лейкозный вирус человека). Доказательства: у больных Т-клеточным лимфо-

лейкозом обнаружены антитела против вирусных белков.

О п у х о л и п р и С П И Д е вызываются предположительно вирусом HTLV-III. Доказательства: а) опухоли (саркома Капоши и др.), как правило, сопутствуют СПИДу, причиной которого является вирус HTLV-III; б) распространяется вместе со СПИДом. Не исключено, однако, что вирус СПИДа является не прямой, а опосредованной причиной сопутствующих опухолей (иммунодепрессия способствует проявлению спонтанных опухолевых мутаций).

16.3.3. Физические канцерогенные факторы

Солнечная и ультрафиолетовая радиация. По распространенности на земном шаре и по частоте контакта с человеком избыточная «солнечная радиация является физическим канцерогеном № 1» [Каудри Е., 1955]. Подтверждением канцерогенного действия избыточной солнечной радиации являются, в частности, опыты Роффо (1933, 1935), показавшие, что из 600 крыс, подвергшихся в течение 7—10 мес действию прямого солнечного света по 5 ч в день, 365 крыс погибли в первый же день, очевидно, от перегрева. Из выживших 235 крыс у 165 возникли опухоли, чаще всего карциномы.

Ионизирующая радиация. К ионизирующей радиации относятся рентгеновское излучение — квантовое, электромагнитное с длиной волны от 250 до 0,025 Å; α-излучение — поток положительно заряженных ядер гелия, обладает высокой ионизирующей, но малой проникающей способностью; β-излучение — поток электронов со сравнительно высокой проникающей, но низкой ионизирующей способностью; γ-излучение — квантовое электромагнитное излучение с длиной волны, меньшей, чем у рентгеновского излучения. Поток нейтронов — электрически нейтральных частиц обладает высокой проникающей способностью и, сталкиваясь с атомами различных веществ, вызывает вторичное — индуцированное α-, β- и γ-излучение. Рентгеновские лучи могут быть причиной опухоли у экспериментальных животных и у человека. У людей рентгеновские лучи могут быть причиной так называемого профессио-

нального и ятрогенного рака. Примерами профессионального рака, вызываемого рентгеновскими лучами, являются так называемый «рентгеновский» рак кожи и лейкоз у рентгенологов. Лейкоз у рентгенологов встречается в 6—10 раз чаще, чем у врачей других специальностей. Ятрогенные опухоли — это опухоли, возникающие после врачебного лечения (от греч. iatros — врач). Примерами ятрогенных опухолей являются описанные в литературе лейкозы, возникшие у людей, подвергнутых лучевому лечению по поводу анкилозирующего спондилита. Радиоактивные вещества (радий, мезоторий, радиоактивные изотопы: ^{90}Sr, ^{144}Ca, ^{32}P, ^{131}I и др.) могут быть причиной опухолей в эксперименте у животных и у людей. Радиоактивный фосфор (^{32}P) при введении мышам в желудок вызывал плоскоклеточный рак желудка, при введении крысам внутрибрюшинно — рак кожи, остеосаркому. Описано также развитие лейкоза у мышей под влиянием ^{32}P. ^{90}Sr при парентеральном введении часто вызывает остеосаркому, что обусловлено его избирательным накоплением в костях. Радиоактивный иод ^{131}I, который избирательно накапливается в щитовидной железе, при парентеральном введении крысам сравнительно часто вызывал рак щитовидной железы.

Другие потенциально канцерогенные физические факторы. Повторные ожоги могут вызвать так называемый «ожоговый» бытовой рак — «кангри». Эта форма опухолей часто наблюдается у индийцев, населяющих северные области Индии, которые используют для согревания в холодную погоду наполненные горячими углями глиняные горшки, укрепляемые под одеждой на животе.

Повторные ожоги, вызываемые горячими напитками и жидкими блюдами, предположительно могут стать причиной рака пищевода.

16.4. МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Все теории, исторически подготовившие базу для открытия молекулярных механизмов канцерогенеза, исходили из общей посылки, что превращение нормальной клетки в опухолевую является результатом стойких изменений в геноме клетки.

16.4.1. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза

Показано, что ДНК клеток животных содержит участок, гомологичный (близкородственный) по нуклеотидному составу онкогену вируса саркомы Рауса — src. Бишоп и соавт. (1981) обнаружили, что для каждого из 20 известных ретровирусных онкогенов в геноме нормальных и опухолевых клеток разных видов животных имеется свой клеточный аналог. В нормальных клетках аналог вирусного онкогена неактивен и назван протоонкогеном; в опухолевых клетках он активен и назван активным клеточным онкогеном.

16.4.2. Механизмы превращения протоонкогенов в клеточные онкогены

Переход протоонкогенов в активный клеточный онкоген происходит под влиянием различных канцерогенных факторов: химических, онковирусов и физических. Полагают, что возможны четыре основных механизма активации протоонкогенов:

1. **Включение (вставка) промотора.** Промотор — это участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, инициируя транскрипцию гена, в том числе и онкогена. Условием, необходимым для проявления активирующего действия промотора, является расположение его рядом с протоонкогеном. Роль промоторов для протоонкогенов могут играть ДНК-копии определенных участков онкорнавирусов, а также мобильные генетические структуры (так называемые «прыгающие» гены), представляющие собой сегменты ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клеток.

2. **Амплификация.** Под этим понимают увеличение числа протоонкогенов, обладающих в норме небольшой, следовой активностью; в результате этого общая активность протоонкогенов значительно возрастает, что и может вести к опухолевой трансформации клетки.

3. **Транслокация протоонкогенов.** Необходимым условием для этого является перемещение протоонкогена в локус с функционирующим промотором.

4. **Мутации протоонкогенов.** Подтверждением роли мутаций в активации протоонкогенов являются опыты, в

которых показано, что для опухолевой трансформации клетки достаточно введение в ее геном одной копии клеточного онкогена.

16.4.3. Онкобелки и их роль в опухолевой трансформации клеток

Онкобелки — опухолевые (раковые) белки. Синтез их в больших количествах (или в малых, но с измененной структурой) программируется активными клеточными онкогенами. С их помощью опухолевая генетическая программа превращается в реальные опухолевые признаки и их совокупности (атипизмы). В следовых количествах онкобелки образуются также в нормальных клетках по коду протоонкогенов. Онкобелки в нормальных клетках предположительно функционируют как регуляторы чувствительности их рецепторов к факторам роста или как синергисты последних. Общее количество известных онкобелков — более 20.

16.4.4. Общие стадии патогенеза опухолей

Выделяют несколько общих стадий патогенеза опухолей:

1. **Превращение протоонкогенов в активные клеточные онкогены.** Механизмы превращения: мутации, включение промотора, амплификация, транслокация, перемещение к протоонкогену мобильного гена, ингибиция антионкогена.

2. **Экспрессия активных клеточных онкогенов.** Заключается в увеличении синтеза онкобелков или в синтезе структурно измененных онкобелков.

3. **Трансформация нормальной клетки в опухолевую.** Происходит двухступенчато: на ранней стадии возникает иммортализация клеток, на более поздней стадии формируется способность клеток к трансплантации с исходом в опухоль. Предполагаемые механизмы: а) онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, генерирующие сигналы к делению клеток; б) онкобелки повышают чувствительность рецепторов к факторам роста или понижают чувствительность к ингибиторам роста; в) онкобелки действуют как факторы роста.

4. **Размножение опухолевой клетки и образование первичного опухолевого узла.** Предполагаемые механизмы: амплификация онкогенов, активация новых протоонкогенов, дополнительные генные и хромосомные аберрации; включение промотора.

5. **Дальнейший рост и прогрессия опухоли.** Прогрессия — нарастание различных признаков злокачественности независимо друг от друга. Предполагаемые механизмы те же, что в 4-й стадии.

16.5. АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Наличие причины опухолей и даже включение механизмов канцерогенеза сами по себе еще недостаточны для возникновения и развития опухолей. Для этого необходимо снижение антибластомной резистентности. Без этого условия, как правило, невозможно развитие опухоли.

Под антибластомной резистентностью (от лат. resistentia — противодействие, сопротивление) понимают устойчивость организма к возникновению и развитию опухолей.

Механизмы антибластомной резистентности могут быть условно разделены по этапу и фактору канцерогенеза на три основных обобщенных вида:

1. Антиканцерогенные, адресованные этапу взаимодействия канцерогенного (причинного) фактора с клетками, органеллами, макромолекулами.

2. Антитрансформационные, адресованные этапу трансформации нормальной клетки в опухолевую и тормозящие его.

3. Антиклеточные, адресованные этапу превращения образовавшихся отдельных опухолевых клеток в клеточную колонию — опухоль.

16.5.1. *Антиканцерогенные механизмы*

1. Антиканцерогенные механизмы, **действующие против химических канцерогенных** факторов. К ним относятся:

1) реакции инактивации канцерогенов: а) окисление с помощью неспецифических оксидаз микросом, например полициклических углеводородов; б) восстановление

с помощью редуктаз микросом, например аминоазокрасителей — диметиламиноазобензола, о-аминоазотолуола; в) деметилирование — ферментативное или неферментативное; г) конъюгация с глюкуроновой или серной кислотой с помощью ферментов (глюкуронидазы, сульфатазы);

2) элиминация экзо- и эндогенных канцерогенных агентов из организма в составе желчи, кала, мочи;

3) пиноцитоз и фагоцитоз канцерогенных агентов, сопровождающиеся их обезвреживанием;

4) образование антител против канцерогенов как гаптенов;

5) ингибирование свободных радикалов антиоксидантами.

2. Антиканцерогенные механизмы, **действующие против биологических этиологических факторов** — онкогенных вирусов:

1) ингибирование онкогенных вирусов интерферонами;

2) нейтрализация онкогенных вирусов специфическими антителами.

3. Антиканцерогенные механизмы, **действующие против физических канцерогенных факторов** — ионизирующих излучений. Основными среди них являются реакции торможения образования и инактивации свободных радикалов (антирадикальные реакции) и перекисей — липидных и водорода (антиперекисные реакции), являющихся, по-видимому, «медиаторами», через которые ионизирующие излучения, по крайней мере отчасти, реализуют свое опухолеродное влияние. Антирадикальные и антиперекисные реакции обеспечиваются витамином Е, селеном, глютатион-дисульфидной системой (состоящей из восстановленного и окисленного глутатиона), глутатион-пероксидазой (расщепляющей перекиси липидов и водорода), супероксиддисмутазой, которая инактивирует супероксидный анион-радикал (O_2^-), каталазой, расщепляющей перекись водорода.

16.5.2. Антитрансформационные механизмы

Ингибируют трансформацию нормальной клетки в опухолевую. К ним относятся:

1) антимутационные механизмы, являющиеся функцией клеточных ферментных систем репарации ДНК,

устраняющих повреждения, «ошибки» ДНК (генов) и поддерживающих благодаря этому генный гомеостаз;

2) антионкогенные механизмы, являющиеся функцией специальных клеточных генов — антагонистов онкогенов и поэтому названные антионкогенами. Действие их сводится к подавлению размножения клеток и стимуляции их дифференцировки. О наличии антионкогенов в нормальных клетках свидетельствуют опыты группы Э.Станбридж и сотрудников. Они ввели нормальную хромосому (11-я пара из клетки человека) в клетку опухоли Вильямса. В результате опухолевые клетки подвергались трансформации в нормальные клетки. В качестве косвенного аргумента в пользу антионкогенов называют отсутствие такого гена (так называемого Rb-гена) в 13-й паре хромосом в клетках ретинобластомы и в их нормальных предшественниках — клетках сетчатки.

16.5.3. Антиклеточные механизмы

Эти механизмы включаются с момента образования первых бластомных клеток. Они направлены на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток и опухолей в целом. Факторами, инициирующими включение антиклеточных механизмов, являются антигенная и «клеточная» чужеродность опухолей. Выделяют две группы антиклеточных механизмов: иммуногенные и неиммуногенные.

1. **Иммуногенные** антиклеточные механизмы являются функциями иммунной системы, осуществляющей так называемый иммунологический надзор за постоянством нормального антигенного состава тканей и органов организма. Они делятся на специфические и неспецифические.

Специфические иммуногенные механизмы. К ним относятся цитотоксическое действие, ингибирование роста и уничтожение опухолевых клеток: а) иммунными Т-лимфоцитами-киллерами; б) иммунными макрофагами с помощью секретируемых ими факторов: макрофаг-лизина, лизосомальных ферментов, факторов комплемента, ростингибирующего компонента интерферона, фактора некроза опухолей; в) К-лимфоцитами, обладающими Fc-рецепторами к иммуноглобулинам и благодаря этому проявляющими

сродство и цитотоксичность к опухолевым клеткам, покрытым IgG.

Неспецифические иммуногенные механизмы. К ним относятся неспецифическое цитотоксическое действие, ингибирование роста и лизис опухолевых клеток: а) НК-клетками (натуральными киллерами), являющимися, как и К-лимфоциты, разновидностью лимфоцитов, лишенных характерных маркеров Т- и В-лимфоцитов; б) неспецифически активированными (например, под влиянием митогенов, ФГА и др.) Т-лимфоцитами; в) неспецифически активированными макрофагами (например, под влиянием БЦЖ или бактерий, эндотоксинами, особенно липополисахаридом из грамотрицательных микроорганизмов) с помощью секретируемых ими фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-1, интерферона и др.; г) «перекрестными» антителами.

2. **Неиммуногенные антицеллюлярные факторы и механизмы.** К ним относят: 1) фактор некроза опухолей, 2) интерлейкин-1, 3) аллогенное торможение, 4) кейлонное ингибирование, 5) канцеролиз, индуцированный липопротеидами, 6) контактное торможение, 7) лаброцитоз, 8) регулирующее влияние гормонов.

Фактор некроза опухолей. Продуцируется моноцитами и тканевыми макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, гранулоцитами, тучными клетками. Вызывает деструкцию и гибель опухолевых клеток.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1). Механизм антибластомного действия ИЛ-1 связан со стимуляцией К-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-киллеров, синтезом ИЛ-2, который в свою очередь стимулирует размножение и рост Т-лимфоцитов (включая Т-киллеры), активацией макрофагов, образованием γ-интерферона и, возможно, отчасти посредством пирогенного действия.

Аллогенное торможение. Применительно к опухолевым клеткам это подавление жизнедеятельности и уничтожение их окружающими нормальными клетками. Предполагают, что аллогенное торможение обусловлено цитотоксическим действием антигенов гистонесовместимых метаболитов и различием поверхности мембран.

Кейлонное ингибирование. Кейлоны — тканеспецифические ингибиторы размножения клеток, в том числе и опухолевых.

Канцеролиз, индуцированный липопротеидами. Канцеролиз — растворение опухолевых клеток. Фракция α_1-липопротеидов оказывает специфическое онколитическое действие. На ауто-, гомо- и гетерологичные нормальные клетки эта фракция не оказывает литического влияния.

Контактное торможение. Полагают, что в реализации феномена контактного торможения принимают участие циклические нуклеотиды — циклический аденозин-3,5-монофосфат (цАМФ) и циклический гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ).

Увеличение концентрации цАМФ активирует контактное торможение. Напротив, цГМФ тормозит контактное торможение и стимулирует деление клеток.

Лаброцитоз. Канцерогенез сопровождается местным увеличением числа лаброцитов (тучных клеток), продуцирующих гепарин, который ингибирует образование фибрина на поверхности клеток опухоли (фиксированных и циркулирующих в крови). Это препятствует развитию метастазов благодаря торможению превращения ракового клеточного эмбола в клеточный — тромбоэмбол.

Регулирующее влияние гормонов. Гормоны оказывают регулирующее влияние на антибластомную резистентность организма. Характерной особенностью этого влияния является его многообразие, зависящее от дозы гормона и вида опухоли.

В связи с изложенным возникает вопрос: почему, несмотря на столь мощные антицеллюлярные механизмы, направленные против опухолевой клетки, последняя нередко сохраняется и превращается в бластому? Происходит это потому, что причины, вызывающие опухоли, одновременно (задолго до развития опухоли) обусловливают иммунодепрессию. Возникшая опухоль в свою очередь сама потенцирует иммунодепрессию. Следует отметить, что иммунодепрессия, возникшая вне связи с действием канцерогенов, например наследственная Т-иммунная недостаточность (при синдроме Вискотта — Олдрича и др.), а также приобретенная (используемая при пересадке органов или развивающаяся при лечении цитостатиками) резко увеличивает риск возникновения опухоли. Так, иммунодепрессия при пересадке органов увеличивает риск развития опухоли

в 50—100 раз. Препятствует уничтожению и, напротив, способствует сохранению опухолевых клеток и ряд других феноменов: антигенное упрощение; реверсия антигенов — появление эмбриональных белков-антигенов, к которым в организме имеется врожденная толерантность; появление особых антител, защищающих опухолевые клетки от Т-лимфоцитов и названных «блокирующими» антителами.

16.6. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

16.6.1. Общие замечания

Различают соматоклеточную и гаметную (герминативную) формы наследственности в развитии опухолей.

Под соматоклеточной формой наследственности понимают передачу соматическими клетками совокупности их признаков дочерним клеткам. Под гаметной формой наследственности понимают передачу совокупности признаков организма через гаметы его потомкам.

Роль соматоклеточной наследственности в возникновении и развитии опухолей сравнительно хорошо изучена и обоснована. Достоверно доказано, что опухоль является «болезнью» генома соматических клеток. Менее изучена роль гаметной наследственности в возникновении и развитии опухолей, хотя она является предметом пристального внимания исследователей в течение многих лет. До сих пор остается дискуссионным вопрос о возможности передачи по наследству готовой программы развития опухолей. Недостаточно ясным остается вопрос о семейном раке, поскольку в ряде случаев при этом трудно полностью исключить значение одинаковых бытовых, экологических, производственных и других условий в возникновении опухолей у нескольких членов семьи.

Доказательством роли гаметной наследственности в возникновении и развитии опухолей является наличие высокораковых и низкораковых линий животных (мышей и др.), так называемого семейного рака, близнецового рака, опухолей и различных типов хромосомных болезней.

16.6.2. Высоко- и низкораковые линии мышей

Высокораковые линии мышей получены путем инбридинга (внутрисемейного скрещивания; отсюда название — «инбредные» линии) братьев и сестер, родителей с детьми со спонтанными опухолями. Аналогичным путем получены низкораковые линии мышей посредством инбридинга мышей, у которых спонтанные опухоли не возникали или возникали крайне редко. Примерами часто используемых в экспериментах высокораковых линий мышей являются линии СЗН и А, низкораковых — линии $C_{57}B1$. Путем инбридинга получены также высоколейкемические (например, АКР, C_{58}/I) и низколейкемические линии мышей (СТОЛИ, NH).

Линия СЗН выведена Л.Стронгом в 1920 г., характеризуется высокой частотой спонтанного рака молочной железы как у рожавших самок (91,4 %), так и у девственных (97,4 %), проживших 10,4 мес. Установлено, что передача рака молочной железы от самок их детенышам происходит при кормлении молоком, содержащим вирус Биттнера (первоначально названного фактором молока). Вирус Биттнера содержится в молоке высокораковых линий мышей-самок (СЗН, А) и отсутствует в молоке низкораковых линий мышей-самок ($C_{57}B1$). Показано, что при вскармливании детенышей $C_{57}B1$ молоком самок А частота рака у них увеличивается от 0,5 % (в контроле) до 11,3 %, а при вскармливании таких же детенышей $C_{57}B1$ молоком самок СЗН частота рака возрастает от 0 (в контроле) до 2,3 %. Но никогда при этом частота рака у потомков $C_{57}B1$ не достигала таких высоких цифр, как у мышей А и СЗН (более 90 %). Отсюда был сделан вывод, что высокая частота рака у мышей А и СЗН обусловлена не только присутствием в молоке причинного фактора (вируса Биттнера), но и определенным наследственным статусом организма.

Значение наследственности подтверждено также на линейных высоколейкемических линиях мышей АКР (частота лейкемий 85 %) и низколейкемических мышах NH (частота лейкемий менее 1 %). При скрещивании мышей высоколейкемических линий с мышами низколейкемических линий образуется потомство со сниженной частотой лейкемии, при этом большее влияние на

потенциальное возникновение лейкемии оказывает самка; при скрещивании самки низколейкемической линии с самцом высоколейкемической линии лейкемия у потомства возникает в 33,5 % случаев, а при скрещивании самки высоколейкемической линии с самцом низколейкемической линии доля заболевших лейкемией увеличивается до 53 %.

16.6.3. Раковые семьи

Следует различать «раковые» семьи (т.е. семьи с высокой заболеваемостью опухолями), у которых возникновение опухолей обусловлено наследственно, и «раковые» семьи, у которых развитие новообразований связано с контактом нескольких членов семьи с одними и теми же канцерогенными факторами в быту, на производстве или в окружающей среде. Признаками «раковых» семей первого типа является наличие опухолей в родословных (из поколения в поколение) в сочетании с более высокой частотой опухолей у пробандов раковых больных, чем у пробандов нераковых больных. Признаком раковых семей второго типа является наличие опухолей у большинства членов семьи только в одном поколении. Наиболее обосновано наличие наследственно обусловленных раковых семей для следующих опухолей: ретинобластома, полипоз толстой кишки, нейрофиброматоз, хемодектомы, пигментная ксеродерма, семейная лейкемия (лейкоз).

Ретинобластома — опухоль, возникающая из ретинобластов — предшественников клеток сетчатки. В процессе нормальной дифференцировки она превращается в фоторецепторные клетки (колбочки), не способные в отличие от ретинобластов к малигнизации. Поэтому ретинобластома возникает только у детей, но не у взрослых. Частота опухоли около 1 на 18 тыс новорожденных. Тип наследования аутосомно-доминантный. Механизм возникновения ретинобластомы связывают с делецией антионкогена (в 13-й паре хромосом клеток опухоли обнаружена делеция сегмента, обозначенного Rb — от retinoblastoma). Поскольку делеция гена Rb ведет к развитию ретинобластомы, то был сделан вывод, что этот ген оказывает, очевидно, антибластомное действие, он был назван антионкогеном.

Полипоз толстой кишки характеризуется наличием множественных полипов в толстой кишке. К 40—65 годам полипы, как правило, превращаются в карциномы, заканчивающиеся часто смертью. Частота полипоза 1 на 6—8 тыс. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Мутантный ген локализуется предположительно в 5-й паре хромосом.

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена) характеризуется развитием нейрофибром по ходу нервных стволов. Возможна также локализация нейрофибром в центральной нервной системе. Частота болезни 1 на 30 тыс. Наследование доминантно-аутосомное. Мутантный ген локализуется в 22-й или 4-й паре хромосом.

Хемодектомы (опухоли каротидных телец) — как правило, это доброкачественные опухоли, в части случаев (примерно в 10 %) малигнизируются. Наследование аутосомно-доминантное.

Пигментная ксеродерма («болезнь злокачественных веснушек»). Признаки болезни начинают проявляться в раннем детстве, обычно к 3 годам. На коже участков тела, подвергаемых солнечному облучению (обычно лицо, руки, часть спины), возникают многочисленные веснушки, стойкая эритема, пигментация, изъязвления, рубцы, эпителиальные бородавчатые разрастания, которые обычно (до 30 лет) подвергаются малигнизации. Наследование по аутосомно-рецессивному типу. Показано, что развитие пигментной ксеродермы непосредственно связано со снижением активности ферментов системы репарации ДНК — недостаточностью эндонуклеазы, иссекающей поврежденные УФ участки ДНК.

Семейная лейкемия (лейкоз). И.А.Кассирский (1971) сообщил, что им собраны по литературным данным 137 случаев семейного лейкоза, из которых «в 50 семьях лейкоз появлялся в двух поколениях у 2 членов семьи, причем в 5 семьях — через поколение». Тот же автор приводит случай острого лимфолейкоза в трех поколениях.

16.6.4. Близнецовый рак

Признаками того, что рак у близнецов обусловлен наследственностью, а не вызван другими факторами, являются конкордантность развития опухоли у идентич-

ных (одноядцевых, монозиготных) близнецов, живущих в разных условиях, и, наоборот, дискордантность развития опухоли у неидентичных (двуяйцевых, дизиготных) близнецов, живущих в одинаковых условиях. Под конкордантностью развития опухоли понимают возникновение опухолей одного типа, одной локализации и в одно время. Под дискордантностью развития опухолей понимают возникновение опухолей разного типа, разной локализации и в различное время. Полная конкордантность развития опухолей у одноядцевых близнецов, живущих в разных условиях, свидетельствует о том, что возникновение опухолей у них одного типа и в одно и то же время связано не с условиями среды, поскольку они различны, а, очевидно, с генотипом (т.е. наследственностью), который у них одинаков. Еще более убеждает в наследственной обусловленности опухоли сочетание конкордантности ее у одноядцевых близнецов с дискордантностью ее у двуяйцевых близнецов, живущих в одинаковых условиях. Показано, что у идентичных близнецов опухоли возникают значительно чаще (примерно в 2 раза), чем у неидентичных, причем чаще возникают опухоли одного типа, в одном органе и примерно в одинаковом возрасте. При обследовании 126 пар близнецов, в том числе 31 идентичной и 95 неидентичных, отмечено значительное преобладание конкордантности у одноядцевых близнецов только для рака желудочно-кишечного тракта.

16.6.5. Опухоли и хромосомные болезни, характеризующиеся снижением активности систем репарации ДНК

Высокая частота опухолей при болезнях репарации ДНК является прямым следствием снижения способности к устранению повреждений ДНК и возникающих вследствие этого генных ошибок, что ведет к повышению частоты спонтанных мутаций, чувствительности клеток к эндо- и экзогенным канцерогенам и предрасположенности к опухолям. Ниже приводятся примеры некоторых видов болезней репарации, сочетающихся с развитием новообразований.

С и н д р о м Б л у м а. Болезнь характеризуется повышением частоты спонтанных хромосомных аберра-

ций в 20—30 раз и индуцированных УФ или γ-облучением в 4—5 раз; снижением активности механизмов репарации ДНК; низкорослостью; нарушением пигментации в виде пятен кофейного цвета на коже тела; телеангиэктазической эритемой на лице; иммунодепрессией в связи с дефицитом IgA и IgM; развитием острых лейкозов, лимфом, карцином кишечника. Средний возраст возникновения опухолей 19 лет. Наследование аутосомно-рецессивное.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар). Характеризуется повышением частоты спонтанных хромосомных аберраций в 2 раза, индуцированных γ-облучением примерно в 5 раз; снижением репарации ДНК при повреждении ионизирующей радиацией; встречаются транслокации длинного плеча 14-й пары хромосом. Клоны лимфоцитов с такой транслокацией являются предположительно предшественниками лейкозных клеток.

Отмечается недоразвитие тимуса и тимусзависимых зон лимфоидных органов в сочетании с прогрессирующей атаксией (т.е. нарушением координации движений) мозжечкового происхождения. Интеллектуальное развитие отстает. Часто развиваются лимфолейкоз, лимфомы, реже — другие опухоли. Больные погибают часто в возрасте 12—15 лет.

Анемия Фанкони. Для болезни характерны повышение спонтанных (в 20—40 раз) и индуцированных УФ и рентгеновскими лучами (в 4—7 раз) хромосомных аберраций; снижение способности к устранению поперечных ошибок, возникающих при воздействии лучевых и химических мутагенов; тотальная аплазия костного мозга (панмиелофтизис), которая ведет к анемии, лейкопении, тромбоцитопении; высокая восприимчивость к инфекциям; склонность к кишечным кровотечениям; микроцефалия; половое недоразвитие; сердечная недостаточность; нефропатии; частое развитие (у 25 % больных) острого моноцитарного и миелоидного лейкоза, аденомы и карциномы печени, плоскоклеточного рака слизистых оболочек и кожи. Наследование аутосомно-рецессивное.

Прогерия (преждевременное старение). Различают прогерию взрослых (синдром Вернера) и детей (синдром Гетчинсона—Гилфорда). Оба вида прогерии

характеризуются признаками раннего старения. У больных с синдромом Вернера заметно снижается репарация ДНК; часто у них (примерно у 10 %) возникают фибро- и остеосаркомы, аденокарциномы молочных желез. Для синдрома Гетчинсона—Гилфорда малигнизация менее характерна.

16.6.6. Опухоли и хромосомные болезни, характеризующиеся изменением числа некоторых хромосом

Синдром Клайнфелтера. Болеют им мужчины. Полисомия по половым хромосомам (вместо XY обычно имеется XXY), число телец полового хроматина — 1. Встречается вариант синдрома XXXY; при этом число телец полового хроматина — 2; частота синдрома — 1 на 500 — 1000 новорожденных мальчиков. Отмечается повышенная чувствительность хромосом к мутагенам. Характерно частое возникновение рака молочной железы (риск развития повышен в 20 раз). Описано развитие лейкозов, однако не исключена их случайность.

Синдром Тернера — Шерешевского. Хромосомная болезнь женщин, обусловленная отсутствием кариотипа одной Х-хромосомы (вместо XX имеется X0). Отсутствует тельце полового хроматина. Частота развития в среднем 3 на 10 тыс новорожденных девочек. Характерно частое развитие острого лейкоза и рака эндометрия.

Болезнь Дауна. Кариотип: имеется лишняя — третья (в 21-й паре) хромосома (в 95 % случаев); в части случаев (4 %) эта третья хромосома транслоцирована на 14-ю или 22-ю пару хромосом. Повышена частота хромосомных аберраций — спонтанных и индуцированных УФ, γ-лучами и химическими мутагенами. Снижена репарация повреждений ДНК, вызываемых УФ. Характерно повышение (в 20—50 раз) частоты развития острых и хронических лейкозов (чаще миелолейкозов).

16.6.7. Опухоли и наследственные иммунодефицитные состояния

Риск развития опухолей при наследственных иммунодефицитных состояниях (синдромы Ди-Джорджи, Бруто-

на, Вискотта — Олдрича, Чедиака — Хигаси и др.) выше, чем в контрольной популяции, в десятки раз. 90 % всех возникающих опухолей — гемобластозы. Частое развитие опухолей связано со снижением способности системы антибластомной резистентности обнаруживать, уничтожать и элиминировать опухолевые клетки.

16.6.8. Другие наблюдения, свидетельствующие о роли наследственности в развитии опухолей

О возможной роли наследственности в развитии опухолей, помимо вышеописанных факторов, свидетельствует и ряд других наблюдений:

1. Сравнительно более высокая чувствительность кожи у светлокожих, чем у темнокожих, к канцерогенному действию избыточной солнечной радиации. Высказывается предположение, что механизм канцерогенного действия солнечных лучей связан с тем, что проникающая на глубину кожи УФ-радиация вызывает фотохимическую реакцию в ее липидах с образованием канцерогенных производных.

2. Связь частоты заболеваемости раком желудка с группой крови. Группа крови, как известно, является сугубо генетическим фактором. Поэтому наличие связи какого-либо вида рака с группой крови свидетельствует о значении наследственности в его развитии. Показано, что риск заболевания раком желудка у людей группы крови «А» (II) выше примерно на 20 %, чем у людей группы крови «0» (I).

3. Допускается, что низкая заболеваемость хроническим лимфолейкозом японцев и китайцев, вероятно, также связана с их генотипическими особенностями.

4. Одинаковая (или близкая) частота некоторых опухолей у какого-либо народа на его родине и в стране эмиграции, куда часть его эмигрировала, при резко иной частоте этих опухолей у местного населения. Так, например, у мужчин-японцев, проживающих в Японии, частота рака легких составляет 237 на 1 млн человек, у мужчин-японцев, проживающих на Гавайских островах, она несколько больше — 379 на 1 млн человек, но намного меньше, чем у проживающего на Гавайских островах индоевропейского населения, у которого частота рака легких равна 962 на 1 млн человек.

16.6.9. Механизмы, посредством которых гаметная наследственность может потенцировать возникновение опухолей

Возможное «потенцирующее» влияние гаметной наследственности на возникновение и развитие ряда опухолей может быть предположительно связано с: а) передачей генетическим кодом предрасположенности к развитию опухолей; б) передачей генетическим кодом преформированной программы развития опухоли.

Механизмы наследственной передачи предрасположенности к развитию опухоли в свою очередь связаны с рядом генетических дефектов, ведущих к: 1) снижению активности систем репарации ДНК; 2) депрессии анти-целлюлярных механизмов антибластомной резистентности; 3) снижению активности систем инактивации канцерогенных агентов; 4) резкому увеличению образования эндогенных канцерогенов. Большинство авторов считают, что через гаметы передается только предрасположенность к опухолям.

Имеется точка зрения о возможности наследования гена, вызывающего определенную форму рака (например, опухоль Вильмса; наследственная ретинобластома), и гена наследственной предрасположенности к раку. Сопоставление этих точек зрения с современными знаниями молекулярных механизмов наследственной передачи признаков дает основания считать более аргументированной вторую точку зрения.

Можно предположить, что наследственная передача гаметами кода развития опухолей может быть обусловлена: а) мутацией гаметных протоонкогенов; б) мутацией гаметных антионкогенов (в виде их делеции или стойкого ингибирования); в) сочетанной мутацией прото- и антионкогенов.

Особый интерес представляет вопрос о возможном значении гаметной наследственности в развитии приобретенных опухолей. Возникновение приобретенных опухолей возможно потому, что по наследству передается определенная форма реактивности организма в виде его способности отвечать развитием опухолей на воздействие канцерогенов. Не будь этой способности, люди и животные не болели бы опухолями. Точно так же передается по наследству способность отвечать на воздействие

флогогенных агентов развитием воспаления, на воздействие ряда микроорганизмов — развитием инфекционных болезней. Следует добавить также, что через гаметы от родителей потомкам может передаваться и высокая резистентность к возникновению опухолей.

17. ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Профессор Н.И. Лосев
Профессор Н.К. Хитров
Чл.-корр. Российской АЕН С.В. Грачев

17.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

При воздействии на организм различных особо вредоносных внешних факторов или при неблагоприятном развитии уже имеющихся болезненных процессов, приводящих к грубым расстройствам метаболизма и жизненно важных физиологических функций, могут возникать тяжелые состояния, представляющие непосредственную опасность для жизни и требующие, как правило, немедленных активных лечебных действий. Подобные состояния получили название экстремальных (от лат. extremum — чрезмерный, крайний, предельный, чрезвычайный). Для их обозначения иногда используется также термин «критические состояния».

Наиболее важными и распространенными экстремальными состояниями (ЭС) являются коллапс, шок и кома. Некоторые авторы к числу ЭС относят также претерминальные и терминальные (агональные) состояния. В основу критериев этих видов ЭС и их разновидностей в пределах каждого вида принимаются различные признаки: этиологические факторы, основные звенья патогенеза, главные проявления. При этом некоторые ЭС (например, коллапс) могут быть компонентом других, более сложных явлений, которые также относятся к категории ЭС (например, шок или кома). В таких случаях обычно называют форму более общего ЭС (в приведенных примерах соответственно шока или комы), указывая одновременно на наличие и других ЭС. Нередко принципиально идентичные процессы относят к разным видам ЭС или, напротив, различные по своей патофизи-

ологической основе ЭС не дифференцируют. Так, различают геморрагический, инфекционный, токсический, гипоксический, гемолитический, кардиогенный и другие коллапсы и такие же формы шока и комы. Практически для каждой из основных форм ЭС в разных классификациях имеются десятки разновидностей и наименований. В некоторых случаях это происходит в связи с преимущественным акцентированием в общей картине ЭС каких-либо определенных его проявлений. В других случаях причина кроется в исторически сложившихся особенностях терминологического и семантического характера, свойственных той или иной национальной школе исследователей или группе авторов, или же в неадекватном использовании соответствующих терминов без достаточного учета их объективной основы.

17.2. ЭТИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Этиологические факторы ЭС чрезвычайно разнообразны. ЭС могут быть названы первичным воздействием практически любого *внешнего фактора*, обладающего в данных конкретных условиях достаточно высокой патогенностью. Это могут быть различные виды травм (в том числе приводящие к значительной кровопотере), резкие колебания температуры и атмосферного давления, недостаток кислорода, экзогенные интоксикации, электрический ток, ионизирующая радиация, чрезмерные ускорения и физическая перегрузка, недостаток воды и пищи, резкие психогенные перегрузки и многое другое. Весьма важное значение могут иметь неблагоприятные изменения реактивности организма, от которых может решающим образом зависеть реальная вредоносность того или иного внешнего воздействия.

Вторая группа этиологических факторов имеет *эндогенное происхождение* и возникает при неблагоприятном течении разнообразных болезней и патологических процессов (например, при массивном внутреннем кровотечении различного происхождения, кровоизлиянии в жизненно важные органы, недостаточности сердечно-сосудистой системы и дыхания, опухолях, почечной или печеночной недостаточности, грубых эндокринных и метаболических расстройствах, тяжелых инфекциях, иммунопатологических процессах и др.).

17.3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Как и абсолютному большинству других патологических процессов, ЭС свойственны закономерно возникающие адаптивные защитные реакции. В начальных стадиях действия этиологического фактора адаптации организма к патогенному воздействию обычно достигается включением разнообразных механизмов, реализующихся на различных уровнях организации и различающихся степенью специфичности. Узловыми механизмами формирования таких адаптивных реакций являются «сигнальность» патогенного фактора или отклонения того или иного параметра гомеостаза. Возможны ситуации, когда организм подвергается воздействию одного или даже одновременно нескольких чрезвычайных факторов (физических перегрузок в условиях высокогорья и в аридных зонах; при космических полетах, глубоководных работах и т.д.), но возникающее при этом максимальное напряжение адаптивных механизмов предотвращает угрожающие нарушения процессов жизнедеятельности и отклонения параметров гомеостаза. После прекращения патогенных воздействий состояние организма самостоятельно нормализуется. Такие состояния максимального напряжения приспособительных систем без существенного нарушения жизненно важных функций иногда также относят к ЭС. Однако здесь отсутствуют определяющие отличительные признаки ЭС — грубые расстройства метаболизма и физиологических функций, представляющие непосредственную опасность для жизни. В подобных случаях, видимо, скорее можно говорить об **экстремальных условиях существования**, а не об ЭС. Следует, однако, иметь в виду, что максимальное напряжение приспособительных реакций определенных физиологических систем само по себе может приводить к серьезным нарушениям в других системах. Например, перераспределение кровотока при массивной кровопотере (так называемая централизация кровообращения), обеспечивая удовлетворительные параметры центральной гемодинамики, сопровождается резким ограничением органного почечного кровотока, ишемией почек и может вызвать тяжелую недостаточность их выделительной функции. Наконец, возможны ситуации, когда патогенность этиологического фактора превышает

предельные возможности адаптации организма, возникают грубые нарушения жизненно важных функций и создается непосредственная угроза жизни. В таких случаях могут возникать так называемые претерминальные и терминальные состояния, пограничные между жизнью и смертью (включая агонию, переходящую в клиническую смерть).

Между тяжелыми формами ЭС и терминальными состояниями в ряде случаев трудно провести четкую границу. Вместе с тем между этими двумя категориями состояний в большинстве случаев имеются существенные различия: многие формы ЭС самостоятельно обратимы, в то время как терминальные состояния без специальной экстренной помощи в абсолютном большинстве случаев заканчиваются гибелью организма; на определенных этапах развития ЭС возможна активация тех или иных адаптивных процессов, в связи с чем возникают относительно длительные периоды улучшения состояния больного. При терминальных состояниях без лечебных мер происходят прогрессирующее угнетение физиологических функций и угасание жизни; в ЭС обычно более определенно проявляются свойства вызвавшего их патогенного фактора и специфических механизмов развития (например, при травматическом шоке, анафилактическом шоке, постгеморрагическом коллапсе, гипогликемической коме), в связи с чем устранение этиологического фактора и блокада основных патогенетических механизмов (в частности, болевой афферентации, гиповолемии, гипогликемии и т.д.) могут оказаться эффективными. Напротив, в терминальных состояниях значение природы этиологического фактора и специфических механизмов развития патологии относительно небольшое. В таких случаях жизнь больного зависит от состояния дыхания, кровообращения и от времени, прошедшего после их прекращения.

Конкретные механизмы экстренной адаптации организма при разных ЭС и на разных стадиях их развития могут существенно различаться; однако прослеживаются и определенные относительно стереотипные формы адаптации.

В большинстве случаев вначале происходит активация симпатоадреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, способствующих мобилизации ряда метаболических и системных защитно-приспособительных реакций. Формирование таких реакций происходит глав-

ным образом на основе сигнального значения патогенного фактора и вызываемых им нарушений. По мере увеличения тяжести состояния происходят прогрессирующее сужение диапазона приспособительных реакций, упрощение и распад функциональных систем, обеспечивающих в нормальных условиях сложные поведенческие акты и тонкую регуляцию локомоторных и вегетативных функций. В основе перехода организма на **«экстремальное регулирование»** лежат разнообразные механизмы. Одним из таких типовых механизмов является прогрессирующее отключение центральных нервных структур от разнообразной афферентации, обеспечивающей формирование и деятельность сложных функциональных систем. Сохраняется реализация лишь минимума афферентных сигналов (в основном интероцептивных), необходимых для осуществления элементарных форм дыхания, кровообращения и немногих других жизненно важных функций. На определенном этапе могут произойти полное отключение регулирующих центров от афферентных влияний и переход регуляции процессов жизнедеятельности на предельно упрощенный метаболический уровень. Такие «функциональная изоляция», «экономизация функций» или «охранительное торможение», «ограничение метаболизма и функции» повышают устойчивость «неработающих» структур к дефициту энергии, характерному для ЭС, и увеличивают вероятность и степень восстановления после выхода или выведения организма из критического состояния.

Конкретные механизмы адаптации в значительной степени зависят от природы этиологических факторов, особенностей их воздействия на организм и его реактивных свойств.

17.4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

17.4.1. Метаболические расстройства

Главной причиной тяжелых расстройств обмена веществ и физиологических процессов при ЭС, как правило, является **гипоксия**. В ряде случаев гипоксия выступает и инициальным фактором, приводящим к развитию ЭС.

Гипоксия может быть обусловлена недостаточным поступлением кислорода извне (экзогенная гипобарическая и нормобарическая гипоксия, респираторная недостаточность), нарушением переноса кислорода кровью при тяжелых анемиях и изменениях транспортных свойств гемоглобина и эритроцитов (гемическая гипоксия), при резких расстройствах кровообращения в тканях (циркуляторная гипоксия), а также при первичных нарушениях утилизации кислорода клетками и тканями (тканевая гипоксия). Гипоксия может возникать при чрезмерных физических нагрузках (перегрузочная гипоксия) и в некоторых случаях — при недостаточном поступлении субстратов биологического окисления к месту их утилизации в клетке (субстратная форма гипоксии).

Весьма часто гипоксия возникает вторично, в процессе развития ЭС, вызванного каким-либо другим воздействием, приобретая при этом роль самостоятельного, а нередко и решающего патогенетического фактора. Обычно она носит при этом смешанный характер и обусловлена различными комбинациями расстройств дыхания, кровообращения, условий оксигенации и дезоксигенации гемоглобина, состояния аппарата тканевого дыхания (подробнее см. раздел «Гипоксия»).

Независимо от происхождения и места в патогенезе ЭС гипоксии свойственны закономерные **нарушения обмена веществ**. Наиболее ранние изменения возникают в сфере энергетического и углеводного обмена. Первичным сдвигом является дефицит макроэргов: уменьшение содержания в клетках АТФ и увеличение продуктов его гидролиза — АДФ, АМФ, аденозина и неорганического фосфата. В некоторых тканях (особенно головного мозга) еще раньше уменьшается содержание креатинфосфата. Развивается метаболический ацидоз, главным образом за счет накопления недоокисленных продуктов обмена — молочной, пировиноградной и кетокислот. Дефицит АТФ сопровождается более или менее выраженными вторичными нарушениями всех энергозависимых метаболических процессов: синтеза нуклеиновых кислот, белков, в том числе ферментных, ресинтеза жиров и др. Возрастает уровень остаточного азота в тканях и крови, повышается содержание аммиака.

Большое значение в возникновении метаболических расстройств при ЭС имеет вызванное гипоксией и дру-

гими патогенными факторами **повреждение биологических мембран клеток и их органелл**. Наиболее универсальное значение в повреждении мембран в настоящее время придается усилению свободнорадикальных процессов и вызываемому ими перекисному окислению липидных компонентов биологических мембран.

Происходят **нарушения обмена электролитов и воды**, в первую очередь процессов активного транспорта и распределения ионов на мембранах клеток и их органелл. Закономерно возрастает, в частности, количество внеклеточного K^+; усиливается выход воды в межклеточные пространства, и происходит сгущение крови. Возникает и ряд других расстройств водно-электролитного обмена, приводящих к дизионии и нарушениям перемещения и распределения воды в различных секторах внутренней среды организма.

ЭС обычно сопровождаются усиленным образованием и высвобождением различных **биологически активных веществ:** гистамина, серотонина, кининов, лизосомальных ферментов и др. Часто развивается диспротеинемия, накапливаются продукты денатурации белка и распада клеток. Как правило, развивается токсемия.

Указанные нарушения метаболизма в значительной мере характерны для всех ЭС. Однако выраженность и соотношение отдельных сдвигов могут значительно различаться как при разных видах ЭС, так и в пределах каждого вида. При этом на первичные нарушения обмена наслаиваются дополнительные метаболические расстройства, обусловленные вторичными нарушениями физиологических функций и обмена веществ. В итоге конкретная картина метаболических нарушений может варьировать в широких пределах и отдельные сдвиги могут иметь направленность, отличающуюся от приведенной выше обобщенной характеристики.

17.4.2. Нарушения основных физиологических функций

Система кровообращения. Всем ЭС свойственны сходные расстройства микроциркуляции: нарушение перфузии микрососудов, расширение капилляров, прекапиллярных сфинктеров и венул, снижение (вплоть до полной утраты) их чувствительности к вазо-

прессорным влияниям, увеличение проницаемости сосудистых стенок и их структурные нарушения. Возникают патологическая агрегация эритроцитов, «сладж-синдром», гиперкоагуляция крови, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), микротромбоз сосудов, явления стаза.

Расстройства микроциркуляции в легких приводят к тяжелым нарушениям их газообменной функции (так называемое шоковое легкое), аналогичные изменения в почках («шоковая почка») — к почечной недостаточности. Нарушения микроциркуляции в печени и мозге могут вызвать печеночную недостаточность и расстройства нервной деятельности.

При ЭС обычно имеются также расстройства системной гемодинамики, характеризующиеся уменьшением объема циркулирующей крови и скорости кровотока, увеличением депонирования крови, снижением венозного возврата крови к сердцу, падением тонуса артериол и вен вплоть до их пареза и резким уменьшением общего периферического сопротивления сосудистого русла.

Со стороны сердца часто наблюдаются тахикардия, различные формы аритмий, недостаточность коронарного кровотока, уменьшение сердечного выбора и другие признаки, характерные для сердечной недостаточности.

Как и метаболические нарушения, расстройства кровообращения могут иметь место при разных типах ЭС и в каждом конкретном случае различную выраженность и последовательность развития. В некоторых случаях отдельные параметры гемодинамики могут в течение определенного периода иметь противоположную направленность.

Система внешнего дыхания. Расстройства внешнего дыхания при ЭС после наблюдаемого в большинстве случаев более или менее длительного периода гипервентиляции характеризуются разнообразными изменениями глубины и частоты, соотношения фаз вдоха и выдоха, нерегулярностями (альтернацией) ритма и глубины дыхательных экскурсий, периодическими феноменами (так называемое волнообразное дыхание, периодическое дыхание типа Биота и Чейна—Стокса), дыханием типа Куссмауля, длительными инспираторными задержками

(«апнейзис») и другими патологическими формами дыхания. При особо тяжелых ЭС, переходящих в терминальные, могут возникать временная полная остановка дыхания (претерминальная пауза) и своеобразная форма дыхания в виде очень редких и глубоких судорожных «вздохов» (так называемое терминальное дыхание, или «гаспинг»).

Наряду с дыхательными экскурсиями и вентиляционной функцией легких могут нарушаться также легочная перфузия, вентиляционно-перфузионные отношения и процесс альвеолокапиллярной диффузии (например, при упомянутом выше «шоковом легком»).

Нервная система. Нарушения функций нервной системы наблюдаются при всех видах ЭС, относятся ко всем нервным процессам (корковым, вегетативным, локомоторным, сенсорным), однако существенно различаются по некоторым основным признакам при разных ЭС, особенно на ранних стадиях их развития. Так, для большинства видов шока характерен в начальной стадии более или менее длительный период общего возбуждения, в дальнейшем переходящий в своеобразное сочетание сохраненного сознания с общей глубокой заторможенностью; сознание утрачивается лишь при переходе в терминальное состояние. Развитие коматозных состояний, напротив, обычно начинается (кроме случаев «молниеносной» комы) с чувства сонливости, затрудненного контакта, частичной утраты сознания с последующей полной его потерей и тотальной арефлексией. При коллапсе сознание может быть сохранено в течение длительного времени или сразу утрачиваться.

Нарушения функции почек. При ЭС возникают очень часто и проявляются в преходящей или стойкой олигурии или анурии, протеинурии и других изменениях качественного состава мочи, общей недостаточности выделительной функции почек вплоть до уремии.

Нарушения функций печени. Сопровождаются ослаблением процессов дезинтоксикации, синтеза мочевины, белково-синтетических процессов, диспротеинемией, расстройствами углеводного и других видов обмена.

Пищеварительные расстройства. Нередко наблюдаются также разнообразные нарушения функций органов пищеварения.

17.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

В определениях и классификациях трех основных форм ЭС — коллапса, шока и комы — имеется ряд несогласованностей или, напротив, повторений, дискуссионных моментов и других сложностей. Не вызывающим разногласий признаком коллапса, шока и комы в несколько различных выражениях считают «расстройства», «угнетение» или «нарушения» жизненно важных функций — обязательный определяющий признак любого ЭС. Сопоставление различных вариантов полных определений позволяет выделить в качестве главных отличительных признаков для коллапса остро развивающуюся системную артериальную и венозную гипотензию, для комы — потерю сознания и утрату реакций на внешние, в том числе болевые, раздражители, а для шока — воздействие на организм сверхсильных патогенных раздражителей.

17.5.1. Коллапс

Термин происходит от лат. collapsus — ослабевший, упавший, внезапное падение.

17.5.1.1. Этиология и общий патогенез коллапса

В несколько упрощенном виде уровень системного артериального давления находится в прямой зависимости от нескольких связанных друг с другом параметров: объема циркулирующей крови (ОЦК), сердечного выброса (СВ), общего периферического сопротивления сосудистой системы (ОПС), и в обратной зависимости от объема сосудистого русла. Отсюда можно сформулировать общие патогенетические механизмы и конкретные этиологические факторы коллапса:

1. Уменьшение объема циркулирующей крови. Абсолютное уменьшение ОЦК может быть обусловлено утратой части крови при кровопотере, плазморрагии при обширных ожогах, обезвоживании организма различного происхождения (водное голодание, профузные поносы, потоотделение, рвота, массивная полиурия). Относительное уменьшение ОЦК при нормальном общем объеме крови возникает при значительном увеличении ее депонированной фракции в бассейне низкого давления и капиллярах. Непосредственной причиной избыточного депони-

рования крови является значительное снижение тонуса мелких сосудов или правожелудочковая сердечная недостаточность, приводящая к застою крови в венах большого круга (главным образом в сосудах брюшной полости). Дополнительным патогенетическим фактором коллапса при депонировании крови является увеличение общего объема сосудистого русла.

2. Первичное уменьшение сердечного выброса может возникнуть в результате острой миокардиальной недостаточности при инфаркте, тампонаде, некоторых видах аритмий, тяжелых инфекциях и интоксикациях и других патологических состояниях, приводящих к ослаблению сократительной функции сердца или уменьшению венозного возврата крови и соответствующему снижению ударного объема.

3. Первичное падение общего периферического сопротивления может возникнуть при воздействии разнообразных патогенных факторов на стенки резистивных и емкостных сосудов, приводящем к снижению их нейрогенного и миогенного тонуса и реактивности в отношении прессорных агентов. К таким патогенным факторам относятся инфекционные и неинфекционные интоксикации, некоторые лекарственные средства при их неправильном применении (адреноблокаторы и адренолитики), ионизирующая радиация, свободные радикалы, нарушения ионного состава (в частности, гипонатриемия), избыток биологически активных веществ (гистамина, серотонина, аденозина), эндокринные расстройства (недостаточность надпочечников, гипофиза), гипоксия и др. Резкое падение ОПС может также быть связано с чрезмерным раздражением депрессорных рефлексогенных зон и усилением парасимпатических влияний на сосуды или с угнетением прессорных нейронов кардиовазомоторного центра.

17.5.1.2. Виды коллапса

В практической медицине наиболее распространено деление коллапса по этиологическому признаку, реже — по патогенетическому. Приводим далеко не полный перечень разновидностей коллапса: геморрагический, кардиогенный, инфекционный, токсический, радиационный, дегидратационный, гипертермический, панкреатический, ортостатический, гипокапнический, рефлекторный, эндокринный и др.

17.5.1.3. Проявления коллапса

Коллапс обычно развивается остро и начинается с резких нарушений центральной гемодинамики. Среднее артериальное давление падает ниже 9,3—8,0 кПа (70—60 мм рт.ст.). Сознание в большинстве случаев сохранено, но отмечаются общая заторможенность, резкая слабость, звон в ушах, ослабление зрения, жажда, зябкость, снижение температуры тела, бледность кожных покровов, часто холодный пот, тремор пальцев рук, расширение зрачков, иногда тошнота, рвота, судороги. Иногда сознание рано (чаще временно) утрачивается. Обычно наблюдается тахикардия, может возникать коронарная недостаточность.

При тяжелом и длительном коллапсе почти неизбежно происходят нарушения микроциркуляции. Вследствие падения перфузионного давления кровоток в микроциркуляторном русле замедляется и кровь застаивается в капиллярах. Возникающая при этом циркуляторная гипоксия приводит к повышению проницаемости сосудистых мембран и выходу жидкой части крови в околососудистую среду. Гемоконцентрация и ухудшение реологических свойств крови могут способствовать агрегации эритроцитов и тромбоцитов с последующим развитием стаза и появлением микротромбов (ДВС-синдром). В результате резкой артериальной гипотензии падает фильтрационное давление в почечных клубочках, возникают олигурия или анурия, приводящие к почечной недостаточности.

В целом при неблагоприятном развитии процесса развивается картина тяжелой циркуляторной, а затем — смешанной гипоксии с непосредственной угрозой жизни.

Наряду с приведенным «усредненным» описанием коллапса могут наблюдаться дополнительные признаки, связанные с причиной, вызвавшей коллапс в каждом конкретном случае.

17.5.1.4. Принципы терапии коллапса

Эффективность терапии коллапса во многом зависит от того, насколько быстро она начата. При запоздалой помощи всегда возникает угроза тяжелых расстройств микроциркуляции, с большим трудом поддающихся ле-

чению или практически необратимых («шоковое легкое», «шоковая почка» и т.п.). Необратимые изменения могут развиться в головном мозге.

Основным принципом лечения коллапса является устранение вызвавшей его причины. В случае геморрагического коллапса это достигается остановкой кровотечения, при токсическом коллапсе — применением специфической антидотной и дезинтоксикационной терапии, при инфекционно-токсическом коллапсе — антимикробными препаратами, ингибиторами синтеза простагландинов, при аллергии — антигистаминными препаратами и другими антимедиаторами, при ортостатическом коллапсе — укладыванием больного в горизонтальное положение и т.д.

Важнейшее место в терапии коллапса занимает нормализация центрального, органного и микроциркуляторного кровообращения. Для восполнения объема циркулирующей крови применяют гемотрансфузию, переливание плазмы или кровезаменителей, устраняют дегидратацию. Используются фармакологические стимуляторы кардиовазомоторного центра и сердца, вазопрессорные препараты (кроме случаев, когда уже имеются катехоламинемия и резкое повышение ОПС). Для устранения или ослабления нарушений микроциркуляции используют средства, способствующие дезагрегации форменных элементов и улучшению реологических свойств крови (реополиглюкин, гемодез, гепарин). Применяют также глюкокортикоидные гормоны (особенно при надпочечниковой недостаточности).

При необходимости используются искусственная вентиляция легких, гипербарическая оксигенация и другие средства, направленные на устранение возникших нарушений.

17.5.2. Шок

17.5.2.1. Общая характеристика шоковых состояний

Термин происходит от фр. choc — удар, толчок. Главным отличительным признаком данного вида ЭС является этиологический фактор — воздействие на организм сверхсильных патогенных раздражителей. Иници-

альным патогенетическим механизмом шока, соответственно, является массивная биологически отрицательная афферентация, поступающая в ЦНС из области воздействия повреждающего фактора.

Первоначально возникло представление о природе шока как результате связанного с травмой непереносимого болевого раздражения, вызывающего распространенное перевозбуждение нервных структур с последующим их истощением, дезорганизацией и угнетением, опережающим и во многом определяющим другие расстройства в организме. В дальнейшем число состояний, которые разные авторы относят к шоку, чрезвычайно расширилось и в настоящее время в некоторых источниках исчисляется десятками. При этом критерии шоковых состояний в значительной мере потеряли свою первоначальную определенность. В качестве иллюстрации приведен перечень некоторых состояний, рассматриваемых (хотя далеко не всеми авторами) как различные виды шока: травматический, ожоговый, геморрагический, гемолитический, болевой, гемотрансфузионный, анафилактический, абдоминальный, инфекционный, токсический, гипогликемический, кардиогенный, нефрогенный, акушерский, ацетилхолиновый, инсулиновый, спинальный, цитратный, гравитационный, психический и др.

Включение столь значительного числа патологических процессов в понятие шока часто связано с тем, что его не дифференцируют от коллапса и комы. Между тем при коллапсе процесс начинается именно с системных гемодинамических расстройств; при шоке же изменения кровообращения возникают вторично, главным образом в результате нарушений деятельности центральной нервной системы. Коматозные состояния также имеют свои характерные отличия (ниже они будут рассмотрены подробно). Конечно, подходы к формированию терминов и понятий в данной области могут быть различными; однако, видимо, целесообразно при этом учитывать исторические корни конвенционального образования каждого понятия (в данном случае шока) и распространять его в дальнейшем лишь на принципиально сходные объекты с учетом как гносеологических аспектов, так и практической целесообразности. Исходя из приведенных соображений, в дальнейшем мы будем исходить из

суженного представления о шоковых состояниях, относя к ним лишь следующие их виды:

1. Травматический шок и его разновидности (операционный, болевой и т.п.).
2. Ожоговый шок.
3. Анафилактический шок.
4. Гемотрансфузионный шок.
5. Кардиогенный шок (по некоторым существенным моментам отличный от кардиогенного коллапса).
6. Психогенный шок (занимающий особое место среди других шоковых состояний).

Стадии, проявления и основные механизмы развития шока. Для любого шока характерно двухфазное изменение деятельности центральной нервной системы: первоначальное распространенное возбуждение нейронов (эректильная стадия), а в дальнейшем — распространенное угнетение их активности (торпидная стадия). Фазные изменения активности центральной нервной системы обусловлены чрезмерной афферентацией различного происхождения: неадекватным раздражением разнообразных экстеро-, интеро-, проприорецепторов, нервных проводников, центральных нервных структур. Обычно в обеих фазах шока сохраняется сознание. Оно может быть значительно редуцировано и изменено (особенно в торпидной фазе шока), однако не утрачивается полностью. Сохранены, хотя существенно ослаблены, и рефлекторные реакции на внешние раздражители различной модальности.

Иногда выделяют третью стадию шока — так называемую терминальную стадию, в которой сознание полностью отсутствует. Эта стадия по существу представляет собой коматозное состояние со всеми его характерными признаками (см. ниже).

В соответствии с фазными изменениями деятельности центральной нервной системы при шоке происходят изменения нейроэндокринной регуляции. Для эректильной стадии шока характерно усиление симпатоадреналовых и гипофизарно-надпочечниковых влияний, которые модифицируют обмен веществ и повышают активность ряда физиологических систем. В начале торпидной фазы шока уровень катехоламинов и кортикостероидов обычно сохраняется повышенным, однако эффективность их действия на различные органы снижается.

В дальнейшем развиваются истощение и снижение активности симпатоадреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, содержание нейрогормонов и кортикостероидов в крови снижается.

В эректильной стадии шока происходит активизация функций системы кровообращения: тахикардия, артериальная гипертензия, перераспределение кровотока; наблюдаются учащение дыхания и увеличение альвеолярной вентиляции; может возникать эритроцитоз за счет выброса крови из депо.

В торпидной стадии шока происходит ослабление центральной гемодинамики: артериальное давление падает, увеличивается депонированная фракция крови, уменьшаются ОЦК, пульсовое давление, часто возникает «нитевидный» пульс; уменьшается альвеолярная вентиляция, могут появляться патологические формы дыхания.

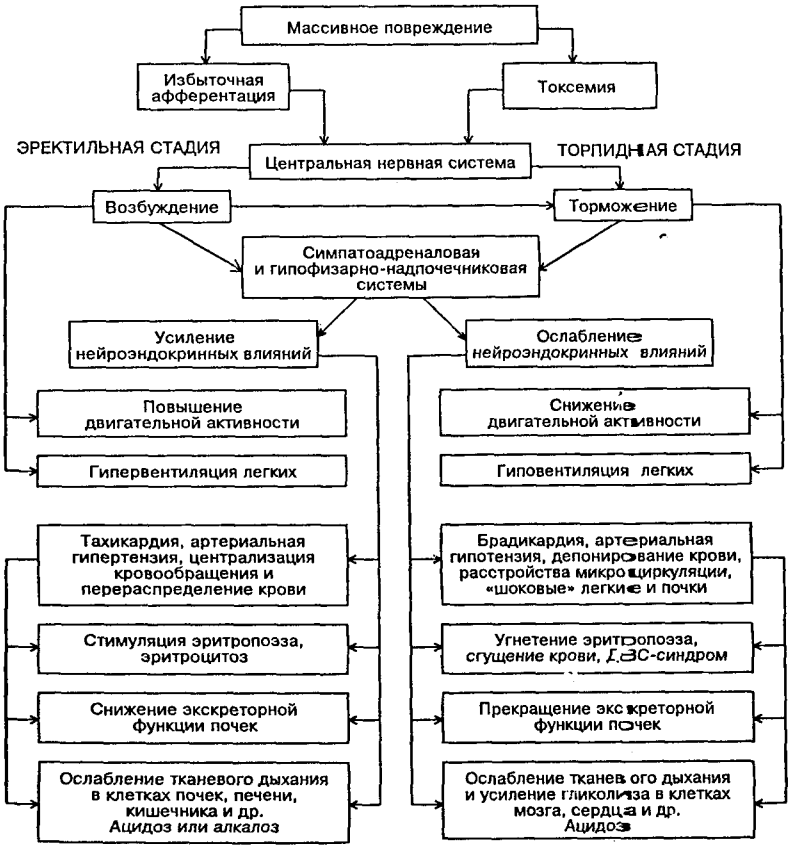
В торпидной стадии шока нарастающая недостаточность кровообращения и дыхания приводит к развитию тяжелой гипоксии, и именно она в дальнейшем прежде всего определяет тяжесть шокового состояния.

Характерными для шока являются расстройства микроциркуляции; они могут возникать уже в эректильной стадии вследствие перераспределения кровотока и его редукции в ряде органов (почках, печени, кишечнике и др.). По мере перехода в торпидную фазу нарушения микроциркуляции приобретают все более распространенный характер, проявляясь не только снижением перфузии микрососудов, но и ухудшением реологических свойств крови, повышением проницаемости стенок капилляров, агрегацией форменных элементов, периваскулярным отеком.

Обязательным патогенетическим фактором при шоках разной этиологии является токсемия. В зависимости от вида шока скорость возникновения токсемии, ее характер и значение неодинаковы. Токсическое действие при шоке оказывают многочисленные биологически активные вещества, в избытке поступающие во внутреннюю среду организма (гистамин, серотонин, кинины, ацетилхолин, катехоламины и др.). В крови могут появляться денатурированные белки и продукты их распада, лизосомальные ферменты, токсичные продукты, образующиеся в кишечнике (фенолы, скатол и др.),

Схема 19

Основные механизмы и проявления шоковых состояний



микроорганизмы и их токсины. Существенное значение в развитии токсемии имеют метаболиты, усиленно образующиеся в клетках вследствие расстройств обмена веществ и поступающие в кровь: молочная и пировиноградная кислоты, кетокислоты, аденозин, калий и др. Возникающие в результате гипоксии и расстройств микроциркуляции нарушения функции печени и почек приводят к еще большим изменениям состава крови: накоплению ионов аммония, ацидозу, ионному и белковому дисбалансу, сдвигам осмотического и онкотического давления в различных средах организма.

В процессе развития шока нередко возникают так называемые порочные круги: первоначальные нарушения деятельности органов и систем могут потенцироваться, и шок получает тенденцию к «самоуглублению». В частности, расстройства деятельности центральной нервной системы приводят к нарушению регуляции кровообращения и дыхания; ухудшение этих жизненно важных функций вызывает возникновение гипоксии, а последняя усугубляет расстройство нервных процессов. Расстройства центрального кровообращения и микроциркуляции приводят к нарушению функций печени и почек; возникающие в связи с этим неблагоприятные сдвиги в составе крови усугубляют расстройства кровообращения и т.д. На определенном этапе торпидной стадии шока нарушения гемодинамики могут достигать такой степени, что развивается вторичный коллапс, весьма нередко присоединяющийся к шоку при его неблагоприятном развитии и резко ухудшающий состояние больного.

Изложенные выше представления о патогенезе шоковых состояний носят в значительной мере схематический характер; выраженность и конкретное значение каждого из патогенетических факторов могут колебаться в широких пределах в зависимости от вида шока, его стадии и тяжести, реактивных свойств организма. Общая схема механизмов и проявлений шоковых состояний представлена на схеме 19.

17.5.2.2. Особенности некоторых видов шоковых состояний

Травматический шок. Причиной травматического шока являются обычно распространенные травмы костей, мышц, внутренних органов, сопровождающиеся повреждением и сильным раздражением нервных окончаний, стволов и сплетений. Травматический шок часто сопровождается (или его течение усугубляется) кровопотерей и инфицированием ран.

Во время эректильной стадии у больного возникает речевое и двигательное возбуждение, он мечется, остро реагирует даже на обычное прикосновение; кожные покровы бледные из-за спазма микрососудов кожи; зрачки расширены в связи с активацией симпатоадреналовой системы; показатели центрального кровообращения и дыхания по-

вышены. На смену эректильной приходит торпидная стадия шока. Н.И. Пирогов (1865) следующим образом описывает клиническую картину этой стадии травматического шока: «С оторванной рукою или ногою лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно; он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемежками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание также едва приметно. Рана и кожа почти вовсе не чувствительны, но если больной нерв, висящий из раны, будет чем-нибудь раздражен, то больной одним легким сокращением личных мускулов обнаруживает признаки чувств... Окоченелый не потерял совершенно сознания, он не то что вовсе не сознает своего страдания...»[1].

Изменения системного кровообращения и микроциркуляции, дыхания и других физиологических функций, а также обмена веществ в основном соответствуют описанным выше типовым их нарушениям. Значительная часть больных с тяжелым травматическим шоком погибают от прогрессирующих расстройств кровообращения, дыхательной или почечной недостаточности. В легких возникают нарушения микроперфузии, возрастает шунтирование крови; ухудшаются диффузионные свойства альвеолокапиллярных мембран вследствие их набухания и развития интерстициального отека. Нарушение газообменной функции легких при травматическом шоке представляет собой весьма опасное явление, требующее экстренного вмешательства («шоковое легкое»).

Редукция кровообращения и микроциркуляторные расстройства в почках приводят к их недостаточности, проявляющейся олигурией (или даже полной анурией), азотемией и другими нарушениями. На поздних стадиях шока в почках наряду с резкими расстройствами микроциркуляции возможна блокада канальцевого аппарата вследствие образования гиалиновых и миоглобиновых цилиндров («шоковая почка»). Нарушения кровообращения в печени могут приводить к ее функциональной недостаточности, которая весьма существенно отражает-

[1] Цит. по И.Р. Петрову. Шок и коллапс.— Л., 1947.

ся на составе крови и общем состоянии больных. В тяжелых случаях при травматическом шоке развивается кишечная аутоинтоксикация.

Ожоговый шок. Возникновение ожогового шока зависит от многих факторов, но прежде всего от обширности поражения кожных покровов и степени ожога. Обычно шок развивается в случаях поражения 25—30% общей поверхности тела (у детей — при значительно меньшей площади ожога) при II—III его степени.

Общие механизмы развития ожогового шока в значительной мере сходны с травматическим шоком, однако имеют и свои существенные особенности.

Основная шокогенная импульсация поступает от экстерорецепторов обожженной поверхности кожи. Эректильная фаза при этом сравнительно короткая и быстро переходит в торпидную. Для ожогового шока характерна тяжелая и быстро развивающаяся интоксикация, во многом определяющая его своеобразие. Наряду с физиологически активными веществами, освобождающимися в больших количествах из тучных клеток, лейкоцитов, нервных окончаний (гистамином, катехоламинами, ацетилхолином и др.), весьма важное значение имеют продукты массивного протеолиза, обусловленного первичным повреждением белковых структур действием высокой температуры и вторичным протеолизом за счет лизосомальных и других ферментов эндогенного происхождения, а также часто возникающим на обожженной поверхности инфекционным процессом. Нарушения барьерных свойств кожного покрова и резкое повышение проницаемости сосудов в области ожога и по его периферии способствуют быстрому всасыванию множества токсических веществ и их патогенному разорбтивному действию. Немаловажное значение при этом имеет избыток ионов калия, высвобождающегося в больших количествах из гибнущих клеток.

Важным патогенетическим звеном ожогового шока являются нарушения водного баланса, вначале возникающие в результате интенсивного выхода плазмы на ожоговую поверхность (плазморреи). Это приводит к внеклеточной дегидратации и сгущению крови. Затем в результате значительного увеличения внутриклеточного содержания натрия, других ионов (H^+, анионов органических кислот и др.), продуктов протеолиза вода в избытке по-

ступает в клетки и может возникать внутриклеточная гипергидратация («отек» клеток). В общей картине расстройств микроциркуляции, свойственных шоковым состояниям, такой их механизм при ожоговом шоке обусловливает существенное повышение вязкости крови, затрудняя капиллярный кровоток и вызывая перегрузку сердца.

Грубые изменения физико-химических свойств крови часто обусловливают усиленный гемолиз эритроцитов, что наряду с другими последствиями может приводить к обтурации канальцев почек и явлениям почечной недостаточности.

На более поздних стадиях в патогенезе ожоговых расстройств весьма существенную роль могут приобретать аутоаллергические процессы, вызывающие распространенные поражения микрососудов и паренхиматозных клеток различных органов. В основе этих процессов лежит образование в клетках и биологических жидкостях организма большого количества измененных белков, обладающих аутоантигенными свойствами.

Анафилактический шок. Данный вид шока является одной из наиболее тяжелых форм аллергии немедленного типа. Он может возникать при введении вакцин и сывороток, попадании в организм яда насекомых, лекарственных препаратов, обладающих свойствами гаптенов (антибиотики, сульфаниламиды, антисептики, анестетики и др.). При этом образуются аллергические антитела и происходит взаимодействие аллергенов и антител. Образовавшиеся комплексы вызывают усиленное образование или высвобождение медиаторов аллергии, имеющих важное значение в комплексе шокогенных механизмов при данном виде шока. К ним относится гиперафферентация в результате раздражения рецепторов сосудистого русла комплексами антигена и антитела и образующимися под их влиянием биологически активными веществами, рецепторов кожи и слизистых оболочек, а также других тканей (включая мышечные образования мелких бронхов) медиаторами аллергии (гистамином, кининами и др.).

Анафилактический шок обычно развивается очень быстро. Для него характерна короткая эректильная фаза, проявляющаяся чувством беспокойства, двигательным возбуждением. Часто возникают сильная головная боль, кожный зуд, потливость. Возникают (как

правило, кратковременно) артериальная гипертензия и гипервентиляция. Уже в этом периоде возможно нарастающее чувство удушья вследствие бронхоспазма.

В торпидной фазе анафилактического шока наблюдается спутанность сознания, возможны судороги. В результате резкого бронхоспазма развивается острая дыхательная недостаточность вплоть до асфиксии. Одновременно под влиянием тех же медиаторов аллергии возникают распространенная вазодилатация, системная артериальная гипотензия и другие гемодинамические расстройства, свойственные шоковым состояниям. В тяжелых случаях может развиться коллапс.

Состояние может усугубиться отеком гортани, диспепсическими расстройствами, крапивницей, отеком Квинке и другими патологическими явлениями.

Гемотрансфузионный шок. В случае несоблюдения правил переливания крови (а в отдельных случаях и при их соблюдении) в организме наряду с другими посттрансфузионными реакциями и осложнениями может возникать гемотрансфузионный шок — весьма тяжелая и опасная для жизни форма патологии, имеющая все основные отличительные признаки шоковых состояний.

Непосредственной причиной гемотрансфузионного шока может быть несовместимость крови донора и реципиента по групповым факторам АВ0, резус-фактору или индивидуальным антигенам. Шок может развиться или его течение значительно усугубиться в случаях, когда используется недоброкачественная кровь (с гемолизом, денатурацией белка, бактериальным загрязнением и т.д.).

Первые признаки шока могут появляться уже во время трансфузии (при групповой несовместимости) или в ближайшие часы (при резус-несовместимости или несовместимости по индивидуальным антигенам).

В эректильной стадии возникают двигательное возбуждение, возбужденное дыхание с затруднением выдоха, чувство жара, боли в разных частях тела, особенно в области почек. В это время может повышаться системное артериальное давление и возникать тахикардия.

Эректильная стадия обычно быстро сменяется торпидной. Появляется общая слабость, покраснение кожных покровов сменяется резкой бледностью, нередко возникают тошнота и рвота. На фоне общей гиподинамии могут развиться судороги. Системное артериальное

давление падает, возникают другие свойственные шоку гемодинамические расстройства.

В возникновении гемотрансфузионного шока при групповой или резус-несовместимости главными патогенетическими факторами являются массивная агглютинация и образование конгломератов эритроцитов с последующим их гемолизом. В результате резко изменяется ряд физико-химических свойств крови. Полагают, что эти изменения являются пусковым механизмом шока в результате чрезвычайного раздражения широкого рецептивного поля сосудистого русла. Значительный внутрисосудистый гемолиз приводит к резкому ухудшению кислородно-транспортных функций крови и развитию гемической гипоксии, тяжесть которой в дальнейшем нарастает в результате расстройств кровообращения.

При гемотрансфузионном шоке часто происходит снижение свертываемости крови и возникают множественные кровоизлияния.

Характерны (и часто в значительной мере определяют тяжесть состояния) нарушения функции почек (так называемый гемоглобинурийный нефроз). Появление олигурии или анурии при гемотрансфузионном шоке всегда является признаком опасного ухудшения состояния больного. Явления токсемии, обусловленные обычными, свойственными шоковым состояниям факторами, в таких случаях отягощаются гиперазотемией и другими сдвигами внутренней среды, характерными для острой почечной недостаточности.

Кардиогенный шок. По мнению некоторых авторов, к данному виду шока следует относить все состояния, при которых вследствие инфаркта миокарда или других острых нарушений функции сердца резко уменьшается ударный и минутный объем сердца, падает артериальное давление, возникают расстройства микроциркуляции, нарушения функции почек и легких. Однако подобные состояния не соответствуют сущности шока, для которого характерны двухфазные изменения деятельности центральной нервной системы в связи с чрезвычайно повышенной импульсацией от различных рецепторов. По-видимому, к кардиогенному шоку иногда без достаточных оснований относят случаи острой недостаточности кровообращения, имеющие признаки коллапса, но не включающие отличительных черт патогенеза шоковых состояний.

Кардиогенный шок возникает, по данным ряда авторов, в 12—15 % случаев инфаркта миокарда. Возникновение кардиогенного шока зависит от размеров зоны поражения миокарда, его исходного состояния, уровня центрального кровообращения, от функциональных особенностей ноцицептивной и антиноцицептивной систем, а также других факторов, определяющих реактивность организма.

При поражении 50—65 % массы миокарда возникает либо острая недостаточность кровообращения, либо фибрилляция сердца.

Кардиогенный шок чаще развивается при поражении меньшей массы миокарда (до 50 %) на фоне резких болевых ощущений, сопровождающихся хаотическим возбуждением различных вегетативных центров и расстройствами нейроэндокринной регуляции кровообращения и других физиологических систем. Именно болевая афферентация может оказывать решающее влияние на развитие процесса и его исход.

Кардиогенный шок отличается от других его видов отсутствием выраженного повышения артериального давления в эректильной фазе. Это может быть связано с тем, что происходит резкое снижение ударного объема сердца и возникающее увеличение периферического сопротивления (за счет усиления адренергических влияний и спазма резистивных сосудов) оказывается не в состоянии стабилизировать системное артериальное давление. Лишь в некоторых случаях на фоне речевого и двигательного возбуждения у больного удается зарегистрировать кратковременную артериальную гипертензию.

Торпидная стадия шока может быть продолжительной и длиться многие часы. В этой стадии наблюдаются общая гиподинамия, заторможенность, ослабление рефлекторных реакций. Степень артериальной гипотензии нарастает на фоне тахикардии и довольно часто возникающих аритмий. Развиваются характерные для шока расстройства микроперфузии, изменения реологических свойств крови и нарушения транскапиллярного обмена. Нередко возникает ареактивность сосудов к прессорным агентам (катехоламинам, ангиотензину и др.). В легких может развиться интерстициальный отек альвеолокапиллярных мембран, а при выраженной недостаточности левого желудочка — альвеолярный отек легких.

17.5.2.3. Принципы противошоковой терапии

Противошоковая терапия при различных его видах во многом сходная, однако в каждом конкретном случае обязательно учитываются причина шока, особенности его патогенеза и характер имеющихся нарушений.

Если это оказывается возможным, прежде всего устраняется причина, вызвавшая развитие шока, для чего используются хирургические и консервативные методы лечения.

Важнейшим принципом терапии шоковых состояний является устранение болевого синдрома. Одновременно с этим проводится комплекс мер, направленных на снижение степени токсемии. Для этого применяются антидоты, блокаторы биологически активных веществ (гистамина, кининов и др.), глюкокортикоиды, гемотрансфузия, введение гемодеза, глюкозы, гемосорбция и др.

Для устранения гиповолемии и нарушений водного баланса используется переливание консервированной крови, плазмы и других жидкостей. Проводится коррекция электролитного статуса и кислотно-основного состояния.

При наличии дыхательной недостаточности, особенно периодического дыхания и апноэ, немедленно используют искусственную вентиляцию легких.

Указанные меры сами по себе способствуют восстановлению центрального, периферического и микроциркуляторного кровообращения. Однако нередко приходится прибегать к специальным средствам для поддержания сосудистого тонуса, сердечной деятельности и микроциркуляции. Последнее в ряде случаев имеет решающее значение, так как даже при нормализации основных показателей центрального кровообращения наличие и прогрессирование микроциркуляторных расстройств может значительно снизить эффективность всех противошоковых мероприятий и привести к общему неблагоприятному исходу. Задача состоит в том, чтобы улучшить микроперфузию, нормализовать реологические свойства крови и проницаемость микрососудов, максимально ослабить циркуляторный компонент гипоксии, предупредить отек жизненно важных органов (прежде всего легких и мозга). Для этой цели используют реополиглюкин или маннитол, снижающие вязкость

крови, предупреждающие агрегацию форменных элементов и улучшающие капиллярный кровоток. Для стабилизации стенок микрососудов (и других биологических мембран) применяют глюкокортикоиды, витамины, препараты кальция и другие мембраностабилизаторы. Проводятся меры по устранению ишемии почек; в тяжелых случаях почечной недостаточности используют гемодиализ.

В настоящее время в терапии шоковых состояний находят применение препараты, тормозящие свободнорадикальные и липопероксидные процессы (антиоксиданты) и оказывающие антигипоксическое действие (антигипоксанты).

17.5.3. Кома

17.5.3.1. Общая характеристика коматозных состояний

Комой (от греч. koma — глубокий сон) обычно называют крайне тяжелое состояние организма, характеризующееся глубоким угнетением центральной нервной системы, стойкой потерей сознания, утратой реакций на внешние, в том числе болевые, раздражители любой интенсивности. Как и при других видах экстремальных состояний, при коме развиваются расстройства метаболизма и многих физиологических функций.

Кома отличается от других видов экстремальных состояний по своему основному критерию — полной и стойкой утрате сознания. Однако при неблагоприятном развитии и коллапс, и шок могут привести к коматозному состоянию. По существу, почти любой патологический процесс, если он завершается гибелью организма, перед клинической смертью проходит более или менее длительную стадию комы. Исключение составляют лишь случаи, когда организм подвергается воздействию особо разрушительных факторов и смерть наступает моментально.

Этиология коматозных состояний; их классификация. Причины коматозных состояний весьма разнообразны. По происхождению их принято разделять на экзогенные и эндогенные. Первые связаны с патогенными факторами среды обитания, вторые — с первично возникающими в организме нарушениями и являются их

осложнениями. (Следует, однако, заметить, что такое разграничение не во всех случаях может быть достаточно четко проведено.)

К э к з о г е н н ы м коматозным состояниям относят следующие виды:

1) травматическая кома (повреждение головного мозга внешним механическим воздействием);

2) гипо- и гипертермическая кома (общее охлаждение, перегревание, солнечный удар);

3) экзотоксическая (отравление алкоголем, промышленными ядами, окисью углерода, лекарственными веществами, грибами и т.д.);

4) алиментарная (при тяжелом голодании);

5) гипоксическая (при дефиците кислорода во вдыхаемом воздухе);

6) лучевая (при воздействии больших доз ионизирующей радиации) и некоторые другие виды комы, связанные с воздействием внешних патогенных агентов или с дефицитом необходимых для жизнедеятельности внешних факторов.

Э н д о г е н н ы е коматозные состояния могут возникать при неблагоприятном течении множества отдельных заболеваний, их групп, при расстройствах функции различных органов и физиологических систем, неблагоприятных сдвигах каких-либо важных параметров внутренней среды. Ниже приведены примеры таких эндогенных ком:

1) прямое повреждение головного мозга (геморрагический инсульт, ишемический инсульт, отек мозга, опухоль, абсцесс, эпилепсия);

2) общие и местные расстройства кровообращения, приводящие к гипоксии мозга (гипоксическая кома);

3) нарушения состояния системы крови (анемическая, гемолитическая кома);

4) нарушения функций дыхательной системы (астматическая, асфиксическая кома);

5) нарушения функций эндокринной системы (диабетическая, тиреотоксическая, гипофизарная кома);

6) нарушения выделительной системы (уремическая кома);

7) печеночная недостаточность (печеночная кома);

8) нарушения параметров внутренней среды (гипогликемическая, гиперосмолярная, ацидотическая, дегидратационная кома);

9) отдельные болезни (малярийная, холерная, микседематозная кома).

Стадии, проявления, основные механизмы развития комы. Коматозные состояния могут развиваться очень быстро («молниеносная» кома). В таких случаях происходит внезапная полная потеря сознания и возникают все признаки глубокой комы. Такая разновидность комы наблюдается при травмах головы, инсультах, эпилепсии и некоторых других острых состояниях.

Чаще кома возникает постепенно, проходя последовательно несколько стадий, в том числе так называемые прекоматозные состояния.

I стадия (начальная) характеризуется психическим беспокойством, инверсией сна, нарушениями координации движений, начальными изменениями электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

II стадия прекомы характеризуется сонливостью, спутанностью сознания, резким ослаблением реакций на внешние раздражители, в том числе уменьшением болевой чувствительности.

III стадия — неглубокая кома, сопор (от лат. sopor — оцепенение, вялость) характеризуется потерей сознания, которое, однако, периодически может частично проясняться, особенно при достаточно сильных болевых раздражениях. В этой стадии могут возникать спастические сокращения отдельных мышц, иногда — непроизвольные мочеиспускание и дефекация; на ЭЭГ — грубые изменения.

IV стадия — глубокая кома — характеризуется полной утратой сознания и арефлексией; в том числе выпадением роговичного и зрачкового рефлексов. Появляются тяжелые вегетативные расстройства: артериальная гипотензия, сердечные аритмии, периодическое дыхание, падение температуры тела, тазовые расстройства, могут возникать центральные параличи.

Продолжительность комы может быть довольно значительной и исчисляться часами и сутками. В случае неблагоприятного течения кома переходит в терминальное (агональное) состояние и заканчивается смертью.

Несмотря на многообразие причин, коматозные состояния имеют ряд общих механизмов нарушений сознания, нарушений рефлекторной деятельности, вегетативных и других расстройств.

Во всех случаях существенное значение имеют гипоксия и энергетический дефицит нейронов головного мозга. Гипоксия может быть инициальным и главным фактором развития комы (например, при коллапсе, отравлении окисью углерода и др.); но чаще гипоксический компонент включается в патогенез комы на определенном этапе ее развития в качестве вторичного патогенетического звена.

Один из важнейших факторов развития коматозных состояний — интоксикация экзогенными ядами или токсическими продуктами обмена веществ. Так, алкоголь и продукт его расщепления ацетальдегид могут непосредственно вызвать тяжелое угнетение высших отделов головного мозга и жизненно важных центров (дыхания и кровообращения). Угнетение последних возникает также при введении высоких доз снотворных и наркотических средств (фенобарбитала, тиопентала и др.). При этом к специфическому действию указанных веществ на нейронные механизмы мозга присоединяется вызываемая ими респираторная, циркуляторная и первичная тканевая гипоксия. Среди многочисленных эндогенных токсических метаболитов весьма важное значение в развитии коматозных состояний имеют аммонийные соединения. Они образуются как нормальные продукты белкового обмена, а также под влиянием бактерий в кишечнике. В естественных условиях содержащие ион аммония токсичные вещества в конечном итоге обезвреживаются в печени, превращаясь в нетоксичную мочевину. В случаях нарушения синтеза мочевины в печени или образования чрезмерных количеств аммонийных соединений они проявляют свое токсическое действие прежде всего в ткани головного мозга, нарушая различные звенья биологического окисления и вызывая энергетическое голодание мозга.

Существенное значение в развитии интоксикации при некоторых коматозных состояниях имеют производные фенола и другие продукты гниения белков в толстой кишке. В норме они обезвреживаются в печени и выделяются почками, а накапливаются в токсических концентрациях при печеночной или почечной недостаточности.

При инсулиновой недостаточности и некоторых других патологических состояниях в крови накапливаются

в избытке кетокислоты; среди них наиболее токсичной является ацетоуксусная кислота, оказывающая угнетающее влияние на центральную нервную систему.

Значительную роль в развитии коматозных состояний могут играть нарушения кислотно-основного состояния внутренней среды организма, в частности наиболее частое и наиболее важное из них — ацидоз. При различных видах коматозных состояний ацидоз может иметь разное происхождение. В случаях гипоксии и других метаболических расстройствах в организме накапливается избыток молочной, пировиноградной, кетокислот и других кислых продуктов, что приводит к развитию метаболического ацидоза. При нарушениях канальцевого аппарата почек возникает выделительный почечный ацидоз; при некоторых видах комы ацидоз имеет смешанный характер. Сравнительно редко при коматозных состояниях (например, в некоторых случаях печеночной комы) наблюдается метаболический алкалоз.

Другие нарушения электролитного баланса также занимают важное место в патогенезе коматозных состояний. К ним относятся увеличение уровня внеклеточного калия (гиперкалиемия), гипонатриемия и другие сдвиги электролитного состава, могущие значительно варьировать в зависимости от вида комы и стадии ее развития.

В большинстве случаев комы имеются разнообразные расстройства водного обмена и осмотического давления, играющие важную (а иногда решающую) роль в развитии коматозного состояния. Так, при уремической коме вследствие задержки в клетках натрия и усиленного протеолиза возникают внутриклеточная гиперосмия, гиперонкия и внутриклеточная гипергидратация, угрожающая отеком мозга. В то же время при наличии диареи и часто возникающей рвоты может возникать внеклеточная гипогидратация. При диабетической коме на определенной стадии развивается тотальная гипогидратация, объясняющая многие проявления этого вида комы. Конкретные формы дисгидрий могут различаться не только при разных видах комы, но и изменяться на разных их стадиях.

Существенное значение в развитии коматозных состояний имеют расстройства деятельности не только

центральной нервной системы, но и других физиологических систем, вносящие свой вклад в патогенез и общую картину комы. В основных чертах они сходны с расстройствами, имеющимися и при других экстремальных состояниях.

17.5.3.2. Особенности некоторых видов коматозных состояний

Печеночная кома. Собственно «печеночная», или гепатоцеллюлярная, кома возникает в результате тяжелого повреждения основной массы печеночных клеток при неблагоприятном течении вирусного гепатита, интоксикациях гепатотропными ядами (мышьяковистые соединения, четыреххлористый углерод, хлороформ и др.), отравлении ядовитыми грибами, при септических состояниях, опухолях, некоторых паразитарных поражениях печени и др. Большое значение в некоторых случаях имеет аутоиммунный механизм повреждения паренхимы печени.

Вторая разновидность печеночной комы — так называемая «шунтовая», или «обходная», кома возникает при циррозах печени, когда отток крови из воротной системы происходит, минуя печень, через портокавальные анастомозы непосредственно в нижнюю полую вену. Существуют также смешанные комы, при которых сочетаются повреждение печеночных клеток и шунтирование портальной системы.

Одним из важнейших механизмов развития гепатоцеллюлярной комы является интоксикация производными аммония, которые в нормальных условиях превращаются в печени в нетоксичную мочевину. Существенную роль играют также гипогликемия, гипераминацидемия, нарушения белкового состава крови и другие изменения состава внутренней среды организма. При «шунтовой» коме большое значение в картине интоксикации имеет поступление в общий кровоток из кишечника продуктов гниения белков, обычно подвергающихся в печени детоксикации. Поэтому развитию данной разновидности комы в значительной степени способствует богатая животными белками пища.

Проявления печеночной комы обычно развиваются постепенно, прекоматозная стадия отчетливо выражена и может продолжаться длительное время. Спутанность

сознания и сонливость могут неоднократно сменяться психомоторным возбуждением. Возможно возникновение симптомов раздражения мозговых оболочек, токсической пневмонии, отека легких. Наблюдаются патологические типы дыхания (типа Куссмауля или Чейна—Стокса); выдыхаемый воздух имеет характерный «печеночный» запах, обусловленный выделением через легкие меркаптанов, образующихся в кишечнике. Нередко имеется желтуха.

Уремическая кома. Данный вид комы возникает при тяжелой почечной недостаточности, как следствие уремии — аутоинтоксикации организма продуктами обмена веществ, подлежащими удалению с мочой. Уремия может быть обусловлена острым или хроническим нефритом, нефросклерозом, двусторонним гидронефрозом, острым токсическим повреждением почек (в том числе интоксикацией при тяжелых инфекциях) и др.

При уремии резко (до 10 раз) возрастает уровень остаточного азота крови, основную часть которого составляет мочевина. Сама по себе мочевина не токсична, однако при нарушении естественного пути ее выведения организм использует внепочечные пути выделения мочевины, в том числе через слизистую оболочку кишечника. Из мочевины в кишечнике образуются высокотоксичный аммиак и его производные, играющие большую роль в развитии уремической комы. Нарушается выведение и других метаболитов, которые в высоких концентрациях проявляют токсическое действие. Нарушение канальцевых процессов (ацидо- и аммониогенеза) приводит к развитию почечного ацидоза.

Повреждение под влиянием токсичных продуктов и ацидоза клеток различных тканей приводит к выходу из них калия и лизосомальных ферментов.

В большинстве случаев (кроме острых тяжелых поражений почек) уремическая кома развивается постепенно, проходя все характерные стадии. Часто кома сопровождается отеком мозга, пневмонией, гепатитом. Выделение мочевины через кожу, слизистые и серозные оболочки вызывает воспалительные явления: уремический дерматит, стоматит, гастрит, плеврит. Выдыхаемый воздух имеет характерный «уремический» запах. Часто наблюдаются рвота и понос, шумное патологическое дыхание типа Куссмауля.

Диабетическая кома. Является осложнением сахарного диабета и возникает в результате тяжелых расстройств обмена углеводов, жиров и белков, приводящих к нарушениям энергетического обмена в головном мозге и других тканях, водно-электролитному дисбалансу и явлениям интоксикации. Последняя в значительной мере связана с накоплением в крови кетоновых тел: бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот и ацетона. Гиперкетонемия при сахарном диабете связана с усиленным образованием кетоновых тел (активацией липолиза) и ослаблением их утилизации (торможение липогенеза и включения в цикл трикарбоновых кислот). Среди кетоновых тел наиболее токсична ацетоуксусная кислота.

Большое значение в патогенезе диабетической комы имеют метаболический ацидоз, гипонатриемия, в некоторых случаях — резкая гиперосмолярность крови, вне- и внутриклеточная гипогидратация. Иногда коматозное состояние может развиться и при сравнительно невысоком уровне кетонемии; при это нарушения водно-электролитного баланса приобретают особо важное значение.

Гипогликемическая кома. Может возникать при передозировке инсулина, вводимого для лечения сахарного диабета, патологической гиперсекреции инсулина инсуломой — опухолью, развивающейся из бета-клеток панкреатических островков или при их гиперплазии, при недостаточности коры надпочечников и некоторых других эндокринных расстройствах, а также при печеночной недостаточности.

Основным патогенетическим механизмом развития гипогликемической комы является острое энергетическое голодание мозга. Глюкоза является основным и необходимым источником энергии для клеток мозга; в условиях гипогликемии потребление кислорода мозгом уменьшается, и таким образом возникает субстратное и кислородное голодание мозга.

Для гипогликемической комы характерно острое начало: резкая общая слабость, головокружение, спутанность сознания, ощущение голода. Обычно наблюдаются дрожание пальцев рук, холодный пот, расширение зрачков. В состоянии комы сознание полностью утрачено, развиваются клонические судороги. После судорог падает артериальное давление, ослабляется дыхание. Может развиться коллапс, произойти остановка дыхания и сердца.

17.5.3.3. Некоторые пути противокоматозной терапии

Основным принципом противокоматозной терапии является устранение вызвавшей кому причины. Учитывая крайнее разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов коматозных состояний, конкретные лечебные меры должны быть максимально дифференцированными.

Так, при отравлениях (снотворными и наркотическими веществами, солями тяжелых металлов, алкоголем, грибами и др.) используют специальные антидоты и удаляют токсичные вещества путем промывания желудка и кишечника, применения рвотных препаратов, форсированного диуреза. Используют переливание крови, плазмы и плазмозаменителей (гемодез, полиглюкин и др.). При инфекционно-токсических комах наряду с проведением общих детоксикационных мероприятий используют антимикробные препараты, купируют специфическими средствами избыточную выработку и освобождение биологически активных веществ (простагландинов, гистамина, свободных радикалов и др.). При диабетической коме срочно вводят инсулин (в ряде случаев вместе с глюкозой для предупреждения перехода диабетической комы в гипогликемическую). При печеночной коме используют препараты, препятствующие дальнейшему повреждению печени и стимулирующие регенерацию ее ткани (глюкоза, витамины, фосфолипиды, кортикостероиды). При уремической коме проводят гемодиализ («искусственная почка») или перитонеальный диализ и т.д.

Важно при купировании коматозных состояний нормализовать кислотно-основной, электролитный и водный баланс организма, для чего используются физиологический раствор хлорида натрия, плазма крови, кровезаменители, специальные буферные растворы и др.

Учитывая, что при всех видах комы, как и других экстремальных состояниях, обязательно имеется гипоксия, проводится комплекс мероприятий, направленных на ее устранение или ослабление. При наличии показаний применяют искусственную вентиляцию, ингаляцию кислорода, гипербарическую оксигенацию и ряд других мер, направленных на улучшение транспорта и утилиза-

ции кислорода, субстратов и устранение энергетического дефицита.

Обязательной задачей терапии коматозных состояний является устранение расстройств деятельности различных физиологических систем, возникающих в процессе развития комы, в частности таких грозных состояний, как отек мозга и легких. В процессе противокоматозной терапии постоянно осуществляются контроль и коррекция кровообращения и дыхания.

18. НАРКОМАНИИ. ТОКСИКОМАНИИ. АЛКОГОЛИЗМ

Профессор В.А. Войнов

18.1. НАРКОМАНИИ И ТОКСИКОМАНИИ

18.1.1. Характеристика терминов и понятий

Наркомания (от греч. narkē — оцепенение, онемение + греч. mania — безумие, страсть) — форма патологии, характеризующаяся болезненным влечением к приему в возрастающих количествах наркотических веществ вследствие стойкой психической и физической зависимости от них и развитием абстиненции при прекращении их приема. При наркомании развивается комплекс психических, неврологических и вегетосоматических расстройств, происходят глубокие изменения личности, что наносит вред обществу.

Наркоманию вызывают вещества (в том числе лекарственные средства), выявляемые по совокупности критериев, основными из которых являются:

1) медицинский, т.е. способность вещества оказывать такое специфическое действие на ЦНС (стимулирующее, седативное, галлюциногенное и др.), которое может явиться причиной его немедицинского применения;

2) социальный, т.е. масштабность немедицинского применения вещества, приобретающая социальную значимость;

3) юридический, т.е. признание соответствующими инстанциями (например, Министерством здравоохранения) данного вещества наркотическим средством с включением его в список наркотиков.

Несоответствие вещества одному из этих критериев не дает основания считать его наркотиком, даже если это вещество является предметом злоупотребления и, соответственно, вызывает болезненное состояние.

Для обозначения форм патологии, вызываемых злоупотреблением веществ, в том числе лекарственных средств, не входящих в список наркотиков, применяют термин **«токсикомания»**.

Наркомания и токсикомания как социальные явления могут взаимотрансформироваться, в то время как с медицинской точки зрения они сохраняют идентичность.

В патофизиологическом аспекте **наркомания** представляется как **типовая форма патологии**, поскольку зависимость организма от различных факторов внешней среды — кислорода, воды, пищи и т.д., включая вещества, облегчающие болезненные состояния, является эволюционно выработанным свойством организма, имеющим в своей основе защитно-приспособительное значение. Наряду с физиологической может формироваться патологическая форма зависимости организма от факторов внешней среды, в том числе от химических веществ, приводящая к развитию болезненного состояния. В отличие от физиологической, в основном наследственно обусловленной зависимости, патологическая форма зависимости практически всегда является индивидуально приобретенным свойством организма, обусловленным в своем большинстве психологическими особенностями личности. Возможно также развитие наследственной предрасположенности к наркомании у потомков наркоманов.

18. 1.2. Этиология наркоманий и токсикоманий

Выделяют две основные группы причин возникновения нарко- и токсикоманий:

1) использование веществ с немедицинской целью для получения эффекта психического комфорта, эйфории и т.п. (например, стимуляторов ЦНС растительного, биологического или искусственного происхождения) или для избежания состояния дискомфорта, плохого самочувствия (например, седативных средств);

2) вынужденное или неправильное использование наркотических и других психотропных лекарственных

средств с медицинской целью при лечении различных, особенно прогрессирующих и хронических заболеваний.

Среди условий, способствующих развитию нарко- и токсикоманий вследствие немедицинского использования лекарственных веществ, особое значение придают социальным факторам (переходные периоды жизни общества, низкий материальный уровень жизни, информационные перегрузки, урбанизация населения и т.д.) и индивидуально-психологическим особенностям личности (способность адаптироваться к стрессорным воздействиям, наследственная предрасположенность и др.).

18.1.3. Виды наркоманий

Наркомания, вызываемая препаратами конопли. Она занимает одно из первых мест в мире. Препараты из разных видов конопли — анаша, марихуана, гашиш и др.— содержат наркотический альдегид — каннабинол, относящийся к группе транквилизаторов. Именно этот альдегид определяет одурманивающий эффект при потреблении препаратов конопли.

Первые приемы наркотиков нередко вызывают негативные эффекты — тошноту, горечь во рту, головокружение, что может «отсеивать» потенциальных наркоманов. Острая интоксикация препаратами конопли характеризуется постепенно возникающими следующими симптомами: двигательное возбуждение (острое желание ходить, бегать, прыгать, танцевать и т.п.); ослабление самоконтроля за поведением, состояние дурмана (например, в виде иллюзий, галлюцинаций); психические расстройства, например, в виде нарушений представления о времени, пространстве, повышенная чувствительность к внешним раздражителям и неадекватность реакций на них, состояние экстаза (от греч. ekstasis — исступление: психическое расстройство, характеризующееся полным нарушением контакта с окружающим миром).

При длительном злоупотреблении препаратами конопли возникают психозы со зрительными и слуховыми галлюцинациями (от лат. hallucinatio — бред, видения), бредовыми идеями преследования, снижением интеллекта, нарушениями памяти и т.п.

Кроме того, в эксперименте показано, что потребление тетрагидроканнабинола вызывает подавление реак-

ций иммунитета, развитие явлений феминизации из-за торможения выработки тестостерона и появление уродств в 3-м поколении животных вследствие изменения генетического аппарата.

Наркомания морфинного типа (морфинизм). Возникает при использовании препаратов из различных сортов мака (опия и его алкалоидов — морфина, кодеина, а также их синтетических аналогов), занимает второе место в мире.

При первичном приеме наркотиков развивается эйфорический эффект, который сменяется расслабленностью, сонливостью и сопровождается иногда головными болями, сухостью во рту, рвотой, которые, однако, не предотвращают повторного приема препарата с немедицинской целью. Вследствие привыкания к препаратам опия развивается состояние, характеризующееся постепенным психофизическим истощением, которое наступает тем скорее, чем интенсивнее была наркотизация.

Наркомания, вызываемая кокаином (кокаинизм). Эта форма наркомании известна с древнейших времен. Кокаин — алкалоид, приготовленный из листьев кустарника кока. Острая интоксикация кокаином характеризуется развитием опьянения, выражающегося в кажущемся приливе энергии, психомоторном возбуждении. При этом отмечаются бледность кожных покровов, сухость слизистых оболочек, расширение зрачков, сердцебиение, одышка, возможны грубые нарушения кровообращения и дыхания. При длительном употреблении кокаина наступает психофизическая астенизация: больные становятся психически не способными к целенаправленной повседневной деятельности, становятся суетливыми, раздражительными, наблюдается прогрессирующее слабоумие, развивается кахексия, наступает преждевременное старение организма.

Наркомания, вызываемая стимуляторами амфетаминового ряда — фенаптином, фенамином. Эта форма получила широкое распространение в последние годы. Искусственно повышенная работоспособность, чувство кажущейся бодрости, легкости являются причиной быстрого привыкания к этим препаратам. В дальнейшем, при длительном их использовании, развиваются психозы со зрительными и слуховыми галлюцинациями, появляются повышенная раздражительность, агрессив-

ность, возникают грубые вегетосоматические расстройства, происходит истощение организма.

Наркомании, вызываемые галлюциногенами. Наркомании, развивающиеся при употреблении галлюциногенов (прежде всего, диэтиламида лизергиновой кислоты), характеризуются грубыми психическими расстройствами, которые могут возникать при использовании относительно малых доз препаратов.

Полинаркомании. Наркомания, вызванная одновременным или попеременным употреблением двух и более наркотических веществ, называется полинаркоманией. Наиболее часто она возникает при добавлении к основному наркотику другого для усиления угасающего эйфорического эффекта. Сочетанное злоупотребление наркотиками вызывает сильное токсическое действие, формирует более глубокую степень зависимости от препаратов, ухудшает прогноз и затрудняет лечение болезни.

18.1.4. Виды токсикоманий

Они определяются характером вещества, оказывающего то или иное специфическое действие на ЦНС. Различают токсикомании, вызываемые психофармакологическими средствами (например, антидепрессантами, транквилизаторами); снотворными препаратами (например, барбитуратами); стимуляторами ЦНС (например, кофеином, эфедрином). В последнее время получили распространение токсикомании, вызываемые использованием синтетических лаков, органических растворителей, очистителей, клеев, нитрокрасок, средств для выведения пятен и т.п.

18.1.5. Патогенез наркоманий и токсикоманий

В динамике становления и развития наркоманий и большинства токсикоманий выделяют три стадии.

1. **Начальная стадия** (или стадия «адаптации»). Эту стадию иногда называют неврозоподобной или неврастенической, так как для нее характерны признаки, наблюдающиеся при неврастении: повышенная раздражительность, расстройства сна, быстрая утомляемость, нарушения концентрации внимания, расстройства чувствительности в виде гиперестезий и т.д.

Независимо от вида наркомании или токсикомании в первой стадии ее развития выделяют два синдрома: измененной реактивности и психической зависимости.

Синдром измененной реактивности организма характеризуется повышением толерантности к веществу во все возрастающих дозах. Максимальный уровень переносимости индивидуален, достигается постепенно и может сохраняться в течение нескольких лет. При этом исчезают защитные реакции (тошнота, зуд, рвота и др.) на действие наркотика, т.е. происходит адаптация организма. Затем толерантность постепенно снижается и принятие дозы вещества вызывает острый токсический эффект.

Синдром психической зависимости характеризуется неодолимым патологическим влечением к приему вещества, чтобы избежать нарушений психики или явлений дискомфорта, связанных с прекращением его использования. При этом интоксикация веществом в отличие от нормального состояния организма вызывает не упадок сил, а эффект психического комфорта.

2. **Стадия физической зависимости** («наркоманическая», «токсикоманическая» стадия). На этом этапе при все нарастающей толерантности к веществу развивается физическая зависимость от него и формируется абстинентный синдром.

Синдром физической зависимости — это состояние, характеризующееся развитием абстиненции (от лат. abstinentia — воздержание) при прекращении приема соответствующего вещества. При этом синдроме у больного наблюдаются чрезмерная подвижность, суетливость, многоречивость, бледность кожных покровов, расширение зрачков, сухость слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипертензия, повышение тонуса скелетных мышц. В частности, при отсутствии наркотика наркоман чувствует себя больным, а после его приема развивается состояние эйфории, психического комфорта.

Синдром абстиненции — состояние, возникающее в результате резкого прекращения приема наркотика (токсина), характеризуется комплексом вегетосоматических, психических и неврологических расстройств. У больного наблюдаются повышенная потли-

вость, озноб, мышечная слабость, тремор рук, пальцев, судороги, миалгия, головная боль, головокружение, диспепсические расстройства, нарушения сна. Пациент испытывает состояние психического беспокойства, у него возникают страхи, бред преследования, галлюцинации, безудержные фантазии и т.п. С нарастанием абстиненции развиваются эгоцентризм, очерствелость и, в конечном итоге, деградация личности.

3. **Стадия истощения.** Это конечная стадия развития наркомании и токсикомании, характеризующаяся снижением толерантности к веществу, падением общей реактивности организма, развитием затяжной абстиненции, грубыми расстройствами деятельности центральной и периферической нервной системы, органическими поражениями внутренних органов, например в виде неспецифического гепатита, миокардиодистрофии и т.д.

Динамика расстройств жизнедеятельности организма при наркоманиях и токсикоманиях обусловлена вмешательством веществ и их метаболитов в обмен нейромедиаторов и нейропептидов, нарушением активности ферментов, биохимических процессов и, следовательно, разнообразных метаболических реакций, расстройством нейрогуморальной, в том числе нервно-трофической регуляции органов и тканей организма.

18.2. АЛКОГОЛИЗМ

Алкоголизм (син.: алкогольная интоксикация, алкогольная болезнь, хронический алкоголизм, алкогольная токсикомания, этилизм) — заболевание, характеризующееся патологическим влечением к спиртным напиткам, развитием абстинентного («похмельного») синдрома при прекращении употребления алкоголя, а в далеко зашедших случаях — стойкими соматоневрологическими расстройствами и психической деградацией.

18.2.1. Этиология алкоголизма

Алкоголизм формируется постепенно на фоне достаточно продолжительного злоупотребления спиртными напитками. Он всегда сопровождается многообразными социальными последствиями, неблагоприятными как для больного, так и для общества. В формировании ал-

коголизма имеют значение три группы этиологических факторов: социальные (материальный уровень жизни, урбанизация, информационные перегрузки, стрессы, традиции, обычаи); психологические (способность личности к социальной адаптации, к противостоянию стрессам); индивидуально-биологические (наследственная предрасположенность).

18.2.2. Патогенез алкоголизма

18.2.2.1. Стадии алкоголизма

Начальная стадия (син.: неврастеническая, компенсированная) включает в себя синдром патологически измененной реактивности к алкоголю в виде неодолимого влечения к спиртным напиткам и утраты количественного контроля за их потреблением («потеря чувства меры»). Наряду с этим повышается толерантность к алкоголю и формируется амнезия (от греч. amnesia — забывчивость, потеря памяти) опьянение в случае передозировки алкоголя. Кроме того, на этой стадии возникают функциональные нарушения ЦНС и внутренних органов. Трудоспособность при этом не нарушена или снижена незначительно.

Средняя стадия (син.: наркоманическая, субкомпенсированная) характеризуется тем, что наряду с патологическим влечением к алкоголю и потерей «чувства меры» четко выявляется абстинентный синдром. На этой стадии толерантность к алкоголю становится максимальной. У больного возможно развитие алкогольных психозов, эпилептиформных припадков, появляются признаки алкогольной деградации личности. Соматические расстройства (чаще всего алкогольная жировая дистрофия и цирроз печени, кардиомиопатия, гастрит, панкреатит) становятся труднообратимыми; развивается алкогольная полиневропатия, отмечается социальная дезадаптация личности.

Исходная стадия (син.: энцефалопатическая, декомпенсированная, финальная) характеризуется утратой толерантности к алкоголю, развитием амнезии после приема небольших доз спиртных напитков, грубыми органическими поражениями головного мозга и внутренних органов, социальной дезадаптацией.

18.2.2.2. Механизмы общетоксического действия алкоголя

Патогенные эффекты алкоголя обусловлены следующими механизмами.

1. **Мембранотропное действие алкоголя.** Растворяясь в липидах мембран и нарушая в них гидрофобные взаимодействия, алкоголь снижает упорядоченность липидов, вызывает разжижение («флюодизацию») мембран. Это приводит к увеличению их проницаемости, изменению активности мембраносвязанных ферментов, нарушению трансмембранного переноса ионов и т.д.

2. **Изменение всех видов метаболизма.**

Расстройства углеводного обмена характеризуются снижением глюконеогенеза, нарушением окисления глюкозы и утилизации ее тканями из-за ингибирования цикла Кребса, активизацией гликолиза, развитием лактат-ацидоза. Уровень глюкозы в крови под влиянием этанола может снижаться.

Алкоголь оказывает прямое блокирующее воздействие на синтез белка, что может приводить к развитию гипопротеинемии; нарушает активность печеночных ферментов и тем самым способствует развитию диспротеинемии, накоплению аммиака в крови. В мозговой ткани этанол тормозит синтез белка в нейронах, усиливая протеолитические процессы.

Основная особенность влияния алкоголя на жировой обмен заключается в усилении липогенеза, обусловленном избыточным образованием восстановленного НАДФ-Н и триглицеридов. Кроме того, под влиянием алкоголя происходят увеличение синтеза холестерина, активация процессов перекисного окисления липидов, развитие кетоацидоза, отмечается накопление жира в печени, что может приводить к ее жировой дистрофии.

Изменения электролитного обмена под влиянием алкоголя характеризуются развитием гипонатриемии и гипокалиемии. Для алкоголизма типично возникновение различных авитаминозов (дефицит витаминов В, С, РР, К и др.).

3. **Накопление избытка промежуточного продукта окисления алкоголя — ацетальдегида.** Имеются основания рассматривать ацетальдегид, являющийся высоко-

активным химическим веществом, в качестве основного фактора, вызывающего токсические эффекты при употреблении алкоголя. Считается, что ацетальдегид в 100—200 раз токсичнее самого алкоголя благодаря содержанию в его молекуле карбонильной группы.

Взаимодействуя с белками, ацетальдегид способен вызывать их качественные изменения, что может способствовать развитию аутоаллергических процессов. Установлено токсическое действие ацетальдегида на липидные компоненты субклеточных мембран и связанные с ними ферменты. Взаимодействуя с дофамином и норадреналином, ацетальдегид образует тетрагидроизохинолины, а с производными триптофана — β-карболины. Эти соединения обладают выраженной галлюциногенной и психотропной активностью; по своим свойствам они могут конкурировать с естественными нейромедиаторами. Имеются сведения об участии тетрагидроизохинолинов и β-карболинов в формировании зависимости от алкоголя. Ацетальдегид в больших дозах способен вызывать утрату сознания, чувствительности и двигательной активности.

18.2.2.3. Эффекты воздействия алкоголя на ЦНС

При действии алкоголя на ЦНС развивается два эффекта: эйфорический и наркотический. Первый из них характерен для фазы возбуждения, развивающейся при употреблении малых доз алкоголя, второй — для фазы наркоза, наступающей при приеме его средних и высоких доз. Несмотря на дозозависимость указанных эффектов, не всегда отмечается корреляция между концентрацией алкоголя в крови и его опьяняющим действием.

Фаза возбуждения характеризуется повышенным настроением, ощущением прилива сил, расторможенностью, снижением критического отношения к себе. Тормозное действие алкоголя проявляется вначале на корковом уровне в виде нарушения и угасания условнорефлекторной деятельности. Затем развивается дисфункция подкорковых структур, выражающаяся в грубых расстройствах деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма.

В основе токсического действия алкоголя на ЦНС лежат нарушения функционирования нейронов и метаболизма в них, а также расстройства межнейронного взаимодействия. Ведущую роль при этом играет влияние алкоголя на нейромедиаторные системы мозга, заключающееся в следующем:

1. Алкоголь стимулирует освобождение катехоламинов (норадреналина и дофамина) из пресинаптических структур гипоталамуса и среднего мозга, что способствует развитию психомоторного возбуждения в первой фазе опьянения человека. Затем алкоголь усиливает разрушение нейромедиаторов катехоламиновой природы, приводя к снижению концентрации норадреналина в ЦНС. Это совпадает со второй фазой опьянения, протекающей с депрессивным компонентом и угнетением ЦНС.

При длительном употреблении алкоголя форсированные, истощающие ЦНС выбросы нейромедиаторов в сочетании с их усиленным разрушением вызывают дефицит норадреналина и дофамина, что проявляется в снижении настроения, работоспособности. Прием алкоголя в этих случаях способен вызвать кратковременное улучшение состояния человека. Со временем падает активность дофамин-β-гидроксилазы, контролирующей переход дофамина в норадреналин. Утяжеление абстинентного синдрома совпадает с повышением концентрации дофамина в крови.

2. Алкоголь активирует эндогенную опиоидергическую систему головного мозга, т.е. синтез морфиноподобных веществ и их рецепторов. Вместе с тем при алкоголизме снижается сродство опиатных рецепторов к своим природным лигандам, увеличивается активность энкефалиназы, что ведет к снижению уровня энкефалинов в мозге.

3. Алкоголь влияет на серотонинергическую систему, снижая уровень серотонина в головном мозге. В эксперименте показано, что повышение уровня серотонина в мозге препятствует развитию экспериментального алкоголизма.

4. Алкоголь снижает синтез ацетилхолина и препятствует его освобождению в структурах головного мозга.

5. Алкоголь оказывает ингибирующее влияние на активность тормозной ГАМК-ергической системы мозга.

18.2.3. Соматоневрологические расстройства при алкоголизме

Для алкоголизма характерно развитие гастрита, патологии печени (жировая дистрофия, цирроз), панкреатита, миокардиодистрофии. При хроническом употреблении алкоголя могут возникать тяжелые органические поражения головного мозга и периферической нервной системы: полиневриты, ведущие к разнообразным двигательным, а также сенсорным расстройствам.

19. ДОЛГОВРЕМЕННАЯ АДАПТАЦИЯ И АДАПТАЦИОННАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Профессор Ф.З. Меерсон

9.1. ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ

Адаптацию можно определить как развивающийся в ходе индивидуальной жизни процесс, в результате которого организм приобретает отсутствовавшую ранее повышенную устойчивость к определенному фактору внешней среды и, таким образом, получает возможность жить в условиях, ранее несовместимых с жизнью, решать задачи, ранее неразрешимые.

При всем разнообразии индивидуальной адаптации развитие ее у высших животных характеризуется определенными общими чертами.

В развитии большинства адаптационных реакций прослеживаются два этапа: начальный этап срочной (экстренной), но несовершенной адаптации и последующий этап — совершенной, долговременной адаптации.

Срочный этап адаптационной реакции возникает непосредственно после начала действия раздражителя и, следовательно, может реализоваться лишь на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов. Проявлениями срочной адаптации являются бегство животного в ответ на боль, увеличение теплопродукции при снижении внешней температуры, увеличение теплоотдачи в ответ на тепло, рост легочной вентиляции и минутного объема кровообращения в условиях недостатка кислорода. Важнейшая черта этого этапа адаптации состоит в том, что деятельность

организма протекает на пределе его физиологических возможностей — при почти полной мобилизации функционального резерва — и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Так, бег неадаптированного животного или человека происходит при близких к максимуму величинах минутного объема сердца и легочной вентиляции, при максимальной мобилизации резерва гликогена в печени. Вследствие недостаточно быстрого окисления пирувата в митохондриях мышечных клеток уровень лактата в плазме крови значительно возрастает. Развитие ацидоза лимитирует интенсивность нагрузки: двигательная реакция в этих условиях не может быть ни достаточно быстрой, ни достаточно длительной.

Таким образом, адаптация реализуется «с места», но оказывается несовершенной.

Долговременный этап адаптации возникает постепенно, в результате длительного или многократного действия на организм факторов среды. По существу, он развивается на основе многократной реализации срочной адаптации и характеризуется тем, что в итоге постепенного количественного накопления каких-то изменений организм приобретает новое качество: из неадаптированного превращается в адаптированный. Такова адаптация, обеспечивающая осуществление организмом ранее недостижимой по своей интенсивности физической работы; развитие устойчивости организма к значительной высотной гипоксии, которая ранее была несовместима с жизнью; формирование устойчивости к холоду, теплу, большим дозам ядов, введение которых ранее было несовместимо с жизнью. Принципиально таким же образом развивается качественно более сложная адаптация к окружающей действительности в процессе обучения на основе памяти мозга и проявляющаяся в возникновении новых устойчивых временных связей и их реализации в виде соответствующих поведенческих реакций.

Сопоставляя срочный и долговременный этапы адаптации, нетрудно прийти к заключению, что переход от срочного, во многом несовершенного ее этапа, к долговременному знаменует собой узловой момент адаптационного процесса. Именно этот переход делает возможной жизнь организма в новых условиях, расширяет сферу его обитания и свободу поведения в меняющихся условиях.

19.2. МЕХАНИЗМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ФАКТОРАМ СРЕДЫ

Механизм данного перехода целесообразно рассмотреть на основе принятого в физиологии представления, что реакции организма на факторы среды обеспечиваются не отдельными органами, а определенным образом организованными и соподчиненными между собой системами.

Схема 20 отражает получившее в последние десятилетия признание представление о механизме индивидуальной адаптации и показывает, что нарушение гомеостаза, вызванное фактором среды, через высшие уровни регуляции активирует системы, ответственные за адаптацию. В результате возникают две цепи явлений: во-первых, представленная в верхней части схемы мобилизация функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к данному конкретному фактору, например к физической нагрузке, холоду, гипоксии, и, во-вторых, представленная внизу неспецифическая, возникающая при действии нового или сильного раздражителя, стандартная активация стресс-реализующей системы.

В дальнейшем в клетках функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию, усиленная физиологическая функция оказывается сопряженной с активацией генетического аппарата: возникает увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клеток, лимитирующие их функцию. В итоге избирательного роста этих ключевых структур формируется так называемый системный структурный след, который приводит к увеличению функциональной мощности систем, ответственных за адаптацию, и делает возможным превращение первоначальной, срочной, но ненадежной адаптации в устойчивую, долговременную.

При этом в зависимости от конструкции функциональной системы структурный след, составляющий материальную основу адаптации, может быть весьма разветвленным, как это бывает при адаптации к гипоксии, или, напротив, относительно ограниченным, как это бывает, например, при адаптации к химическим факторам, когда адаптивный результат оказывается достигнутым главным образом путем увеличения содержания ферментов системы цитохромов в печени и гипертрофии этого органа.

Схема 20

Механизм долговременной адаптации организма к факторам среды

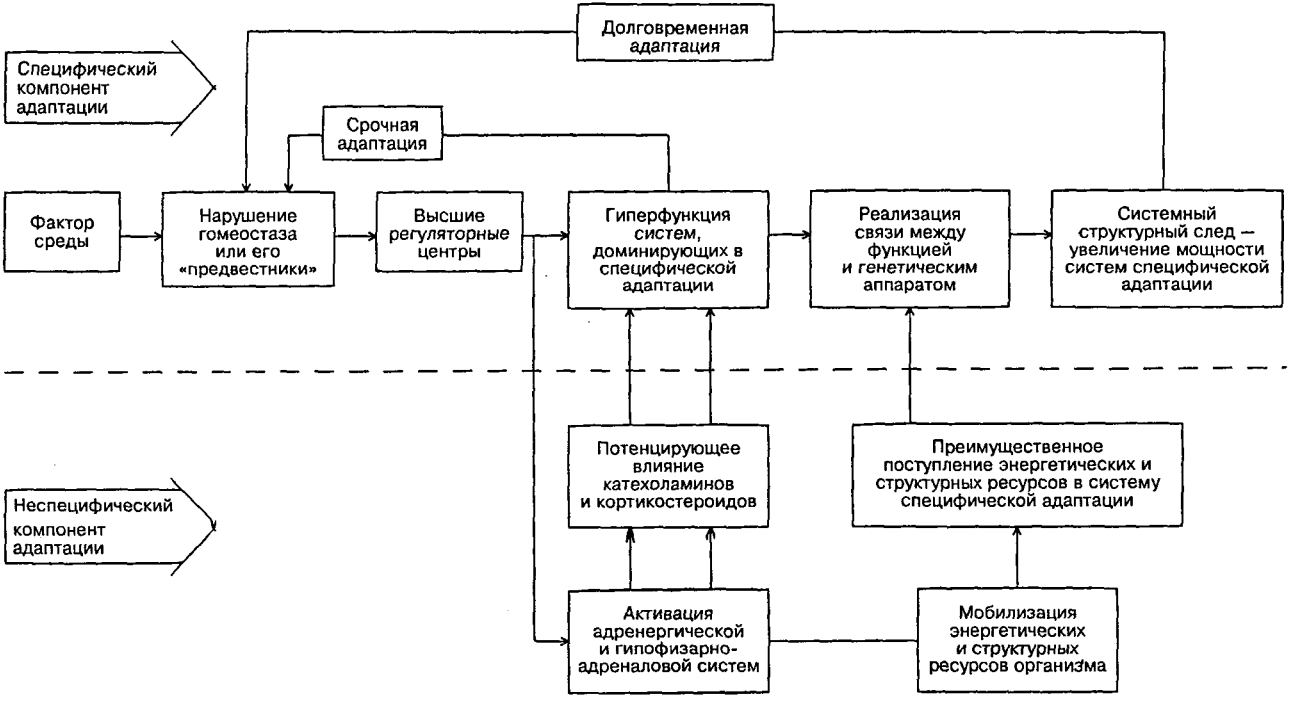


Схема 21

Системный структурный след и защитные эффекты долговременной адаптации к периодической гипоксии

На схеме 21 видно, что формирование системного структурного следа и устойчивой адаптации осуществляется при потенцирующем участии стресс-реакции, которая благодаря действию стресс-гормонов играет особо важную роль именно на этапе перехода срочной адаптации в долговременную. После того как системный структурный след полностью сформировался и стал основой, например, тренированности к физической нагрузке, временной связи или возросшей резистентности к гипоксии, устойчивая адаптация устраняет нарушение гомеостаза, в результате исчезает ставшая излишней стресс-реакция. Существенно, что стресс-реакция не только предшествует устойчивой адаптации, но и играет важную роль в ее формировании. В связи с этим следует иметь в виду, что создатель учения о стрессе Г. Селье с удивительной прозорливостью обозначил это звено механизма адаптации как общий адаптационный синдром.

Для медицины важно, что устойчивая долговременная адаптация к одному фактору нередко защищает организм от повреждающего действия многих других фак-

торов. Это явление, получившее название «перекрестный защитный эффект адаптации», в той или иной мере присуще адаптации почти к любому фактору среды. Однако наиболее выражен перекрестный защитный эффект при адаптации к тем факторам, которые вызывают формирование разветвленных системных следов, охватывающих многие звенья регуляции и исполнительные органы. Наиболее ярким примером является архитектура системного структурного следа, развивающегося при адаптации организма к периодической гипоксии в условиях лечебных гипобарических барокамер.

Схема 21 показывает пять основных компонентов структурного следа адаптации к гипоксии и соответствующие защитные эффекты. Во-первых, видно, что увеличение мощности систем захвата и транспорта кислорода приводит к увеличению резистентности к гипоксии, ишемии, физической нагрузке.

Во-вторых, активация синтеза РНК и белков в головном мозге приводит к ускорению фиксации временных связей, увеличению мощности стресс-лимитирующих систем. Как следствие вызывается увеличение устойчивости к стрессорным повреждениям, аудиогенной эпилепсии, неврозам и т.д.

В-третьих, снижаются функции супраоптических ядер гипоталамуса и клубочковой зоны надпочечников; как следствие происходит уменьшение резерва натрия и воды в организме и реализуется антигипертензивный эффект.

В-четвертых, возникают изменения в системе иммунитета и как следствие — снижение в крови содержания иммунных комплексов и широкий антиаллергический эффект.

И наконец, в-пятых, происходит увеличение активности дезинтоксикационных систем в печени, антиоксидантных систем в различных органах и как следствие — увеличение устойчивости к атерогенным и токсическим факторам.

На этой основе адаптация к периодической гипоксии в больших гипобарических камерах рекомендована для устранения факторов риска ишемической болезни, лечения тяжелых форм неврастении, нейрогенных аритмий, параноидной формы шизофрении, а также аллергических заболеваний, аллергодерматозов и т.д. В эксперименте адаптация приводит к уменьшению потребления алкоголя

и устранению синдрома абстиненции у хронически алкоголизированных животных. Таким образом, намечается перспектива адаптационной терапии алкоголизма.

Не менее мощным защитным эффектом обладает постепенная адаптация животных к кратковременным неповреждающим стрессорным воздействиям. Эта адаптация действует за счет активации центральных и локальных стресс-лимитирующих систем, которые ограничивают стресс-реакцию и блокируют действие стресс-гормонов на органы-мишени (схема 22). На этой основе адаптация к коротким стрессорным воздействиям повышает резистентность организма не только к тяжелому стрессу, но и к холоду, физическим нагрузкам, инфаркту миокарда, химическим некрозам слизистой желудка, к ионизирующей радиации. В последнее время было установлено, что под влиянием адаптации к повторным стрессам развивается суперрезистентность организма к тяжелой острой гипоксической гипоксии, при которой животные дышат газовой смесью, содержащей лишь 6 % кислорода.

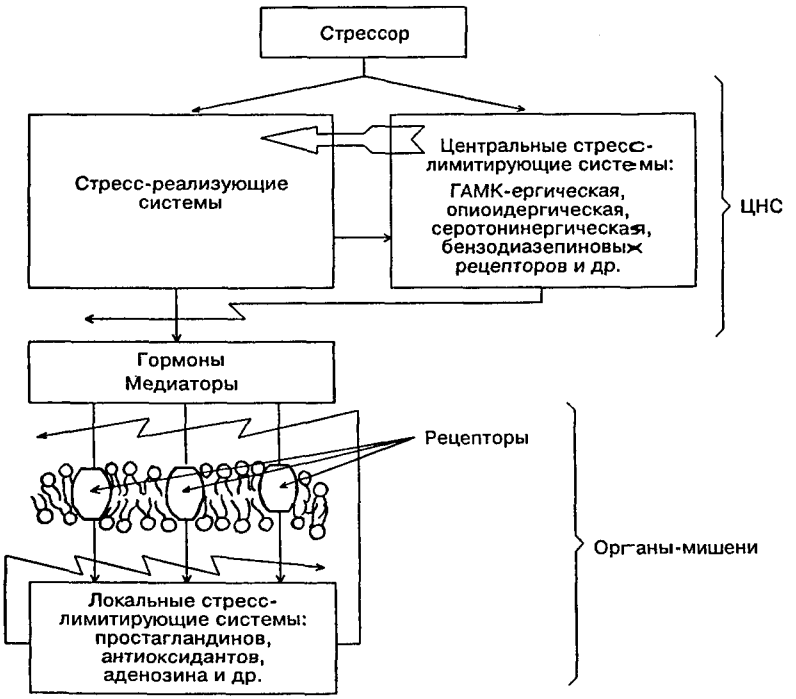
Высокая степень перекрестного защитного эффекта адаптации к стрессу привела к выводу, что он обусловлен не только активацией нейроэндокринных стресс-лимитирующих систем. Действительно, в последнее время установлено, что изолированные органы и клеточные структуры — ядра, митохондрии, элементы саркоплазматической сети, взятые у адаптированных животных, сами по себе обладают высокой устойчивостью к аноксии, реоксигенации, токсическим концентрациям катехоламинов, а также к аутолизу при длительном хранении. Это явление обозначено как «феномен адаптационной стабилизации структур» (ФАСС).

Установлено, что в молекулярном механизме ФАСС важную роль играет увеличение экспрессии определенных генов и как следствие — накопление в клетках особых, так называемых стресс-белков (с молекулярной массой 71—72 килодальтон), которые предотвращают денатурацию белков и таким образом защищают клеточные структуры от повреждения.

Доказана возможность воспроизведения ФАСС без стрессорных воздействий, а с помощью методов физиотерапии, и, таким образом, наметилась возможность его практического применения в медицине. Долговременная адаптация к другим факторам среды также обладает за-

Схема 22

Центральные и органотканевые стресс-лимитирующие системы организма



щитными эффектами. Так, например, рациональная адаптация к физическим нагрузкам используется не только для устранения факторов риска ишемической болезни сердца и атеросклероза, но и для предупреждения и лечения ранней стадии гипертонической болезни, определенных форм сахарного диабета, нарушений жирового обмена, предупреждения ишемических и реперфузионных аритмий.

Особенно эффективным является профилактическое и терапевтическое применение адаптации одновременно к нескольким факторам среды.

В целом исследования в области адаптационной терапии и профилактики привели в настоящее время к формированию нового перспективного научного направления — адаптационной медицины.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Система крови включает в себя три компонента: органы и ткани, в которых делятся и созревают форменные элементы крови — органы кроветворения (гемопоэза); органы и ткани, в которых форменные элементы крови разрушаются, — органы кроворазрушения (гемодиереза); так называемая периферическая кровь: ее циркулирующая и депонированная (в органах и тканях) фракции.

Многочисленные формы патологии и реактивные изменения в системе крови условно можно объединить в пять групп.

Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе крови

I. Типовые формы патологии и реактивных изменений общего объема, соотношения плазмы и форменных элементов крови.
II. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе эритроцитов.
III. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе тромбоцитов.
IV. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе лейкоцитов.
V. Типовые формы патологии свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы крови (нарушения гемостаза).

20. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕГО ОБЪЕМА, СООТНОШЕНИЯ ПЛАЗМЫ И ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Профессор П.Ф. Литвицкий

Объем крови у взрослых людей составляет 6—8 % от объема тела, т.е. в среднем около 5 л. При этом 3,5—

4 л циркулирует в сосудистом русле (циркулирующая фракция крови), а 1,5—2 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, легких, подкожной клетчатки и других тканей (депонированная фракция). Форменные элементы составляют 36—48 % от общего объема крови (гематокрит, или гематокритное число,— отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы).

При различных патологических процессах, болезнях и болезненных состояниях может меняться как общий объем крови, так и соотношение ее форменных элементов и плазмы. При этом выделяют три основные группы типовых форм нарушений (табл. 5).

Таблица 5. **Типовые формы изменений общего объема и(или) соотношения форменных элементов и плазмы крови**

Типовые формы изменений общего объема и соотношения форменных элементов и плазмы крови	Гематокрит (в сравнении с нормальным)
Нормоволемия:	
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен
Гиповолемия:	
нормоцитемическая (простая)	Не изменен
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен
Гиперволемия:	
нормоцитемическая (простая)	Не изменен
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен

20.1. НОРМОВОЛЕМИИ

К числу нормоволемических (от лат. norma — образец, правило + фр. volume — объем + греч. haima — кровь) расстройств относят состояния, при которых сохраняется нормальный общий объем крови, но изменяется соотношение ее форменных элементов и плазмы.

Олигоцитемическая нормоволемия характеризуется нормальным общим объемом крови при уменьшении количества ее форменных элементов, главным образом эритроцитов, что сопровождается падением величины гематокрита ниже нормы, т.е. 36 %.

Причинами олигоцитемической нормоволемии наиболее часто являются массированный гемолиз эритроцитов, угнетение гемопоэза (главным образом эритропоэза), а также острая кровопотеря. В последнем случае общий объем крови сравнительно быстро нормализуется в результате транспорта жидкости из тканей в сосудистое русло, а число форменных элементов крови остается еще сниженным.

Проявления олигоцитемической нормоволемии определяются главным образом степенью снижения числа эритроцитов, т.е. патогенетическими факторами анемии и гипоксии. В случае значительного уменьшения числа тромбоцитов, кроме того, могут наблюдаться снижение свертываемости крови и признаки геморрагического синдрома. При длительном уменьшении содержания лейкоцитов возможно снижение противоинфекционной и противоопухолевой резистентности организма. Значительное уменьшение числа клеток крови при восстановлении объема ее жидкой части может обусловить снижение вязкости, некоторое ускорение тока эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла и в связи с этим — уменьшение объема транспорта кислорода и субстратов метаболизма в ткани.

Полицитемическая нормоволемия характеризуется нормальным общим объемом крови при увеличении числа ее форменных элементов, что сопровождается увеличением гематокрита выше нормы, т.е. более 48 %.

Причинами полицитемической нормоволемии наиболее часто являются инфузии фракций форменных элементов крови (эритроцитной, лейкоцитной или тромбоцитной массы); хронические гипоксические состояния, характеризующиеся полицитемией в результате активации эритропоэза и развития эритроцитоза; эритремия («истинная полицитемия», или болезнь Вакеза), являющаяся разновидностью хронического лейкоза.

Проявляется полицитемическая нормоволемия расстройствами микрогемоциркуляции в связи со сгущением крови, повышением ее вязкости и образованием тромбов. Это обусловливает 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 частности, в связи с повышением сопротивления выбросу крови из сердца и как следствие — увеличением его ударного объема).

20.2. ГИПОВОЛЕМИИ

Гиповолемические (от греч. hypo — под, ниже + фр. volume — объем + греч. haima — кровь) состояния характеризуются уменьшением общего объема крови и, как правило, нарушением соотношения ее форменных элементов и плазмы.

Нормоцитемическая (простая) гиповолемия проявляется уменьшением общего объема крови или ее циркулирующей фракции при нормальном гематокрите (36—48 %).

Причинами нормоцитемической гиповолемии чаще всего являются острая кровопотеря, шоковые состояния, вазодилатационный коллапс. В последних двух случаях нормоцитемическая гиповолемия развивается в результате депонирования большого объема крови в венозных («емкостных») сосудах и значительного снижения в связи с этим объема циркулирующей крови, показатель гематокрита которой еще не изменен.

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 этой разновидности гиповолемии обычно являются 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), а также эритропения в результате массированного гемолиза эритроцитов или подавления их образования в костном мозге (апластические или арегенераторные состояния).

Проявляется олигоцитемическая гиповолемия 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.

Причинами указанной гиповолемии наиболее часто являются различные формы дегидратации, развивающиеся при повторной рвоте, диарее, полиурии, повышении потоотделения, водном «голодании», обширных ожогах.

Проявляется полицитемическая гиповолемия признаками основной патологии (гипертермия, шок, несахарный диабет и др.), а также расстройствами центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции.

20.3. ГИПЕРВОЛЕМИИ

Гиперволемические (от греч. hyper — над, сверх нормы + волемия) состояния характеризуются увеличением общего объема крови и обычно нарушением соотношения ее форменных элементов и плазмы.

Нормоцитемическая (простая) гиперволемия встречается сравнительно редко и является результатом эквивалентного увеличения объема форменных элементов и жидкой части циркулирующей крови, в связи с чем гематокрит остается в рамках нормального диапазона.

Основными причинами данной гиперволемии являются переливание большого объема донорской крови, острые гипоксические состояния, значительная физическая нагрузка, что сопровождается выбросом депонированной в органах и тканях фракции крови.

Олигоцитемическая гиперволемия (гидремия, 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 гиперволемия характеризуется увеличением объема крови вследствие преимущественного повышения количества форменных элементов крови, в связи с чем показатель гематокрита превышает 48 %.

Как правило, п р и ч и н о й 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 гиперволемия регистрируется при хронической недостаточности кровообращения, альвеолярной гиповентиляции, снижении кислородной емкости крови, эффективности биологического окисления, при экзогенной (нормо- и гипобарической) гипоксии. Гиперволемия с повышенным гематокритом наблюдается также при эритремии (болезни Вакеза).

Все гиперволемические состояния п р о я в л я ю т с я, как правило, повышением сердечного выброса (этот признак не всегда регистрируется при сердечной недостаточности), нередко — некоторым увеличением артериального давления и уровня органотканевой и микрогемоциркуляции. В условиях полицитемии при болезни Вакеза наблюдается также увеличение вязкости крови, агрегации и агглютинации эритроцитов, диффузное тромбообразование, что нарушает микрогемоциркуляцию и может привести к капилляротрофической недостаточности. Длительно существующая гиперволемия может привести к сердечной недостаточности и расстройству кровоснабжения органов и тканей.

Среди состояний, сопровождающихся изменением общего объема и соотношения форменных элементов и плазмы крови, наибольшее клиническое значение имеет кровопотеря.

20.4. КРОВОПОТЕРЯ

Кровопотеря — состояние, развивающееся в результате кровотечения и ведущее к более или менее выраженным расстройствам жизнедеятельности организма.

Этиология. Кровопотеря является следствием *кровотечения* — излияния крови из кровеносных сосудов и(или) полостей сердца во внешнюю среду (внешнее кровотечение) или в полости организма (внутреннее, полостное кровотечение).

Наличие крови в полостях организма обозначается специальными терминами: гемоторакс (скопление крови в плевральной полости), гемоперикардиум (в полости перикарда), гемоперитонеум (в брюшной полости), гемартроз (в полости сустава) и т.д.

Кровотечение следует отличать от кровоизлияния и гематомы. Под *кровоизлиянием* понимают очаговое или диффузное пропитывание тканей (органов, подкожной клетчатки, мышц) кровью, под *гематомой* — локальное скопление крови, ограниченное тканями. При кровоизлиянии и гематоме из сосудистого русла выходит сравнительно небольшой объем крови и существенных расстройств системного кровообращения не наблюдается. Развивающиеся в организме нарушения определяются в основном ролью органа или ткани, в которые произошло кровоизлияние или в котором сформировалась гематома (мозг, печень, почки, мышцы, подкожная клетчатка).

Причинами кровотечения могут быть:

1) нарушение целостности стенок сосудов или сердца. Это может быть результатом механического повреждения (травмы), гнойного «расплавления» стенки сосуда, разрушения ее опухолью или в связи с развитием атеросклероза, разрыва стенки желудочков или предсердий сердца при инфаркте, а также аневризмы и др.;

2) значительное повышение проницаемости стенок сосудов. Последнее часто наблюдается при развитии лучевой болезни, гематосарком, наличии экстрамедуллярных очагов кроветворения при лейкозах, некоторых инфекционных (сепсис, сыпной тиф) или неинфекционных (цинга) процессах;

3) снижение свертываемости крови (с развитием геморрагического диатеза).

Характер течения и исходы кровопотери зависят от следующих условий:

1) особенности кровопотери: а) объем потерянной крови. Выход из сосудистого русла до 20—25 % циркулирующей крови, как правило, малоопасен и компенсируется вследствие включения экстренных механизмов

адаптации организма. Потеря 25—35 % циркулирующей крови сопровождается значительными расстройствами центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции. Потеря 50 % и более от общего объема крови, особенно быстрая, является локальной; б) скорость кровопотери. Чем меньше скорость кровопотери, тем менее выражены расстройства жизнедеятельности. Так, например, потеря даже половины общего объема крови в течение нескольких дней (при маточном, желудочном, геморроидальном и других видах кровопотери), как правило, не приводит к смерти;

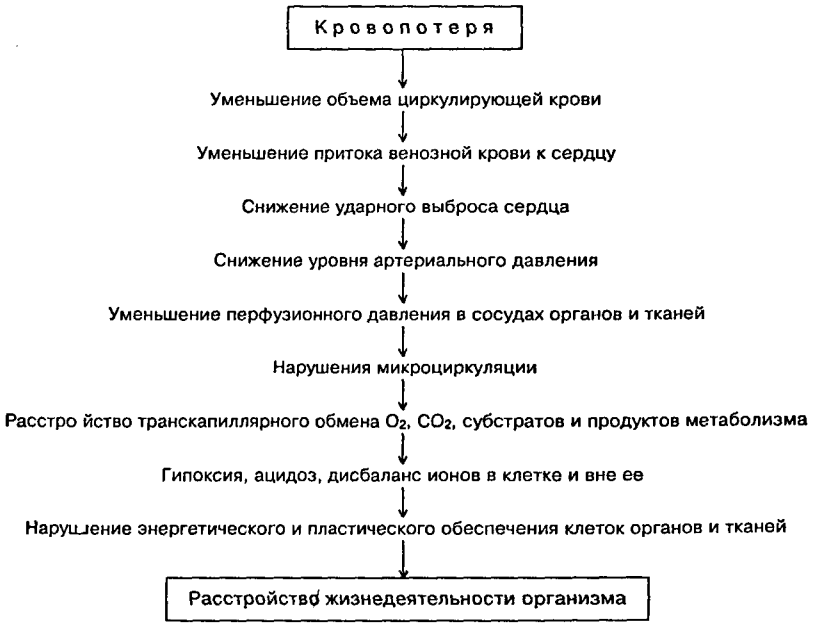
2) соотношение активности факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма (снижение активности или содержания факторов свертывающей и/или повышение противосвертывающей и фибринолитической систем может обусловить увеличение скорости и объема кровопотери, что усугубляет ее течение и последствия);

3) реактивность организма. Последствия кровопотери различны в зависимости от пола (женщины менее «чувствительны» к кровопотере); возраста (взрослые переносят кровопотерю легче, чем дети); «текущего» состояния организма (при перегревании или охлаждении организма последствия кровопотери более тяжелые, чем при нормальной температуре; в условиях глубокого наркоза расстройства жизнедеятельности более выражены, чем в бодрствующем состоянии); «приобретенного опыта» организма (в частности, повторная потеря сравнительно небольших объемов крови может повышать резистентность организма к кровопотере, т.е. оказывать «тренирующий эффект»).

Патогенез. На начальном этапе кровопотери в большей или меньшей мере снижается объем циркулирующей крови при сохранении нормального гематокрита (развивается «простая» гиповолемия). В связи с этим уменьшаются приток венозной крови к сердцу и его ударный выброс. Это обусловливает падение уровня артериального и как следствие — перфузионного давления в сосудах органов и тканей. В результате этого уменьшается транспорт кислорода и субстратов метаболизма из крови к клеткам, а от последних — углекислого газа и продуктов обмена веществ. Развивается капиллярotрофическая недостаточность, что обусловливает в свою очередь нарушение энергетического обеспечения клеток, а

Схема 23

Основные звенья патогенеза постгеморрагических состояний



также поддержание пластических процессов в них, нарушается функция органов и тканей. Расстраивается жизнедеятельность организма (схема 23).

Нарушение системной гемодинамики и снижение интенсивности биологического окисления в клетках служат сигналом включения или активации адаптивных механизмов.

К числу основных из них относятся процессы активации системы гемостаза; реакции сердечно-сосудистой компенсации; увеличение объема циркулирующей крови за счет поступления в сосуды тканевой жидкости и лимфы («гидремическая компенсация»); восстановление белкового состава крови («белковая компенсация»); восполнение клеточного состава крови (клеточная, «костномозговая компенсация»). Учитывая, что указанные механизмы могут включаться в разное время после кровопотери, условно выделяют соответствующие стадии развития процессов компенсации: «сердечно-сосудистую», «гидре-

мическую», «белковую», «клеточную». Однако следует иметь в виду, что многие процессы протекают не последовательно (стадийно), а параллельно, совпадая во времени и, как правило, потенцируя друг друга.

С первых же минут после начала кровотечения отмечается активация реакций *гемостаза*, обусловливающих повышение активности и концентрации в плазме крови факторов свертывающей системы крови. Это способствует увеличению так называемого гемостатического потенциала, тромбированию места дефекта сосудистой стенки и снижению интенсивности или прекращению кровотечения.

Сердечно-сосудистая компенсация кровопотери развивается уже в первые секунды после кровотечения и заключается в стимуляции работы сердца и увеличении сердечного выброса, в основном за счет повышения частоты его сокращений (в связи с активизацией в условиях гипоксии и снижения сердечного выброса симпатоадреналовой системы). Одновременно в различных частях организма изменяется тонус артериол. Сосуды таких жизненно важных органов, как сердце, мозг, расширяются, и кровоток в них увеличивается. Одной из главных причин снижения тонуса артериол указанных органов является быстрое и значительное накопление в них таких вазоактивных метаболитов, как аденозин, простациклин, кинины. Одновременно снижение уровня АТФ, активизация гликолиза, нарушение окисления метаболитов существенно меняют физико-химический состав в этих органах, в частности в связи с накоплением ионов водорода, выходом из клеток катионов калия, накоплением недоокисленных продуктов обмена веществ. Указанные изменения также способствуют снижению тонуса артериол и увеличению кровоснабжения сердца и мозга.

Параллельно с этим повышается тонус артериол подкожной клетчатки, кожи, органов брюшной полости (в частности, в связи с гиперкатехоламинемией), а кровоток в них снижается. Описанное выше перераспределение органотканевого кровотока получило название «феномена централизации кровотока». Повышение тонуса сосудов в указанных органах и тканях обусловливает также выброс депонированной (не участвовавшей ранее в циркуляции) крови в сосудистое русло и увеличение объема циркулирующей крови. На этом этапе после кровопотери сохраняется нормоцитемическая гиповолемия.

В первые же часы после кровопотери активируются механизмы, обеспечивающие ток жидкости из тканей в сосудистое русло. Инициальным фактором «запуска» этих механизмов является снижение объема циркулирующей крови, что активизирует синтез и инкрецию в задних ядрах гипоталамуса фактора, стимулирующего продукцию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Повышение уровня альдостерона в крови обусловливает активизацию процесса реабсорбции ионов натрия в дистальных отделах канальцев почки и повышение в связи с этим осмотического давления плазмы крови (указанная последовательность «событий» составляет существо волюм-рефлекса). Гиперосмия крови «включает» осморефлекс: возбуждение осморецепторов сосудистого русла активизирует нейросекрецию антидиуретического гормона (АДГ) в гипоталамусе, транспорт его в заднюю долю гипофиза и далее — выход в кровь. АДГ повышает проницаемость стенок почечных канальцев для жидкости. Последняя поступает в кровеносные капилляры по градиенту осмотического давления (в связи с гипернатриемией). В этом заключается существо *«гидремической компенсации»* сниженного в результате кровопотери объема циркулирующей крови. Последнему способствует также ток жидкости из клеток в межклеточное пространство (по градиенту осмотического давления), в лимфатические капилляры и далее — в кровь. На данном этапе постгеморрагического состояния наблюдается олигоцитемическая нормоволемия или гиповолемия. Поступающая в сосудистое русло тканевая жидкость имеет по сравнению с плазмой крови более низкое содержание белков. Это сопровождается активизацией протеосинтеза в печени, нормализацией уровня белка в плазме крови и устранением гипопротеинемии (*белковая компенсация* последствий кровопотери). Активизация протеосинтеза наблюдается уже через несколько часов после кровотечения и регистрируется в течение последующих 1,5—3 нед и более в зависимости от объема кровопотери и состояния реактивности организма.

Развитие в связи с кровопотерей гипоксии, которая носит смешанный характер и по своему существу является гемической, циркуляторной и в определенной мере респираторной (последняя развивается в связи со снижением объема легочной перфузии), а также физико-

химических изменений в организме стимулирует синтез веществ, активизирующих пролиферацию клеток костного мозга и лимфоидных образований.

Ведущее значение среди этих веществ имеет эритропоэтин — кислый, термостабильный, сильно гликозилированный белок с молекулярной массой около 34 килодальтон, продуцируемый в различных клетках нефрона, а также в печени и селезенке. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию, морфологическую и функциональную дифференцировку клеток эритроидного ряда. Для проявления действия эритропоэтина достаточно его контакта с поверхностью клетки-мишени. Под влиянием эритропоэтина эритропоэтинчувствительные клетки дифференцируются в эритробласты и далее — до зрелых эритроцитов, которые выходят в сосудистое русло и компенсируют утраченные при кровопотере клетки. В условиях кровопотери стимулируются также пролиферация, созревание и выход из кроветворной ткани в кровь и других клеток лимфоцитарного, миелоцитарного и тромбоцитарного пути гемопоэза (*костномозговая компенсация кровопотери*).

Одновременно с указанными выше компенсаторными реакциями активизируются и механизмы адаптации к гипоксии, которые условно подразделяют на экстренные и долговременные (подробнее см. раздел «Гипоксия»).

Виды кровопотери. В зависимости от поврежденного сосуда или отдела сердца, из которого происходит кровотечение, объема потерянной крови, времени кровотечения после травмы сердца или сосудистой стенки, места кровоизлияния кровопотери дифференцируются следующим образом.

Виды кровопотери

I. По **виду поврежденного сосуда** или камеры сердца:
   1) артериальная,
   2) венозная,
   3) капиллярная,
   4) смешанная.

II. По **объему потерянной крови:**
   1) легкая (до 20—25 % от объема циркулирующей крови),
   2) средняя (25—35 %),
   3) тяжелая (более 35—40 %).

III. По времени начала кровотечения после травмы сердца или сосуда:
1) первичная — кровотечение начинается сразу после травмы;
2) вторичная — кровотечение отставлено во времени после травмы (в связи с отрывом, лизисом или разрушением тромба).

IV. По месту излияния крови:
1) наружная — кровоизлияние во внешнюю среду;
2) внутренняя (полостная) — кровоизлияния в полости тела или органов.

Принципы и методы лечения кровопотери. Все терапевтические мероприятия при кровопотере имеют целью прекращение кровотечения и устранение последствий кровопотери (табл. 6). Условно эти мероприятия можно разделить на три группы:

1) направленные на остановку кровотечения и устранение причин кровопотери. Эти мероприятия включают в себя методы временной и окончательной остановки кровотечения (от пальцевого сдавления сосуда и наложения жгута до сосудистого шва и протезирования сосудов), снижение проницаемости сосудистой стенки (в частности, с помощью препаратов кальция, а также путем лечения болезней и патологических состояний, обусловивших повышение проницаемости стенок сосудов: лейкозов, гематосарком, инфекционных болезней, цинги и др.), повышение свертываемости крови путем переливания крови или ее компонентов — форменных элементов, плазмы, сыворотки, факторов свертывающей системы;

2) имеющие целью возмещение объема потерянной крови, стимуляцию гемопоэза, устранение гипоксии, расстройств кислотно-основного состояния, белкового и ионного обмена;

3) устраняющие расстройства жизнедеятельности организма, являющиеся следствием кровопотери.

Таблица 6. **Принципы, цели и методы лечения при кровопотере**

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
А. Этиотропная терапия		
Устранение причин кровопотери	Прекратить кровопотерю или уменьшить ее степень	1. Восстановление целостности стенки сосуда или сердца 2. Повышение свертываемости крови

Продолжение табл. 6

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
Б. Патогенетическая терапия		
I. Восстановление объема циркулирующей крови	Устранить (уменьшить степень) расстройства центрального и органотканевого кровообращения	Переливание крови, плазмы, плазмозаменителей (например, полиглюкина, гемодеза и др.)
II. Нормализация транскапиллярного обмена	Устранить (уменьшить степень) расстройства микроциркуляции	Вливание плазмозаменителей (например, реополиглюкина, желатиноля, физиологического раствора натрия хлорида и др.)
III. Коррекция водного, белкового, ионного баланса	Устранить (уменьшить степень) сдвиги водного, белкового, ионного баланса	1. См. Б (I, II) 2. Введение растворов, содержащих белки и ионы в количестве и соотношении, устраняющих их дисбаланс в организме
IV. Коррекция кислотно-основного состояния (КОС)	Устранить сдвиги показателей КОС	1. См. Б (I, II) 2. Ведение «буферных» растворов 3. Нормализация (активация) функции органов, компенсирующих сдвиги КОС
В. Симптоматическая терапия		
Устранение (уменьшение степени) последствий кровопотери и гипоксии	Нормализовать функции органов и тканей, нарушенных в результате кровопотери и гипоксии	Коррекция функции сердечно-сосудистой, дыхательной системы, почек, печени и др.

21. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Профессор П.Ф. Литвицкий

Эритроциты составляют большую часть форменных элементов крови. Их количество колеблется у женщин в диапазоне $3{,}9–4{,}7 \cdot 10^{12}$/л, у мужчин — $4{,}0–5{,}0 \cdot 10^{12}$/л.

Эритропоэз — процесс структурной, метаболической и функциональной дифференцировки от полипотентной стволовой клетки до зрелого эритроцита — протекает у эмбриона, плода и взрослого человека в разных органах. У эмбриона этот процесс начинается на 19—22-й день в кровяных островках желточного мешка и в мезодермальной ткани (первый — мезодермальный период кроветворения). После 5-й недели внутриутробного развития плода кроветворение идет преимущественно в печени и селезенке (второй — гепатолиенальный период). На 4—

5-м месяце начинается третий — миелоидный (костномозговой) период гемопоэза, который сохраняется и во взрослом состоянии. При этом регуляция процессов деления и созревания стволовых клеток и клеток-предшественников гемопоэза осуществляется местными факторами микроокружения в процессе взаимодействия кроветворных и стромальных клеток гемопоэтической ткани. Дальнейшая дифференцировка клеток эритроидного ряда (начиная с эритропоэтинчувствительной клетки) осуществляется под влиянием эритропоэтина. Процесс дифференцировки эритробласта в ретикулоцит занимает около 3 сут. Продолжительность жизни эритроцитов составляет 100 — 130 дней. После этого они разрушаются (в основном в селезенке, печени и костном мозге) при участии клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров.

Многочисленные разновидности типовых форм патологии и реактивных изменений в системе эритроцитов можно объединить в три группы:

I. Эритроцитозы.
II. Эритропении.
III. Анемии.

21.1. ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритроцитозы (от греч. erithros — красный, греч. cytos — клетка + оз — патологический процесс, заболевание) — состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объема крови выше нормы (более $4{,}7 \cdot 10^{12}$/л у женщин и $5{,}0 \cdot 10^{12}$/л у мужчин). Различают несколько видов эритроцитозов.

Виды эритроцитозов

А. Первичные (самостоятельные формы болезни):
1) эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза),
2) «семейные» (наследуемые) эритроцитозы.

Б. Вторичные (симптомы других болезней, патологических состояний или процессов):
1) абсолютные (вследствие усиления эритропоэза и(или) элиминации эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга),
2) относительные:
а) гемоконцентрационные (гиповолемические),
б) перераспределительные.

21.1.1 Первичные эритроцитозы

Первичные эритроцитозы являются самостоятельными *нозологическими единицами — болезнями.*

Наиболее часто встречается болезнью Вакеза (синонимы: эритремия, «истинная» полицитемия).

Показатель заболеваемости болезнью Вакеза колеблется от 0,6 до 1,6 на 100 000 населения. Описаны случаи болезни у родственников, что свидетельствует о возможности наследственной предрасположенности к ней.

Этиология и патогенез эритремий. Эритремии относятся к числу лейкозов.

Причинами эритремий, так же как и других опухолей, могут быть канцерогенные агенты различного характера: физического (нейтронный поток, рентгеновское излучение, частицы, образующиеся при распаде радиоактивных веществ); химического (полициклические углеводороды, ароматические амины, аминоазосоединения и др.); биологического (онкогенные вирусы).

Важным условием реализации действия бластомогенных агентов является снижение активности антиканцерогенных и(или) антимутационных механизмов противоопухолевой защиты организма, инактивирующих и(или) элиминирующих эти агенты или последствия их действия — мутировавшие гены или активированные «онкогены» (подробнее см. раздел «Опухоли»).

В основе механизма развития эритроцитоза при болезни Вакеза лежат увеличение количества и неограниченная пролиферация клеток — предшественниц миелопоэза. В связи с этим наряду с увеличением количества эритроцитов нередко отмечаются также гранулоцитоз, моноцитоз и тромбоцитоз (полицитемия). Усиление миелопролиферативного процесса отмечается нередко не только в костном мозге, но также в селезенке и других органах, содержащих клетки гемопоэтической системы.

О моноклоновом характере миелопролиферации при болезни Вакеза свидетельствуют факты обнаружения в эритроцитах, гранулоцитах и тромбоцитах одного и того же дефекта хромосом (структурная аберрация, анеуплоидия и др.) или ферментов одного типа. В лимфоцитах эти дефекты отсутствуют.

Проявления. Эритремия сопровождается существенными изменениями в костном мозге, перифери-

ческой крови, нарушениями функций сердечно-сосудистой и других систем.

В *костном мозге* наблюдаются признаки неопластической пролиферации миелоидных клеток в проксимальных и нередко в дистальных отделах трубчатых костей. Этот процесс выявляется также в плоских костях, печени, селезенке.

При этом отмечаются признаки ускорения обмена железа: введение в организм препаратов, содержащих ^{59}Fe и ^{52}Fe, сопровождается ускорением процессов утилизации железа тканью костного мозга и последующего выведения его. Увеличение захвата не сопровождается параллельным нарастанием радиоактивности эритроцитов, циркулирующих в периферической крови. Последнее свидетельствует о низкой резистентности эритроидных клеток и их гемолизе еще на «ядерных» стадиях дифференцировки.

В отличие от вторичных эритроцитозов для болезни Вакеза характерно снижение уровня эритропоэтина в плазме крови. На поздних стадиях эритремии нередко развивается так называемый постэритремический миелофиброз, ведущий к уменьшению «плацдарма» эритропоэза, сочетающегося с анемией и нередко с тромбоцитопенией.

В *периферической крови* выявляются увеличение количества эритроцитов, ретикулоцитов и, как правило, тромбоцитоз, нейтрофилез (с ядерным сдвигом влево до метамиелоцитов), базофилия и моноцитоз, сочетающиеся с гиперволемией. Абсолютное содержание гемоглобина в крови повышено (до 180—200 г/л), а цветовой показатель ниже нормы. Последнее является результатом отставания синтеза гемоглобина от процесса клеточной дифференцировки эритроцитов. На финальных этапах болезни развиваются эритропения, тромбоцитопения и даже панцитопения (снижение количества всех или многих клеток миелоидного ряда в связи с миелофиброзом).

Расстройства функции сердечно-сосудистой системы проявляются развитием артериальной гипертензии, нарушением органотканевой и микрогемоциркуляции, переполнением органов и тканей кровью (плетора). Артериальная гипертензия, наблюдаемая почти у половины больных, является результатом, как правило, сочетанного повышения периферического сосудистого сопротивле-

ния и сердечного выброса. Существенным патогенетическим фактором гипертензии является активизация системы ренин — ангиотензин — альдостерон — антидиуретический гормон, вызываемая нарушением кровообращения в почках, тромбозом и(или) склерозом почечных артерий.

Расстройства органотканевого кровотока (ишемия, венозная гиперемия, стаз), а также интраваскулярные нарушения микроциркуляции (замедление тока крови в сосудах микроциркуляторного русла, стаз, турбулентность кровотока) являются результатом микротромбообразования в артериях, венах, микрососудах. Именно этим объясняется высокая частота нарушений кровообращения в сосудах мозга, сердца, почек и других органов. Тромбообразование при болезни Вакеза обусловлено полицитемией, увеличением вязкости крови и в связи с этим — снижением скорости ее тока по сосудам. Кроме того, тромбозу способствуют тромбоцитоз и часто наблюдаемые тромбоцитопатии, что сопровождается агрегацией, агглютинацией форменных элементов крови и высвобождением из них факторов гемокоагуляции. Наряду с тромбозом у пациентов с эритремией нередко наблюдается склонность к кровотечениям. Это связывают с нарушением функции измененных в результате опухолевого процесса эритроцитов и тромбоцитов, а также расходованием («потреблением») факторов гемокоагуляции в условиях диффузного тромбообразования.

Кроме болезни Вакеза, к числу первичных эритроцитозов относят ряд семейных наследуемых немиелопролиферативных (т.е. не обусловленных опухолевой трансформацией клеток миелоидного, в том числе эритроидного ряда) заболеваний с малоизученными на сегодняшний день этиологией и патогенезом. Все эти заболевания характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объема крови, гиперволемией и другими признаками, описанными выше для полицитемий. Отличием их от болезни Вакеза является неопухолевый характер активации пролиферации эритроидных клеток костного мозга.

21.1.2. Вторичные эритроцитозы

Эти разновидности эритроцитозов являются симптомами других состояний, патологических процессов или болезней. Устранение этих состояний или излечение

болезней обусловливает исчезновение также и эритроцитозов без какой-либо специальной терапии.

В зависимости от механизма развития указанных эритроцитозов, связанного с усилением эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло или перераспределением имеющихся эритроцитов (без усиления пролиферации клеток эритрона) в различных регионах сосудистого русла, выделяют соответственно абсолютные и относительные эритроцитозы.

Вторичные абсолютные эритроцитозы. Непосредственной причиной вторичных абсолютных эритроцитозов является повышение образования эритропоэтина. Наиболее часто это обусловливают следующие состояния.

1. Общая, как правило, хроническая гипоксия любого генеза. Показано, что гипоксия является важнейшим фактором, стимулирующим продукцию эритропоэтина. В связи с этим эритроцитоз является обязательным симптомом как экзогенных гипоксических состояний (нормобарических и гипобарических), так и эндогенных (респираторной гипоксии — при снижении объема альвеолярной вентиляции; циркуляторной — вследствие недостаточности кровоснабжения органов и тканей; гемической — в результате снижения кислородной емкости крови; тканевой — в связи со снижением эффективности биологического окисления). Эритроцитоз при гипоксии носит адаптивный, компенсаторный характер.

2. Локальная ишемия почки или обеих почек, реже печени, селезенки (при кистах в них, отеке, стенозе артерий, воспалении).

3. Опухолевый рост, сопровождающийся продукцией эритропоэтина (новообразования почки, печени, селезенки).

Проявлениями вторичных абсолютных эритроцитозов являются признаки диффузной активизации процесса пролиферации клеток эритрона в *костном мозге*, что сочетается с увеличением концентрации эритропоэтина в плазме крови. В *периферической крови* отмечается увеличение числа эритроцитов и их предшественников — ретикулоцитов — выше нормы (последних более 2—10 %). В отличие от эритремии эритроцитозы, как правило, не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом. Наблюдаются умеренная полицитемическая гиперволемия, повышение вязкости крови и гематокри-

та. В связи с этим нередко повышаются артериальное давление и нагрузка на сердце, что может обусловить при длительном эритроцитозе гипертрофию миокарда с последующим нарушением ритма и сократительной функции сердца. В сосудах микроциркуляторного русла встречаются агрегаты эритроцитов и микротромбы.

Вторичные относительные эритроцитозы. Характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объема крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови. Наиболее частыми причинами развития относительных эритроцитозов являются: 1) снижение объема плазмы крови (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни, лимфоррагия), что обусловливает развитие полицитемической гиповолемии; 2) выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих кровь (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии) с развитием полицитемической гиперволемии.

Проявления вторичных относительных эритроцитозов обусловлены главным образом гемоконцентрацией с развитием нормо- или гиповолемической полицитемий и увеличением гематокрита. В связи с этим могут наблюдаться преходящее повышение вязкости крови и умеренные гипертензивные реакции.

21.2. ЭРИТРОПЕНИИ

Эритропении (от греч. erithros + греч. penia — бедность, недостаток) — состояния, характеризующиеся снижением количества эритроцитов в единице объема крови ниже нормы (менее $3{,}9 \cdot 10^{12}$/л у женщин и $4{,}0 \cdot 10^{12}$/л у мужчин). В «чистом» виде эритропении без снижения содержания гемоглобина, как правило, не встречаются. Одновременно обычно отмечается снижение уровня и гемоглобина. Такие состояния называют **анемией**.

21.3. АНЕМИИ

Анемии (от an — отрицание + греч. haima — кровь; синоним — «малокровие») — состояния, характеризующиеся снижением общего количества гемоглобина в ор-

ганизме и, как правило, его концентрации в единице объема крови. В большинстве случаев анемии сопровождаются и эритропенией. Исключением являются некоторые железодефицитные состояния и талассемии, когда количество эритроцитов может быть нормальным или даже увеличенным.

От анемий следует отличать г и д р е м и и — состояния, обусловленные увеличением жидкой части крови (гемодилюция) при нормальном общем содержании в организме гемоглобина и эритроцитов. Концентрация гемоглобина в единице объема крови при этом снижена, что дает формальную картину анемии. Однако в данном случае говорят о «ложной» анемии, поскольку общее количество гемоглобина в крови не уменьшается. «Ложная» анемия наблюдается, в частности, после инфузии большого количества жидкости, плазмы или сыворотки крови. С другой стороны, при обезвоживании организма пациентов с анемией (рвота, понос, интенсивное и/или длительное потение без восполнения утраченного объема жидкости) может отмечаться «сгущение» крови (г е м о к о н ц е н т р а ц и я), при котором в единице ее объема количество гемоглобина может быть нормальным или даже повышенным, несмотря на снижение его общего содержания в организме. Учитывая эти факты, необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику, которая даст возможность предпринимать целенаправленную этио- и(или) патогенетическую терапию указанных состояний.

Анемии часто являются симптомом какого-то другого заболевания, патологического процесса или состояния. В связи с этим строгая нозологическая или патогенетическая классификация (с учетом основного заболевания) анемий отсутствует. Вместе с тем имеются общие признаки, позволяющие дифференцировать анемии по ряду качественных и количественных критериев (табл. 7).

С практической точки зрения, основным и обязательным признаком анемии является снижение содержания гемоглобина в единице объема крови. Отсюда следует, что сущность анемии и ее значение для организма определяются прежде всего уменьшением кислородной емкости крови, приводящей к гипоксии гемического типа. Именно с гипоксией связаны основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных анемией.

Таблица 7. **Виды анемий**

Критерии	Виды анемий	Диапазон показателей
I. Причины	1. Первичные (наследственные, врожденные) 2. Вторичные (приобретенные)	—
II. Патогенез	1. Постгеморрагические 2. Гемолитические 3. Дизэритропоэтические	—
III. Тип кроветворения	1. Нормобластические (нормоцитарные) 2. Мегалобластические (мегалоцитарные)	—
IV. Регенераторная способность эритроцитарного ростка гемопоэза (по числу ретикулоцитов)	1. Регенераторные 2. Гиперрегенераторные 3. Гипорегенераторные 4. Арегенераторные 5. Апластические	0,2—1,0 % > 1,0 % < 0,2 % 0 % 0 %
V. Цветовой показатель	1. Нормохромные 2. Гиперхромные 3. Гипохромные	0,85—1,05 > 1,05 < 0,85
VI. Размер эритроцитов	1. Нормоцитарные 2. Микроцитарные 3. Макроцитарные 4. Мегалоцитарные	≈ 7,2—8,3 мкм < 7,2 мкм > 8,3—12 мкм > 12—15 мкм
VII. Острота развития	1. Острые 2. Хронические	Развиваются в течение нескольких суток Наблюдаются в течение нескольких недель — лет

21.3.1. Постгеморрагические анемии

Постгеморрагические анемии (ПГА) развиваются в результате потери значительного количества крови.

Причины. Причиной ПГА является кровотечение во внешнюю среду или в полости тела (подробнее см. раздел «Кровопотеря»).

Патогенез. Ведущим патогенетическим звеном ПГА является уменьшение общего объема крови, особенно ее циркулирующей фракции, что ведет к гипоксии, сдвигам показателей кислотно-основного состояния, дисбалансу ионов в клетках и вне их (см. схему 23).

В зависимости от скорости кровопотери выделяют острую и хроническую ПГА.

Острые ПГА. Развиваются в связи с массивным кровотечением из поврежденных крупных сосудов или полостей сердца.

Проявления. В *периферической крови* выявляется стадийный характер изменений гематологических показателей.

В первые часы и сутки в организме отмечается эквивалентное уменьшение общего содержания форменных элементов и плазмы крови (нормоцитемическая гиповолемия). В связи с этим гематокрит, число эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови остаются в рамках нормальных диапазонов. Снижен лишь показатель объема циркулирующих эритроцитов.

Через 2—3 дня после кровопотери отмечается уменьшение уровня гемоглобина, числа эритроцитов в единице объема крови, а также гематокрита (олигоцитемическая гипо- или нормоволемия). Эти изменения являются результатом уменьшения количества жидкости, выводимой почками, снижения транспорта в сосуды межтканевой жидкости и лимфы (гидремическая компенсация кровопотери). Цветовой показатель остается нормальным в связи с тем, что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся в сосудистом русле до кровопотери. Общее содержание тромбоцитов и их число в единице объема крови обычно снижены в результате соответственно их потребления в процессе тромбообразования и гемодилюции (разбавление крови тканевой жидкостью). Общее количество лейкоцитов и содержание в единице объема крови также уменьшены как в связи с потерей в результате кровотечения, так и в связи с гемодилюцией.

Примерно через 4—5 дней после кровотечения в крови обнаруживается большое число молодых клеток эритроцитарного роста гемопоэза: полихроматофильных и оксифильных эритроцитов. Число ретикулоцитов также значительно увеличивается (регенераторная и гиперрегенераторная анемия). Цветовой показатель ниже 0,85 (гипохромия эритроцитов) в связи с тем, что скорость синтеза гемоглобина отстает от темпа пролиферации клеток эритрона.

В *костном мозге* в это время выявляются признаки интенсификации эритропоэза: увеличивается количество эритробластов, различных форм нормобластов, а также ретикулоцитов (костномозговая компенсация кровопотери).

Хронические ПГА являются следствием длительных, часто повторяющихся кровотечений в результате разрыва стенок сосудов (при инфильтрации в них опухолевых клеток, экстрамедуллярном кроветворении, венозном застое крови, язвенных процессах в стенке желудка, кишечника, коже и подкожной клетчатке), эндокринопатий (дисгормональная аменорея), расстройств гемостаза (нарушение его сосудистого, тромбоцитарного, коагуляционного механизмов при геморрагических диатезах).

Хронические ПГА связаны с нарастающим дефицитом железа в организме. Они являются частным вариантом железодефицитных анемий. В связи с этим механизм и проявления этих разновидностей ПГА рассматриваются в разделе дизэритропоэтических анемий. Принципы и методы терапии ПГА те же, что и при кровопотере — причине ПГА (см. табл. 6).

21.3.2. Гемолитические анемии

Гемолитические анемии (ГА) являются результатом преобладания интенсивности процесса гемолиза эритроцитов над их продукцией. Продолжительность жизни эритроцитов в связи с этим сокращается и не превышает 90—100 дней.

По происхождению ГА разделяют на вторичные (приобретенные) и первичные (наследственные или врожденные).

Виды гемолитических анемий

I. **Приобретенные** (вторичные)
II. **Наследственные** или врожденные (первичные):
1) обусловленные мембранопатиями:
а) белковозависимые:
— микросфероцитоз,
— эллиптоцитоз (овалоцитоз),
— стоматоцитоз,
— пиропойкилоцитоз,
— болезнь «Rh-ноль»;

б) липидозависимые:
— акантоцитоз;
2) обусловленные ферментопатиями:
а) гликолиза,
б) пентозо-фосфатного шунта,
в) системы глутатиона;
3) обусловленные гемоглобинопатиями:
а) при талассемии,
б) при анемиях с нарушением первичной структуры цепей глобина (серповидно-клеточная и др.).

21.3.2.1. Приобретенные гемолитические анемии

Причины. Причинами приобретенных ГА являются различные агенты физического, химического и биологического характера.

Среди факторов *физического* характера большое значение имеет механическое повреждение эритроцитов: у пациентов с искусственными клапанами сердца, множественными протезами сосудов или подвергшихся операции и при применении аппарата искусственного кровообращения; при длительных пешеходных переходах или беге по жесткому грунту («маршевая» гемоглобинурия в связи с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, обусловленным травмированием их в капиллярах стоп); при длительном спазме мелких артериол или тромбообразовании в них (эритроциты при этом травмируются, плазматическая мембрана их фрагментируется в связи со сдавлением клеток или «разрезанием» их нитями фибрина). Кроме того, гемолиз может наблюдаться при воздействии высокой температуры (при ожогах) или при значительном снижении осмотического давления крови (например, при ошибочном введении большого объема гипоосмотической жидкости, в частности дистиллированной воды).

К числу *химических* факторов гемолиза эритроцитов относятся так называемые «гемолитические яды» — соединения свинца, меди, мышьяка, фосфора, фенилгидразин, нитробензол, некоторые лекарственные препараты, содержащие нитриты, сульфаниламиды, фенацетин.

Большинство гемолитических агентов имеет *биологическое* (растительное, микробное или животное) проис-

хождение: грибной, змеиный, пчелиный яды; эндо- и экзотоксины бактерий (гемолитического стрептококка, стафилококков, анаэробных микробов); продукты метаболизма паразитов (малярийного плазмодия, лейшманий); противоэритроцитарные антитела (аутоантитела; антитела, образующиеся при переливании несовместимой крови; антитела при резус-конфликте матери и плода). Причиной гемолиза эритроцитов может быть также дефицит «мембраностабилизирующих» факторов, в частности, витамина Е.

Среди всех причин приобретенных ГА наибольший удельный вес имеют анемии, обусловленные воздействием на эритроциты аутоантител. Аутоиммунной агрессии могут подвергаться как зрелые эритроциты периферической крови, так и клетки эритроцитарного ростка в костном мозге. В основе образования аутоантител против собственных неизмененных эритроцитов может лежать снятие иммунной толерантности. Одной из главных причин этого является нарушение соотношения пулов лимфоцитов. В частности, недостаток числа или функциональная недостаточность Т- или В-супрессоров может снять «вето» на продукцию аутоантител или Т-лимфоцитов-киллеров, действующих против собственных эритроцитов.

П а т о г е н е з. При действии множества гемолитических факторов различного происхождения механизм лизиса эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны. Масштаб ее повреждений может колебаться в широком диапазоне — от микроразрывов до декомпозиции сложных макромолекул и образования пор. В последних двух случаях нарушается полупроницаемость биомембран и клетка теряет катионы калия, фосфорные соединения, микро- и макромолекулярные органические вещества, в том числе ферменты. В клетку поступают ионы натрия, кальция. Кроме того, в гиалоплазму ее выходят различные ионы, ранее находившиеся в органеллах: митохондриях, саркоплазматической сети. Увеличивается внутриклеточная концентрация мелкодисперсных органических соединений, накапливающихся в результате нарушения метаболизма углеводов, белков, липидов. Это сопровождается увеличением осмотического давления внутри эритроцита. В клетку устремляется жидкость, чему способствует

также повреждение ее плазмолеммы. Эритроциты гипергидратируются, набухают, теряют дискоидную форму, становятся круглыми (сфероциты) и при значительной гидратации разрушаются в просвете сосудов. У менее гидратированных клеток снижаются эластичность клеточной оболочки и способность ее к деформации. Эти эритроциты повреждаются или разрушаются при прохождении через капилляры тканей, синусы селезенки и печени, подвергаются разрушающему воздействию со стороны макрофагов. Большая часть гемоглобина трансформируется в билирубин, который циркулирует в крови, проникает в ткани, а также выводится с экскрементами и мочой, что манифестирует развитие гемолитической желтухи со свойственными ей расстройствами функций физиологических систем организма.

21-3.2.2. Наследственные гемолитические анемии

Гемолиз эритроцитов при наследственных ГА обусловлен генетически запрограммированным парциальным или сочетанным дефектом 1) структуры мембран эритроцитов (мембранопатией), 2) их ферментов (ферментопатией), 3) молекулы гемоглобина (гемоглобинопатией).

1. **Наследственные ГА, развивающиеся вследствие мембранопатий.** Они характеризуются нарушением белково-липидной структуры мембран эритроцитов.

Причины. Причиной большинства наследственных ГА, обусловленных мембранопатиями, является генетический дефект, передающийся от родителей потомкам по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному механизму.

Патогенез. Для наследственных ГА, развивающихся вследствие дефекта липопротеидной структуры мембран, характерно преобладание в них либо аномальных белков (белковозависимые мембранопатии), либо аномальных липидов (липидозависимые мембранопатии). К первым относятся наследственный микросфероцитоз, эллиптоцитоз (овалоцитоз), стоматоцитоз, пропойкилоцитоз, болезнь «Rh-ноль»; ко вторым — наследственный акантоцитоз; ГА, обусловленные дефицитом лецитин-холестерин-ацилтрансферазы или вызван-

ные нарушением жирно-кислотного состава липидов мембран эритроцитов. У человека наибольшее распространение имеет первая группа «мембранозависимых» наследственных ГА.

Наследственные белковозависимые мембранопатии. Микросфероцитоз (болезнь Минковского—Шаффара) наследуется аутосомно-доминантно. Мембранопатия обусловлена значительным снижением содержания белка спектрина, нарушением связывания последнего с другими белками мембран. Кроме того, структура самого спектрина у пациентов с микросфероцитозом изменена. Все это обусловливает повышение проницаемости плазмолеммы эритроцитов для ионов натрия, кальция и накопление избытка их, а также жидкости в гиалоплазме. Гипергидратированные эритроциты приобретают сферическую форму. Указанные изменения снижают пластичность мембран эритроцитов, их способность к деформации в микрососудах. Проходя через селезеночные синусы и межсинусовые пространства, сферические эритроциты со сниженной эластичностью плазмолеммы не могут в достаточной мере менять свою форму (деформироваться). Они теряют часть своей поверхности и превращаются в сфероциты малого размера (микросфероциты). Кроме того, продолжительность жизни микросфероцитов значительно снижена. Она равна 8—15 дням, т.е. примерно в 10 раз короче, чем у нормальных эритроцитов.

Эллиптоцитоз (овалоцитоз) также наследуется аутосомно-доминантно. У пациентов обнаруживают эритроциты овальной формы, число которых может достигнуть 25—75 % от общего количества эритроцитов. В овалоцитах отсутствует несколько фракций мембранных белков, в том числе и спектрин. Это сопровождается снижением резистентности эритроцитов (особенно осмотической) и повышением их аутогемолиза.

Наследственный стоматоцитоз передается по аутосомно-доминантному механизму. Эритроциты имеют своеобразный вид: неокрашенная полоска в центре эритроцита окружена прокрашенными боковыми участками, что напоминает рот (от греч. stoma — рот). Развитие стоматоцитоза также связывают с конформационными изменениями белков и как следствие липопротеидных комплексов мембран эритроцитов.

Наследственные липидозависимые мембранопатии. Передаются обычно по аутосомно-рецессивному механизму. Это сочетается с изменением формы эритроцитов. В частности, они могут иметь зубчатый контур, похожий на листья аканта (наследственный акантоцитоз) или мишеневидную форму — более темный центр и периферию эритроцита со светлым кольцом между ними. Повышенный гемолиз эритроцитов и развитие ГА являются следствием понижения резистентности их к различным воздействиям (изменению осмотического давления, температуры) и низкой деформируемости. Это является результатом снижения содержания в мембранах эритроцитов высших жирных кислот, особенно ненасыщенных, изменения структуры фосфолипидов, значительного накопления на поверхности мембран клеток холестерина, нарушения обновления фосфолипидов мембран.

2. **Наследственные ГА, обусловленные ферментопатиями.** Причиной ферментозависимых наследственных ГА является генетический дефект, приводящий к дефициту и(или) снижению активности ферментов эритроцитов, участвующих в процессе их энергетического обеспечения. Наследуются дефекты по рецессивному типу аутосомно или сцепленно с половой хромосомой.

Патогенез. На сегодняшний день выявлено более 20 ферментозависимых реакций различных этапов метаболизма в эритроцитах, сопровождающихся их преждевременным гемолизом. Большинство этих реакций связано с гликолизом, пентозофосфатным циклом, системами метаболизма глутатиона и аденинуклеотидов. Наиболее часто дефекты обнаруживаются в первых трех метаболических системах.

У человека нередко наблюдаются *наследственные дефекты активности ферментов гликолиза:* пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы, 2,3-дифосфоглицеромутазы, 3-фосфоглицераткиназы. В эритроцитах единственным практически значимым путем ресинтеза АТФ является гликолиз. Основная доля энергии АТФ расходуется в них на транспорт ионов и пластические процессы. Недостаток энергии АТФ обусловливает нарушение трансмембранного переноса ионов. В связи с этим развивается их дисбаланс, выражающийся

в нарушении соотношения различных ионов в клетках, а также их содержания внутри и вне эритроцитов. Это сопровождается их гипергидратацией и набуханием, в связи с чем при ГА данной группы большое число эритроцитов имеет, как правило, увеличенный размер.

Наиболее частая наследственная аномалия ферментов эритроцитов — *снижение активности энзимов пентозофосфатного цикла.* Последний наряду с гликолизом является важным путем метаболизма глюкозы в эритроцитах. В ходе его реализации образуется восстановленная форма НАДФ, использующаяся для восстановления глутатиона. Восстановленный глутатион — необходимый компонент антиоксидантной системы эритроцитов. Водород сульфгидрильной группы глутатиона при участии ферментов — пероксидаз обеспечивает нейтрализацию органических и неорганических перекисей. В ходе этих реакций сам глутатион окисляется. Разрушение перекисей предотвращает вовлечение органических соединений мембран эритроцитов, прежде всего их липидов, в реакции перекисного свободнорадикального окисления, которые сопровождаются нарушением односторонней проницаемости и разрушением липопротеидных комплексов мембран (подробнее см. раздел «Повреждение клетки»).

В *системе глутатиона* описан дефицит трех ферментов: глюконатсинтетазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Эти формы патологии встречаются сравнительно редко. Аномалии ферментов системы глутатиона характеризуются активацией липопероксидных реакций в эритроцитах, повреждением проницаемости и целостности их мембран.

3. **Наследственные ГА, связанные с нарушением синтеза молекулы гемоглобина.** Молекулы гемоглобина взрослого здорового человека гетерогенны. Основная («стандартная») фракция гемоглобина обозначается буквой А (первая буква английского слова adult — взрослый). Эта фракция составляет около 95 % от общего количества гемоглобина. Примерно 3,5—4 % приходится на фракцию A_2 и 1—1,5 % — на гемоглобин F (от слова fetus — плод). Каждая фракция состоит из 574 аминокислот, образующих полипептидную цепь. Молекула гемоглобина состоит из 4 полипептидных цепей, которые обозначаются буквами греческого алфавита: α, β, γ, δ. Ге-

моглобин А образуют две α- и две β-цепи; A_2 — соответственно α и δ; F — α и γ-цепи. α-Цепи образованы 141 аминокислотой, а три другие — 146. Следовательно, все типы гемоглобина обязательно состоят из α-цепи и какой-либо другой, отличной от нее по первичной структуре (расположению аминокислот) и молекулярной массе. В связи с этим свойства различных фракций гемоглобина отличны друг от друга. В частности, гемоглобин F имеет значительно большую устойчивость в щелочной среде и большее сродство к кислороду, чем гемоглобин типа А. Последним в определенной мере объясняется то, что ткани плода больше насыщены кислородом, чем ткани новорожденного и взрослого человека.

ГА могут быть также результатом гемоглобинопатий, наблюдающихся чаще всего при талассемиях (наследственных дизэритропоэтических анемиях, при которых нарушен синтез отдельных целей глобина), а также при анемиях, обусловленных изменением первичной структуры молекулы глобина.

При *талассемиях* одна из цепей глобина синтезируется в большем количестве и «не сбалансирована» другой его цепью (α, β и др.). Она преципитирует и выпадает в осадок в гиалоплазме эритрокариоцитов. Это сопровождается нарушением синтеза необходимого количества глобина и образования молекулы гемоглобина. Такие эритроциты имеют меньшую продолжительность жизни и разрушаются в костном мозге и селезенке (внутриклеточный гемолиз).

В случае *нарушения первичной структуры цепей глобина* в связи с заменой одной аминокислоты (чаще глутамина) на другую нарушаются физико-химические свойства гемоглобина (в частности, растворимость, коллоидное состояние), его конформация, повышается способность к преципитации. Это обусловливает и изменение формы эритроцитов (в частности, при серповидноклеточной анемии они приобретают S-образную форму), снижение их резистентности (например, к гипоксии, изменению осмотического давления плазмы крови), повышенное их разрушение, укорочение продолжительности жизни. Подробнее вопросы этиологии, патогенеза и проявлений этой разновидности анемий анализируются в разделе дизэритропоэтических анемий, связанных с нарушением синтеза глобина.

21.3.2.3. Проявления гемолитических анемий

Костный мозг. При гемолитических анемиях, как правило, сохраняется нормобластический тип кроветворения. Вместе с тем после выраженных гемолитических кризов могут появляться мегалобласты, что объясняется в большой мере интенсивным расходованием фолиевой кислоты и активацией мегалобластического типа кроветворения.

Обычно наблюдаются признаки разной степени активации эритропоэза.

Периферическая кровь. Выраженность анемии при наследственных или приобретенных формах ГА зависит от причин и состояния макроорганизма. При гемолитических кризах содержание гемоглобина может снижаться до 40—50 г/л. В периоды стабильного состояния его уровень может достигать 90—110 г/л.

Количество эритроцитов, как правило, снижено в разной степени. Исключением являются талассемии, при которых может отсутствовать эритропения в связи с повышенной регенерацией эритрона.

Содержание ретикулоцитов обычно увеличено, иногда (например, после гемолитического криза при микросфероцитозе) до 50—60 ‰, обычно не превышает 10—20 ‰.

Уровень гемоглобина в эритроцитах как при приобретенных, так и при наследуемых ГА близок к норме или даже несколько выше ее. Это объясняется, в частности, тем, что железо гемоглобина гемолизированных эритроцитов может повторно использоваться в процессе эритропоэза. Вместе с тем при приобретенных ГА с хроническим течением нередко наблюдается снижение цветового показателя ниже 0,85.

Объем эритроцитов близок к нормальному. Одновременно в крови присутствуют зрелые эритроциты нормального и молодые клетки увеличенного размера (анизоцитоз). Регистрируется их полихроматофилия.

Для ГА, главным образом наследственных, характерно наличие в крови эритроцитов различной формы (пойкилоцитоз). Это является результатом нарушения структуры мембран, а также коллоидного состояния гиалоплазмы.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов зависит от основного заболевания или причины, вызвавшей ГА, но обычно остается в пределах нормального диапазона.

Типичным для всех Га является большая или меньшая степень увеличения содержания в крови непрямого билирубина (как результат повышенного гемолиза, а при хроническом течении ГА — повреждения гепатоцитов и нарушения ферментного процесса глюкуронизации непрямого билирубина и образования прямого).

21.3.2.4. Лечение гемолитических анемий

Принципы, цели и методы лечения ГА приведены в табл. 8.

Таблица 8. **Принципы, цели и методы лечения гемолитических анемий**

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
А. Этиотропная терапия		
Устранение (прекращение действия) причин гемолиза эритроцитов	Уменьшить степень гемолиза эритроцитов	1. Прекращение действия гемолитических факторов физического, химического, биологического характера 2. Введение в организм факторов, дефицит которых вызвал гемолиз эритроцитов (например, рибофлавина, глутатиона, ФАД (флавината))
Б. Патогенетическая терапия		
I. Устранение (уменьшение степени) эритропении	Предотвратить секвестрацию и разрушение эритроцитов в селезенке, увеличить продолжительность жизни эритроцитов	Спленэктомия
II. Предотвращение (уменьшение степени) гемосидероза	Предотвратить (уменьшить степень) повреждения органов и тканей в результате отложения в них избытка железа (гемосидерина)	Применение «железосвязывающих» препаратов, веществ, выводящих железо из организма (например, десферола)
III. Устранение (уменьшение степени) гипоксии	Предотвратить (уменьшить степень) расстройства жизнедеятельности организма, вызванные повреждающим действием гипоксии	1. Переливание крови, эритроцитной массы 2. Применение антигипоксантов 3. Использование антиоксидантов (например, витамина Е, С, дибунола)

Продолжение табл. 8

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
IV. Коррекция кислотно-основного состояния	Устранить сдвиги показателей кислотно-основного состояния	1. См. Б (I, III) 2. Введение «буферных» растворов
В. Симптоматическая терапия		
Устранение (уменьшение степени) последствий гемолиза эритроцитов, гипоксии, гемосидероза	Нормализовать функции органов и тканей, нарушения которых были вызваны гемолизом эритроцитов, гемосидерозом	Коррекция функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени и других органов и тканей

21.3.3. Дизэритропоэтические анемии

В зависимости от происхождения (строгая нозологическая или патогенетическая классификация в данном случае также затруднительна) дизэритропоэтические анемии условно можно разделить на две основные группы.

Виды дизэритропоэтических анемий

А. Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением стволовых клеток:
1. Гипопластические анемии.
2. Апластические анемии.

Б. Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением клеток-предшественников миелопоэза и(или) эритропоэтинчувствительных клеток:
1. Вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот эритрокариоцитов (мегалобластические):
   а) витамин B_{12}- и(или) фолиеводефицитные анемии (пернициозная, болезнь Аддисона—Бирмера);
   б) витамин B_{12}- и(или) фолиевонезависимые анемии.
2. В результате нарушения синтеза гема:
   а) железодефицитные анемии;
   б) порфиринодефицитные (железорефрактерные) анемии;

3. Вследствие нарушения синтеза глобина:
   а) талассемии;
   б) анемии, обусловленные нарушением первичной структуры цепей глобина;
4. В результате нарушения регуляции деления и созревания эритрокариоцитов.

21.3.3.1. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся в результате преимущественного повреждения стволовых клеток

Эти анемии характеризуются гипо- или аплазией костного мозга и подавлением процесса кроветворения, в основном миелопоэза. Они, как правило, не представляют собой определенной нозологической формы, а являются проявлением (синдромом) других патологических процессов, состояний или болезней.

По происхождению гипо- и апластические ДА могут быть либо приобретенными (вторичными), либо наследственными и врожденными (первичными).

Приобретенные гипо- и апластические ДА чаще всего являются результатом действия одного или нескольких причинных факторов:

1) *физического* характера, обычно ионизирующего облучения;

2) *химического* характера, чаще всего лекарственных препаратов (например, левомицетина, бутадиона, соединений золота, мепробамата, аминазина, цитостатиков и др.);

3) *биологического* характера, главным образом вирусов (например, вызывающих гепатит, инфекционный мононуклеоз и др.).

П а т о г е н е з. Высокие дозы ионизирующей радиации обусловливают гипоплазию костного мозга. Выраженность ее зависит от дозы облучения. В основе гипоплазии кроветворной ткани лежат необратимое повреждение и гибель стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения, наблюдающегося при аплазии.

Химические факторы, среди которых ведущая роль принадлежит указанным выше лекарственным препаратам, а также биологические (вирусы) могут реализовать свое действие следующим образом: 1) нарушать синтез

нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках; 2) нарушать клеточное и(или) физико-химическое микроокружение стволовых клеток, обусловливающее расстройство механизма их пролиферации; 3) обусловливать повреждение и гибель стволовых клеток в связи с образованием иммунных лимфоцитов и(или) антител.

Любой из указанных выше механизмов (или их комбинация) обусловливает нарушение пролиферации и(или) гибель стволовых гемопоэтических клеток, включая эритропоэтические, что и ведет к гипо- или апластическим анемиям.

Наследственная апластическая анемия (конституциональная, анемия Фанкони). Впервые описана Фанкони в 1927 г.

П р и ч и н а — наследуемый по рецессивно-аутосомному типу дефект гемопоэтических клеток.

В качестве возможного механизма п а т о г е н е з а допускается нарушение процессов репарации ДНК стволовых клеток, для которых характерна повышенная мутабельность. В пользу последнего свидетельствует также факт высокой частоты лейкозов у пациентов с анемией Фанкони.

Проявления гипо- и апластических ДА. В *костном мозге* отмечается значительное уменьшение числа ядросодержащих клеток миелоидного ряда, в том числе эритрокариоцитов. Одновременно нередко обнаруживается увеличение числа лимфоидных клеток различной степени зрелости (что косвенно подтверждает возможность иммунного генеза гипо- или аплазии кроветворных клеток). В ткани костного мозга выявляется увеличенное количество железа, содержащегося как в эритроидных клетках, так и вне их.

В *периферической крови* нередко регистрируется панцитопения — снижение числа всех видов форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов (особенно гранулоцитов), тромбоцитов. Частым исключением является нормальное число лимфоцитов. Содержание гемоглобина в каждом эритроците близко к норме (нормохромия), однако общая концентрация его в крови резко снижена (в связи с эритропенией), достигая нередко уровня 20—30 г/л. Количество ретикулоцитов обычно снижено (или они отсутствуют). Многие эритроциты превышают нормальный размер (макроцитоз, ани-

зоцитоз) в связи с элиминацией незрелых клеток из костного мозга. Продолжительность жизни эритроцитов, как правило, значительно укорочена. На их поверхности нередко обнаруживаются фиксированные иммуноглобулины. В сыворотке крови наблюдается увеличение содержания железа (насыщение им трансферрина достигает 100 %). Последнее является следствием нарушения включения железа в гемоглобин.

В связи с указанными изменениями клинически выявляются признаки гипоксии, тромбоцитопении и снижения свертываемости крови (что проявляется кровотечениями и кровоизлияниями), лейкопении, ведущей к частой заболеваемости инфекционными болезнями.

21.3.3.2. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся вследствие преимущественного повреждения клеток — предшественников миелопоэза и(или) эритропоэтинчувствительных клеток

Эти анемии также относятся к числу синдромов, сопровождающих другие патологические процессы, состояния и болезни.

21.3.3.2.1. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот

Большая группа наследственных, врожденных и приобретенных анемий развивается в результате нарушения синтеза ДНК и РНК в ядросодержащих клетках эритрона.

При всех этих ДА отмечается переход кроветворения на патологический, мегалобластический, тип, в связи с чем их называют мегалобластическими. В костном мозге и крови наряду с нормальными клетками появляются мегалобласты и мегалоциты.

Нарушение синтеза нуклеиновых кислот, переход на мегалобластическое кроветворение и развитие анемии наблюдаются при наследственном и приобретенном дефиците витамина B_{12} и(или) фолиевой кислоты, а также при некоторых наследственных заболеваниях, характеризующихся снижением активности ферментов, обеспечивающих образование коферментной формы фолиевой

кислоты (тетрагидрофолиевой), синтез тимидина, уридина, оротовой кислоты и включение их в ДНК.

Витамин B_{12}-дефицитные анемии. Впервые эту разновидность ДА описал Аддисон в 1849 г., а затем в 1872 г.— Бирмер, назвавший ее «прогрессирующей пернициозной» (гибельной, злокачественной) анемией.

Причины, вызывающие развитие анемий указанного вида, могут быть разделены на две группы:

1) недостаточное поступление витамина B_{12} в организм с продуктами питания;

2) нарушение усвоения витамина B_{12} в организме.

Анемии, возникающие по этой причине, протекают тяжело, трудно поддаются лечению, именно в связи с этим указанные формы мегалобластических ДА называют пернициозными или анемиями Аддисона — Бирмера.

Витамин B_{12} (цианокобаламин) содержится в животных продуктах — мясе, яйцах, сыре, печени, молоке, почках. В этих тканях он связан с белком. При кулинарной обработке, а также в желудке цианокобаламин освобождается от белка (в последнем случае — под влиянием протеолитических ферментов). В свободном состоянии витамин B_{12} образует комплекс с синтезирующимся в желудке гликопротеином и в таком виде всасывается в кровь. Недостаток витамина B_{12} в указанных продуктах, голодание или отказ от употребления пищи животного происхождения (вегетарианство) нередко обусловливают развитие витамин B_{12}-дефицитной, мегалобластической ДА. Витамин B_{12}, поступающий в организм с пищей, по предложению Кастла (1930) называют «внешним фактором» развития анемии.

Париетальные клетки желудка синтезируют термолабильный щелочеустойчивый фактор (его обозначают как «внутренний фактор» Кастла), представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 50 000 — 60 000. Комплекс витамина и гликопротеина связывается со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки средней и нижней части подвздошной кишки и далее поступает в кровь. Незначительное количество витамина B_{12} (около 1 %) всасывается в желудке без участия внутреннего фактора. Запасы витамина B_{12} в организме достаточно велики (около 2—5 мг). В основном он депонируется в печени. Из организма ежедневно выводится с экскрементами около 2—5 мкг. В связи с этим дефицит

витамина при значительном снижении его поступления и(или) усвоения развивается лишь через 3—6 лет.

Недостаток витамина B_{12} в результате нарушения и(или) снижения его всасывания может быть следствием уменьшения или прекращения синтеза внутреннего фактора Кастла; нарушения всасывания комплекса «витамин B_{12} + гликопротеин» в подвздошной кишке; повышенного расходования витамина; «конкурентного» использования витамина B_{12} в кишечнике паразитами или микроорганизмами.

П а т о г е н е з. Недостаток в организме витамина B_{12} любого происхождения обусловливает нарушение синтеза нуклеиновых кислот в эритрокариоцитах, а также обмена жирных кислот в них и клетках других тканей.

Витамин B_{12} имеет две коферментные формы: метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в обеспечении нормального, эритробластического, кроветворения.

Тетрагидрофолиевая кислота, образующаяся при участии метилкобаламина, необходима для синтеза 5,10-метилтетрагидрофолиевой кислоты (коферментная форма фолиевой кислоты), участвующей в образовании тимидинфосфата. Последний включается в ДНК эритрокариоцитов и других интенсивно делящихся клеток.

Недостаток тимидинфосфата, сочетающийся с нарушением включения в ДНК уридина и оротовой кислоты, обусловливает нарушение синтеза и структуры ДНК, что ведет к расстройству процессов деления и созревания эритроцитов. Они увеличиваются в размерах (мегалобласты и мегалоциты), в связи с чем напоминают эритрокариоциты и мегалоциты у эмбриона. Однако это сходство только внешнее. Эритроциты эмбриона полноценно обеспечивают кислородтранспортную функцию. Эритроциты же, образующиеся в условиях дефицита витамина B_{12}, являются результатом патологического мегалобластического эритропоэза. Они характеризуются малой митотической активностью и низкой резистентностью, короткой продолжительностью жизни. Большая часть их (до 50 %, в норме около 20 %) разрушается в костном мозге. В связи с этим существенно снижается число эритроцитов и в периферической крови.

П р о я в л е н и я. В *костном мозге* обнаруживаются в большем или меньшем количестве мегалобласты

(диаметром более 15 мкм), а также мегалокариоциты. Мегалобласты характеризуются десинхронизацией созревания ядра и цитоплазмы. Быстрое образование гемоглобина (уже в мегалобластах) сочетается с замедленной дифференциацией ядра. Указанные изменения в клетках эритрона сочетаются с нарушением дифференцировки и других клеток миелоидного ряда: мегакариобласты, миелоциты, метамиелоциты, палочко- и сегментоядерные лейкоциты также увеличены в размерах, ядра их имеют более нежную, чем в норме, структуру хроматина.

В *периферической крови* значительно снижено число эритроцитов, иногда до $0,7-0,8 \cdot 10^{12}$/л. Они большого размера — до 10—12 мкм, часто овальной формы, без центрального просветления. Как правило, встречаются мегалобласты. Во многих эритроцитах обнаруживаются остатки ядерного вещества (тельца Жолли) и нуклеолеммы (кольца Кебота). Характерны анизоцитоз (преобладают макро- и мегалоциты), пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная пунктация цитоплазмы эритроцитов. Эритроциты избыточно насыщены гемоглобином. Цветовой показатель обычно более 1,1—1,3. Однако общее содержание гемоглобина в крови существенно снижено (!) в связи со значительным уменьшением числа эритроцитов. Количество ретикулоцитов обычно понижено, реже — нормальное. Как правило, наблюдаются лейкопения (за счет нейтрофилов), сочетающаяся с наличием полисегментированных гигантских нейтрофилов, а также тромбоцитопения.

В связи с повышенным гемолизом эритроцитов (в основном в костном мозге) развивается билирубинемия.

Существенно, что витамин B_{12}-дефицитная анемия обычно сопровождается и другими признаками авитаминоза: изменениями в желудочно-кишечном тракте в связи с нарушением деления (при этом выявляются признаки атипичного митоза) и созревания клеток (наличие мегалоцитов), особенно в слизистой оболочке. Это сопровождается глосситом и формированием «полированного» языка (в связи с атрофией его сосочков), стоматитом, гастроэнтероколитом, что усугубляет течение анемии в связи с нарушением всасывания витамина B_{12}; неврологическим синдромом, развивающимся вследствие изменений в нейронах. Эти отклонения в основном

являются следствием нарушения обмена высших жирных кислот. Последнее связано с тем, что другая метаболически активная форма витамина B_{12}-5-дезоксиаденозилкобаламин (помимо метилкобаламина) регулирует синтез жирных кислот, катализируя образование янтарной кислоты из метилмалоновой. Дефицит 5-дезоксиаденозилкобаламина обусловливает нарушение образования миелина, оказывает прямое повреждающее действие на нейроны головного и спинного мозга (особенно задних и боковых его столбов), что проявляется психическими расстройствами (бред, галлюцинации), признаками funикулярного миелоза (шаткая походка, парестезии, болевые ощущения, онемение конечностей и др.).

Фолиеводефицитные анемии. Фолиевая кислота — комплексное соединение. Она состоит из трех компонентов: глутаминовой кислоты, парааминобензойной кислоты и птеридинового кольца. Соединения фолиевой кислоты (фолаты) содержатся в большом количестве в печени, мясе, дрожжах, шпинате. Однако при кулинарной обработке более половины ее разрушается. При дефиците поступления запасы ее в организме исчерпываются в течение 3—4 мес. Всасывается фолиевая кислота в основном в верхнем отделе тонкой кишки.

Метаболически активной (коферментной) формой фолиевой кислоты является тетрагидрофолиевая кислота. В норме последняя необходима для регуляции образования тимидинмонофосфата, входящего в структуру ДНК, синтеза глутаминовой кислоты, пиримидиновых и пуриновых оснований.

Причины развития фолиеводефицитных анемий (так же, как и витамин B_{12}-дефицитных) условно делятся на две группы: 1) вызывающие недостаточность поступления фолиевой кислоты в организм с пищей; 2) обусловливающие нарушение усвоения фолиевой кислоты в организме и доставку ее клеткам гемопоэтической ткани.

Патогенез. Недостаточность фолиевой кислоты обусловливает нарушение синтеза и структуры ДНК, учитывая, что эта кислота в своей метаболически активной форме — в виде тетрагидрофолиевой кислоты необходима для синтеза тимидинмонофосфата, а также включения в молекулу ДНК уридина и оротовой кислоты. Это сопровождается переходом нормобластического типа кроветворения на мегалобластический со всеми вы-

текающими отсюда последствиями (см. патогенез витамин B_{12}-дефицитных анемий).

Проявления этой разновидности дизэритропоэтических анемий в большинстве своем такие же, как при витамин B_{12}-дефицитной. Однако при этом отсутствуют гастроэнтероколитический и неврологический синдромы (обусловленные при дефиците витамина B_{12} низким содержанием 5-дизоксиаденозилкобаламина).

Заканчивая обсуждение вопросов этиологии, патогенеза и проявлений витамин B_{12}- и фолиеводефицитных анемий, необходимо подчеркнуть, что, как правило, у разных пациентов они развиваются изолированно и весьма редко — сочетанно. Во многом патогенез их сходен, но вместе с тем имеет и существенные отличия, указанные выше. В связи с этим неверно ставить знак равенства между этими разновидностями мегалобластических анемий и обозначать их как одну: «витамин B_{12}-(фолиево)дефицитная» анемия. Эта неточность в названии и классификации в практической медицине приводит к тому, что пациентам с мегалобластической анемией нередко одновременно назначают препараты витамина B_{12} и фолиевой кислоты, хотя в этом нет необходимости. В связи с этим началу лечения должна предшествовать тщательная дифференциальная диагностика этих разновидностей анемии.

Витамин B_{12}- и(или) фолиевонезависимые мегалобластические анемии. Развитие мегалобластических анемий возможно не только по причине дефицита витамина B_{12} и(или) фолиевой кислоты, но также в результате нарушения синтеза пуриновых или пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот.

Причиной этих анемий обычно является наследуемое (как правило, рецессивно) нарушение активности ферментов, необходимых для синтеза фолиевой, оротовой, адениловой, гуаниловой и, возможно, некоторых других кислот.

Патогенез данной разновидности мегалобластических анемий заключается в нарушении образования соединений, участвующих в биосинтезе ДНК, в частности тимидинфосфата, уридинфосфата, оротовой кислоты. В результате этого нарушаются структура ДНК и заключенная в ней информация по синтезу полипепти-

дов, что ведет к трансформации нормобластического типа эритропоэза в мегалобластический.

Проявления указанных анемий в большинстве своем такие же, как при витамин B_{12}-дефицитной анемии (см. выше).

21.3.3.2.2. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся в результате нарушения синтеза гема

К указанной разновидности ДА относятся железодефицитные и порфиринодефицитные (железорефрактерные) анемии.

Железодефицитные анемии. Это наиболее часто встречающиеся у человека анемии. Они составляют примерно $^2/_3$ от всех разновидностей.

Причиной железодефицитных ДА является превышение потерь организмом железа в сравнении с его поступлением. При этом уменьшается содержание железа в плазме крови, костном мозге и в тканевых депо.

В организме взрослого человека массой 70 кг содержится 4—4,5 г железа, входящего главным образом в состав различных белков. Основная часть железа (около 58 %) содержится в гемоглобине, примерно 28 % — в мышцах (21,9 % в составе миоглобина и 68,1 % — в виде ферритина), около 8 % — в печени в виде ферритина и гемосидерина. Остальная часть железа входит в состав молекул ферментов: цитохромов, каталазы, глутатионпероксидаз и др.

После всасывания в кишечнике (в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке) железо попадает в плазму крови, где связывается с белком — трансферрином (β-глобулин с молекулярной массой около 80 000, имеющий 2 активных центра, каждый из которых связывает по одному атому трехвалентного железа). Трансферрин доставляет железо эритрокариоцитам костного мозга. Этот же белок транспортирует в костный мозг железо от клеток паренхиматозных органов и макрофагов. Железо доставляется к митохондриям, где оно соединяется с протопорфирином и участвует в образовании гема.

В организме имеется также депонированное железо. Оно находится в виде: 1) ферритина (водорастворимого комплекса гидроокиси трехвалентного железа, соеди-

ненного с остатком фосфорной кислоты, и белка апоферритина). Ферритин в норме имеется в плазме крови и почти во всех клетках организма; 2) гемосидерина (железосодержащего белка, представляющего собой частично депротеинизированный и денатурированный ферритин), содержащегося в макрофагах и купферовских клетках печени.

С пищей (мясом, яблоками, гранатами, гречневой крупой и др.) в организм поступает около 2—2,5 мг железа в сутки. Дефицит его развивается тогда, когда потери железа превышают 2 мг/сутки. К этому могут привести следующие причины:

1. Снижение поступления железа в организм вследствие: 1) общего голодания или значительного уменьшения в рационе продуктов питания, содержащих железо; 2) нарушения всасывания железа в желудочно-кишечном тракте (в основном в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей). Из всех разновидностей соединений железа (двух-, трехвалентного) в желудочно-кишечном тракте всасывается главным образом двухвалентное железо, входящее в состав гема. Нарушение этого процесса развивается при хронических гастритах, энтеритах, резекциях желудка и особенно тонкой кишки.

2. Увеличение потери и(или) расходования железа организмов: 1) при хронических, повторных кровопотерях (желудочных, кишечных, маточных и др.), а также кровоизлияниях, когда в сутки теряется более 2—2,5 мг железа; 2) при беременности и последующем вскармливании ребенка (за этот период теряется в общей сложности более 800 мг железа), особенно на фоне еще не проявляющегося клинического дефицита железа.

Указанные причины обусловливают значительное уменьшение содержания железа в крови, макрофагах, селезенке, печени, легких и в конечном итоге — в костном мозге.

П а т о г е н е з. Дефицит железа в плазме крови и клетках организма обусловливает снижение его содержания в митохондриях эритрокариоцитов костного мозга. Это тормозит синтез гема, соединение его с глобином и, следовательно, образование гемоглобина. Одновременно с этим нарушается синтез и других железосодержащих соединений как в эритроците (каталазы, глутатионпероксидазы), так и в клетках паренхиматоз-

ных органов (цитохромы, миоглобин, пероксидазы, каталазы, глутатионпероксидазы). Недостаток указанных ферментов в эритроците обусловливает снижение резистентности к повреждающему действию перекисных соединений, повышенный их гемолиз и укорочение продолжительности жизни.

П р о я в л е н и я. В *костном мозге* сохраняется нормобластический тип кроветворения, часто (но не всегда) наблюдаются умеренная гиперплазия клеток красного ростка гемопоэза, увеличение числа базо- и полихроматофильных эритроцитов при уменьшении количества оксифильных (признак торможения процесса созревания клеток). Снижено содержание сидеробластов — эритрокариоцитов с гранулами железа (в норме их около 20—40 %).

В *периферической крови* снижено количество эритроцитов. Значительно уменьшено содержание гемоглобина (до 30—40 г/л). Цветовой показатель снижен до 0,6 и более. Количество ретикулоцитов различно: от нормального до сниженного (при хроническом течении анемии) или повышенного (на начальных этапах анемии). Характерны пойкилоцитоз, анизоцитоз (много микроцитов), наличие «теней» эритроцитов (в связи со сниженным содержанием в них гемоглобина). Уровень железа в плазме крови понижен (сидеропения) до 1,8—7,2 мкмоль/л (при норме 12—30 мкмоль/л).

Содержание лейкоцитов имеет тенденцию к снижению (за счет нейтрофилов), число тромбоцитов обычно в пределах нормы.

При значительном дефиците железа в организме наблюдаются извращение вкуса, мышечная слабость, выпадение волос, ломкость ногтей, трещины кожи, атрофический гастрит и др., а также гемическая и тканевая гипоксия. В последнем случае развитие гипоксии связано с нарушением функции железосодержащих ферментов клеток, в частности цитохромов.

Порфиринодефицитные (железорефрактерные) анемии. Они развиваются в результате нарушения включения в гем железа (содержание которого в плазме крови и клетках в связи с этим повышено). Данная разновидность дизэритропоэтических анемий обусловлена главным образом снижением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

В молекуле гема железо связано с одной из разновидностей порфирина — протопорфирином. Порфирины синтезируются во всех клетках организма, но в наибольшем количестве — в эритрокариоцитах костного мозга и клетках печени. Порфирины являются обязательным компонентом железосодержащих ферментов — каталазы, пероксидаз, цитохромов, а также гемо- и миоглобина.

По происхождению порфиринодефицитные ДА подразделяют на 1) наследственные (первичные) и 2) приобретенные (вторичные).

1. Наследственные ДА, обусловленные дефицитом порфиринов, впервые описаны в 1945 г. Кули.

Причиной их является наследуемое рецессивно (сцеплено с Х-хромосомой или аутосомой) нарушение синтеза одного или нескольких ферментов, участвующих в образовании порфиринов.

Патогенез. Нарушение на каком-либо этапе синтеза протопорфирина обусловливает невозможность связывания железа и образования молекулы гема. В связи с этим в эритроцитах падает содержание гемоглобина и развивается *гипохромная анемия*. Кроме того, избыток железа накапливается в плазме крови и тканях, что ведет к нарушению их функции. Отложение соединений железа в ткани печени часто обусловливает развитие ее цирроза, в надпочечниках — их гормональную недостаточность, в поджелудочной железе — сахарный диабет, в яичках — евнухоидизм и т.д.

Ряд авторов эту форму ДА, характеризующуюся нарушением включения в гем железа, избытком его в плазме крови и тканях, увеличением сидеробластов в костном мозге, называют железорефрактерной, сидеробластической или сидероахрестической (лишенной железа, от греч. achrestos — бесполезный, тщетный).

Проявления. В *костном мозге* выявляется большое число сидеробластов — эритрокариоцитов, содержащих повышенное количество гранул железа. Эти гранулы, как правило, окружающие кольцом ядро клетки, откладываются между кристами митохондрий, где в норме происходит синтез гема с участием железа и протопорфирина. Характерны увеличение числа базофильных (т.е. более молодых) форм эритрокариоцитов и уменьшение количества гемоглобинизированных.

В *периферической крови* умеренно снижено содержание эритроцитов. Уровень гемоглобина прогрессирующе снижается и может достигнуть 40—50 г/л. Цветовой показатель обычно ниже 0,6. Количество ретикулоцитов либо нормальное, либо незначительно снижено. Характерны анизоцитоз, пойкилоцитоз, наличие мишеневидных эритроцитов. Значительно (до 80—100 мкмоль/л) увеличено содержание сывороточного железа.

2. Приобретенные ДА, обусловленные дефицитом порфиринов. Наиболее часто вызываются интоксикацией свинцом или дефицитом витамина B_6 (пиридоксина).

Патогенез. При отравлении свинцом отмечается блокада им сульфгидрильных групп ферментов синтеза протопорфиринов (в частности, дегидразы аминолевулиновой кислоты, декарбоксилазы уропорфириногена, гемсинтетазы) и как следствие — гема.

При дефиците витамина B_6 нарушаются включение железа, находящегося в митохондриях эритрокариобластов, в молекулу гема и синтез гемоглобина. В связи с этим увеличивается содержание железа в плазме крови и клетках различных органов.

Наряду с нарушением синтеза гема нередко (особенно при интоксикации соединениями свинца) снижается скорость синтеза глобина, особенно его α-цепи, а также повреждаются мембраны эритроцитов. Это сочетается с депрессией активности мембранофиксированного фермента К, Na-АТФазы, что обусловливает накопление ионов натрия в эритроцитах, их набухание и гемолиз. Продолжительность жизни эритроцитов при этом существенно укорачивается.

Проявления. При свинцовом отравлении, как правило, наблюдаются изменения в системе крови, а также признаки поражения нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

В *костном мозге* отмечаются повышение пролиферативной активности эритрокариоцитов, увеличение их количества. При окраске на железо обнаруживается большое число его гранул, окружающих ядро эритрокариобластов (эти клетки называют сидеробластами).

В *периферической крови* снижено количество эритроцитов. Они гипохромные, мишеневидные, с базофильной пунктацией (вследствие денатурации РНК) цитоплазмы. Количество ретикулоцитов, как правило, выше нормы и

может достигать 30—80 ‰. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не отличается от нормального диапазона. В сыворотке крови повышен уровень железа (до 60—80 мкмоль/л). Оно обнаруживается также в клетках тканей, т.е. развивается гемосидероз. В моче значительно увеличено содержание аминолевулиновой кислоты, что является одним из наиболее характерных признаков свинцового отравления (как следствие блокады свинцом дегидразы аминолевулиновой кислоты.

Поражение нервной системы характеризуется развитием энцефалопатии (проявляющейся головной болью, снижением памяти, судорогами), полиневритов (с расстройством движений и чувствительности), парезов.

Повреждение желудочно-кишечного тракта проявляется резким снижением аппетита, «свинцовыми коликами» — схваткообразными сильными болями в животе, запорами. При рентгенологическом исследовании выявляются перемежающиеся участки спазма и атонии кишечника. На деснах, в основном передних зубов, видна узкая лилового цвета кайма, обусловленная отложением в клетках свинца.

Для витамин B_6-дефицитной анемии характерны незначительное по сравнению с нормой снижение в периферической крови числа эритроцитов, выраженная их гипохромия, анизоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз, наличие единичных мишеневидных эритроцитов. В сыворотке крови увеличено содержание железа.

21.3.3.2.3. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза глобина

К этой группе анемий относят:

1) талассемии — анемии, при которых снижен синтез одной из двух цепей глобина;

2) анемии, обусловленные нарушением первичной структуры цепей глобина.

Талассемии (от греч. thalassa — море + греч. haima — кровь) — большая группа заболеваний.

П р и ч и н о й талассемий является генетический дефект, наследуемый в большинстве случаев по аутосомно-доминантному, реже — рецессивному типу.

П а т о г е н е з. В большинстве случае при талассемии выявляется делеция структурных генов, опреде-

ляющих синтез какой-либо цепи глобина. Указанные гены расположены в 11-й паре хромосом (они кодируют синтез α-цепи) или 16-й (кодируют продукцию β, γ и δ-цепей глобина). В связи с тем что одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, нарушается закономерная для нормы сбалансированность двух его цепей. «Несбалансированная» (т.е. не имеющая пары) цепь агрегирует и выпадает в осадок в гиалоплазме ядросодержащих клеток эритроцитарного роста костного мозга, а также в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови. Ядросодержащие эритроидные клетки, содержащие «несбалансированные» агрегированные цепи, разрушаются в костном мозге, а ретикулоциты и эритроциты, циркулирующие в крови, — в селезенке. В связи с повышенным разрушением эритроцитов развивается анемия.

Анемии, обусловленные нарушением первичной структуры цепей глобина (гемоглобинозы), являются частой клинической разновидностью ДА.

П р и ч и н о й этой разновидности анемий является наследование по доминантному или полудоминантному аутосомному типу мутировавшего гена, контролирующего синтез полипептидной цепи глобина. При этом в случае гомозиготного наследования развивается клинически тяжелая форма анемии, а при гетерозиготном — легкая или даже неманифестирующаяся.

К числу наиболее распространенных анемий, развивающихся в результате нарушения первичной структуры глобина, относятся серповидно-клеточная анемия, анемии, обусловленные наличием аномальных стабильных гемоглобинов, анемии, обусловленные синтезом аномальных нестабильных гемоглобинов.

П а т о г е н е з. *Серповидно-клеточная анемия* наследуется по полудоминантному типу и является следствием мутации структурного гена, в результате чего происходит замена глутамина на валин в 6-м положении от N-конца β-цепи глобина. Эритроциты, содержащие измененный гемоглобин, имеют вид, напоминающий по форме серп. Феномен серповидности обусловлен снижением растворимости гемоглобина, отдавшего кислород. В норме гемоглобин А, лишенный кислорода, растворим в 2 раза хуже, чем его оксиформа. При серповидно-клеточной анемии растворимость аномального гемоглобина

уменьшается в среднем в 100 раз. Он переходит в состояние геля. При этом в условиях световой микроскопии обнаруживаются кристаллы аномального гемоглобина размером 1,5—1,8 мкм.

Анемии, обусловленные наличием аномальных гемоглобинов. В зависимости от физико-химического состояния гемоглобина, в частности высокой или низкой способности к агрегации, выделяют две его разновидности: нестабильный (состоит из молекул, агрегирующих в эритроците) или стабильный (молекулы гемоглобина не агрегируют и не выпадают в осадок).

В первом случае заболевание наследуется по доминантному механизму и обусловлено замещением одной аминокислоты в молекуле глобина на другую. Это ведет к нарушению связи либо глобина с геном, либо α- и β-цепей глобина.

Стабильные аномальные гемоглобины являются следствием замены аминокислот в их β-цепи. Наиболее распространенными формами стабильных гемоглобинов являются С, D и Е.

21.3.3.2.4. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся в результате нарушения регуляции деления и созревания эритрокариоцитов

По происхождению указанные разновидности анемий также бывают наследственными или приобретенными.

Наследственные ДА обусловлены нарушением процесса деления эритрокариоцитов и чаще всего наследуются по аутосомно-рецессивному типу (иногда по аутосомно-доминантному). При этом нарушается регуляция деления и созревания эритрокариоцитов костного мозга.

П а т о г е н е з заключается в дефекте механизма, обеспечивающего своевременное прекращение деления ядер в процессе гемоглобинизации эритрокариоцитов. Характерного для нормального состояния «наложения запрета» на деление ядер в случае анемий данного вида не происходит.

П р о я в л е н и я. В *костном мозге* выявляется значительная гиперплазия эритроидного ростка. В эритробластах морфологических изменений не обнаруживают. Но в базофильных, полихроматофильных и оксифильных эритроидных клетках насчитывается от 2 до

7—12 ядер. Часть из них фрагментирована или разрушена полностью. Выявляются также мегалобласты и мегалоциты с большим числом ядер. Много разрушенных клеток с признаками кариорексиса. Отмечается снижение (на 25—50 % в сравнении с нормой) включения железа в эритроциты при накоплении его в костном мозге, что свидетельствует о повышенном костномозговом разрушении эритроидных клеток.

В *периферической крови* регистрируется уменьшение числа эритроцитов (до $2-3{,}5 \cdot 10^{12}$/л) и уровня гемоглобина (до 100—60 г/л). В связи с этим эта разновидность анемий, как правило, нормохромная. Количество ретикулоцитов на уровне верхней границы нормы или повышено до 12—18 %. Характерны анизоцитоз (много макроцитов, а иногда мегалоцитов), базофильная пунктация эритроцитов, наличие фрагментированных клеток. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное.

В сыворотке крови увеличен уровень железа (до 60—70 мкмоль/л) и непрямого билирубина (признак повышенного гемолиза эритроцитов).

Приобретенные ДА, связанные с нарушением процесса деления эритрокариоцитов, являются, очевидно (исследование этого вопроса продолжается), результатом соматической мутации эритрокариоцитов. У ряда больных обнаруживаются делеция в 20-й паре хромосом эритрокариоцитов или дополнительная хромосома в 8-й паре.

Патогенез окончательно неясен. Допускается, что соматическая мутация обусловливает нарушение процесса образования молекулы гемоглобина, пролиферации и созревания эритрокариоцитов. Возможна также депрессия механизма устранения аномальных генов, т.е. системы репаративного синтеза ДНК.

Проявления приобретенных ДА, связанных с нарушением деления эритрокариоцитов, сходны с таковыми при наследственных ДА, однако они выражены в существенно меньшей мере. Кроме того, для них характерно увеличение количества сидеробластов в костном мозге.

21.3.3.3. Лечение дизэритропоэтических анемий

Методы лечения дизэритропоэтических анемий направлены на устранение или прекращение действия при-

чинных факторов, вызывающих нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритрона, разрыв патогенетических звеньев механизмов развития анемических состояний, а также устранение их последствий (табл. 9).

Таблица 9. **Принципы, цели и методы лечения дизэритропоэтических анемий**

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
А. Этиотропная терапия		
Устранение (прекращение действия) причин нарушения деления и созревания эритрокариоцитов	Устранить (уменьшить степень) нарушения деления и созревания эритрокариоцитов	1. Воздействия, направленные на прекращение действия факторов физического, химического и биологического характера, вызывающих гипо- и(или) аплазию костного мозга 2. Введение в организм «дефицитных» факторов (витаминов B_{12}, B_6, фолиевой кислоты, железа, ферментов синтеза пуринов и пиримидинов, тиамина, уридина и др.)
Б. Патогенетическая терапия		
I. Устранение (уменьшение степени) гипоксии	Предотвратить (уменьшить степень) расстройства жизнедеятельности организма, вызванные гипоксией	1. Применение антигипоксантов 2. Применение антиоксидантов (например, витамина Е, С, дибунола)
II. Предотвращение (уменьшение степени) гемосидероза	Предотвратить (уменьшить степень) повреждения органов и тканей в результате отложения в них избытка железа (при порфиринодефицитных, железорефрактерных анемиях)	
III. Коррекция кислотно-основного состояния	Устранить сдвиги показателей кислотно-основного состояния	1. См. В 2. Введение «буферных» растворов
В. Симптоматическая терапия		
Устранение (уменьшение степени) последствий гипоксии	Нормализовать функции органов и тканей, нарушенные гипоксией, гемосидерозом	Воздействия, направленные на коррекцию функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени и других органов и тканей

22. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ТРОМБОЦИТОВ

Профессор П.Ф. Литвицкий

Изменения в системе тромбоцитов, сопровождающиеся, как правило, расстройством жизнедеятельности организма, заключаются либо в увеличении их количества в единице объема крови выше нормы (тромбоцитозы), либо в уменьшении их числа (тромбоцитопении), либо в изменении функциональных свойств пластинок (тромбоцитопатии), либо в сочетании указанных отклонений.

22.1. ТРОМБОЦИТОЗЫ

Тромбоцитозы (от греч. thrombos — сгусток + cytus — клетка + оз — патологический процесс, заболевание) — состояния, характеризующиеся увеличением числа тромбоцитов в единице объема крови.

По механизму развития тромбоцитозы (ТЦ) подразделяют на 1) «абсолютные» (истинные, пролиферативные) и 2) «относительные». Среди последних выделяют перераспределительные и гемоконцентрационные ТЦ.

Наиболее частыми причинами «абсолютных» ТЦ являются состояния, сопровождающиеся значительным острым снижением числа тромбоцитов и, как правило, других форменных элементов крови, в частности, в результате острой кровопотери или травмы. Активизация вскоре после этого процесса пролиферации клеток гемопоэтической ткани не только восполняет их утраченное количество, но и в течение некоторого времени может обусловить «наработку» их избыточного числа.

Другой причиной увеличения абсолютного количества кровяных пластинок в организме может быть опухолевая интенсификация пролиферации патологически измененных тромбоцитов при гемобластозах. Это наблюдается при лейкозах или при метастазировании злокачественных солидных опухолей в гемопоэтическую ткань. В этих случаях отмечается значительное (в 10—15 раз превышающее нормальный диапазон количества тромбоцитов) и длительное увеличение числа кровяных пластинок.

В основе «относительных» ТЦ, не сопровождающихся увеличением общего числа пластинок в крови, лежит либо накопление их избытка в сосудах отдельных тканей и органов за счет уменьшения в других (перераспределительный ТЦ), либо увеличение массы тромбоцитов в сравнении с объемом плазмы крови при ее сгущении. Перераспределительный ТЦ нередко является следствием значительной физической нагрузки, длительного стресса, в первые часы после острой кровопотери, ожогов, травм. Гемоконцентрационные ТЦ развиваются вследствие плазморрагий (например, при обширных ожогах), значительных потерь жидкости (при диарее, рвоте, длительном интенсивном потении).

З н а ч е н и е ТЦ. Как правило, тромбоцитозы носят адаптивный, защитно-приспособительный характер. Такие их формы называют физиологическими. Реже ТЦ являются следствием патологической гиперпродукции пластинок в гемопоэтической ткани (например, при метастазах гематосарком в костный мозг или в результате опухолевого процесса в нем самом — лейкоза, сопровождающегося увеличением количества аномальных тромбоцитов с признаками атипизма).

Эти формы ТЦ обозначают как патологические, поскольку они не имеют адаптивного значения, а, напротив, способны вызвать патологические процессы в организме, в частности тромбоз, гиперкоагуляцию, нарушение микрогемоциркуляции.

22.2. ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопении (от тромбоцито + греч. penia — бедность, недостаток) характеризуются уменьшением количества тромбоцитов ниже нормы в единице объема крови, как правило, менее $180-150 \cdot 10/л$. К тромбоцитопениям (ТПе) относят и самостоятельные заболевания и синдромы, сопутствующие другим болезням.

П р и ч и н а м и ТПе являются различные факторы физического, химического, биологического характера.

К числу факторов *физического* характера относят лучистую энергию (вызывающую гипо- или аплазию костного мозга), а также механические повреждения тромбоцитов — фрагментацию их при гемангиомах, спленомегалии (в результате агрегации и разрушения клеток в

многочисленных синусах гемангиомы или селезенки, фрагментации тромбоцитов нитями фибрина, поглощения и разрушения их фагоцитами) у пациентов с искусственными клапанами сердца.

К *химическим* факторам, вызывающим ТПе, относится ряд лекарственных веществ (сульфаниламиды, цитостатики, ПАСК, соли золота, хинидин, препараты наперстянки, гипотиазид и др.), а также вещества, применяемые в промышленности или быту (соединения золота, этанол, уксус).

Большое число агентов, вызывающих ТПе, являются факторами *биологического* характера. Ведущее значение среди них имеют антитромбоцитарные антитела и Т-лимфоциты, вирусы, цитолитические факторы, образующиеся лейкозными клетками.

Механизм развития тромбоцитопений заключается в реализации одного или нескольких из следующих процессов: 1) подавления тромбоцитопоэза; 2) повышенного разрушения тромбоцитов; 3) массированного «потребления» их.

В части случаев ТПе обнаруживают наследуемый (как правило, по аутосомно-рецессивному, реже доминантному типу) дефект структуры мембран тромбоцитов либо снижение активности ферментов гликолиза или цикла Кребса. В связи с этим наблюдается значительное укорочение продолжительности жизни тромбоцитов (до нескольких часов вместо 7—10 сут в норме) и повышение разрушения их в селезенке. Одновременно с этим отмечается увеличение (в 2—6 раз по сравнению с нормой) образования тромбоцитов в единицу времени. Причиной этому является повышение уровня тромбоэтинов в связи с тромбоцитопенией. В целом в костном мозге преобладает процесс разрушения пластинок в сравнении с их образованием, что и проявляется в виде ТПе.

При вторичных, симптоматических ТПе основными звеньями патогенеза являются подавление процесса тромбоцитопоэза и(или) повышенное потребление кровяных пластинок.

Это наблюдается при гемобластозах (чаще лимфо- или миелолейкозах), в частности, в связи с «вытеснением» тромбоцитарного роста гемопоэза лейкозным или образованием антитромбоцитарных антител и мутировавших Т-лимфоцитов-killer; при метастазах новообра-

зований в костный мозг, обусловливающих уменьшение массы гемопоэтической ткани; при лучевой болезни в связи с разрушением гемопоэтических клеток; при патологических состояниях, сопровождающихся массированным тромбообразованием, агрегацией пластинок, или при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в связи с интенсивным включением тромбоцитов в процесс формирования тромбов.

Проявления ТПе. В *костном мозге* у большей части пациентов, как правило, выявляются признаки гиперплазии костного мозга, что проявляется, в частности, увеличением числа мегакариоцитов. Нередко в мегакариоцитах и тромбоцитах обнаруживается снижение содержания гликогена и активности ряда ферментов (лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

В *периферической крови* снижение числа тромбоцитов. Иногда они отсутствуют совсем. При тромбоцитопении ниже $50-60 \cdot 10^9/л$, как правило, выявляются признаки геморрагического синдрома (кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, ткань внутренних органов, в том числе мозг, сердце, печень, почки). Тромбоциты часто увеличены в размерах, имеют различную, нередко причудливую форму.

Количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов обычно в пределах нормальных диапазонов; при выраженной геморрагическом синдроме возможно развитие анемии.

Время кровотечения, как правило, удлиняется, уменьшается степень ретракции кровяного сгустка, что проявляется снижением эффективности механизмов гемостаза.

Принципы и методы лечения ТПе приведены в табл.10.

22.3. ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии (от тромбоцито + греч. pathos — болезнь, страдание) — состояния, характеризующиеся нарушением адгезивной, агрегационной, коагуляционной функций кровяных пластинок и, как правило, признаками расстройства гемостаза (геморрагическими диатезами).

Таблица 10. **Принципы, цели и методы лечения тромбоцитопений**

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
А. Этиотропная терапия		
Устранение (прекращение действия) причин, вызывающих ТПе	Прекратить (уменьшить степень) патогенное действие факторов, вызывающих ТПе	Спленэктомия, удаление гемангиом, защита от лучистой энергии; замена лекарственных веществ, вызывающих ТПе, другими; предупреждение попадания в организм веществ, обусловливающих ТПе (этанола, соединений золота и др.); инактивация, элиминация противотромбоцитарных антител; лечение лейкоза и др.)
Б. Патогенетическая терапия		
Блокада механизмов, обусловливающих чрезмерное «потребление» и/или разрушение тромбоцитов	1. Предотвратить (уменьшить степень) чрезмерное «потребление» тромбоцитов в реакциях тромбообразования и агрегации, разрушение тромбоцитов, активировать тромбоцитопоэз 2. Нормализовать содержание и активность в крови про- и антиагрегантов, факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы	1. Трансфузия тромбоцитов, пересадка костного мозга 2. Применение иммунодепрессантов; лимфо- и(или) плазмоферез (удаление из крови антитромбоцитарных антител и лимфоцитов), антикоагулянтов, антиагрегантов
В. Симптоматическая терапия		
Устранение (уменьшение степени) проявлений и последствий ТПе	Нормализовать функции органов и тканей, нарушенные вследствие ТПе	1. Вливание крови, массы тромбоцитов 2. Лечение постгеморрагических состояний

Тромбоцитопатиям (ТПа) в отличие от тромбоцитопений свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения в тромбоцитах, наблюдающиеся даже при их нормальном количестве и не исчезающие при устранении тромбоцитопении, если она сочеталась с дисфункцией кровяных пластинок.

По происхождению ТПа разделяют на две группы: наследственные и врожденные (первичные) и приобретенные (вторичные).

Причинами наследственных и врожденных ТПа являются генетические дефекты, ведущие к нарушению мембранных структур тромбоцитов, синтеза, депонирования и(или) выделения из них различных факторов, а также к расстройствам адгезии (процесс прилипания кровяных пластинок к чужеродной поверхности) и(или) агрегации (процесс взаимодействия и «скучивания» их друг с другом и с другими клетками крови).

Причинами приобретенных ТПа являются многочисленные факторы физического, химического и биологического характера.

Среди *физических* факторов ведущее значение имеет действие лучистой энергии, обусловливающей повреждение нуклеиновых кислот и нарушение генетической программы, структур клеток, а также активности ферментов.

К числу *химических* агентов, вызывающих ТПа, относятся дефицит аскорбиновой кислоты и цианокобаламина; избыток продуктов обмена веществ (в частности, креатинина), выводящихся в норме с мочой (наблюдается при уремии); ряд лекарственных веществ (салицилаты, хлорохин, бигумаль, пирамидино-пиримидиновые препараты, папаверин, фуросемид, пенициллин, аминазин и др.).

К факторам *биологического* характера, обусловливающим развитием ТПа, относятся вещества опухолевого происхождения, нарушающие процесс деления и(или) созревания мегакариоцитов (при различных формах лейкозов или метастазах солидных опухолей в кроветворную ткань); высокая концентрация продуктов деградации фибриногена и фибрина (при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови); увеличение содержания в плазме крови нормальных и аномальных белков (макроглобулинов при болезни Вальденстрема, измененных протеинов, при миеломной болезни, иммуноглобулинов типа А и G), которые способны «окутывать» тромбоциты и нарушать их адгезивно-агрегационные свойства, а также препятствовать реакции освобождения из пластинок биологически активных веществ: повышенная концентрация в плазме крови факторов свер-

тывающей системы (при переливании больших доз крови, плазмы, концентратов прокоагулянтов).

Патогенез ТПа. В основе развития ТПа лежит расстройство одного или нескольких процессов: 1) образования и накопления тромбоцитарных факторов (биологически активных веществ), включения их в гранулы; 2) реакции «освобождения» биологически активных веществ из тромбоцитов; 3) обеспечения оптимальных физико-химических свойств и нормальной структуры мембран тромбоцитов.

Виды и патогенез тромбоцитопатий

Происхождение:

А. Наследственные и врожденные (первичные)
Б. Приобретенные (вторичные)

Виды:

1. С преимущественным нарушением «контактной» активности: агрегации и(или) адгезии тромбоцитов («дизагрегационные» ТПа)
2. С преимущественным нарушением «свертывающей» (прокоагулянтной) активности тромбоцитов («дискоагуляционные» ТПа)

Патогенез:

1. Нарушение синтеза и накопления в тромбоцитах и их гранулах биологически активных веществ: проагрегантов, факторов свертывающей и фибринолитической систем
2. Нарушение реакций «дегрануляции» и «освобождения» тромбоцитарных факторов в плазму крови
3. Нарушение физико-химических свойств и структуры мембран тромбоцитов (изменение поверхностного заряда, коллоидно-динамического состояния, отсутствие или нарушение конформации мембранных гликопротеидов, фосфолипидов, белков, липопротеидов)

Первичные ТПа развиваются, как правило, по аутосомному механизму рецессивно или доминантно. Исключением является ТПа, наблюдающаяся при синдроме Вискотта—Олдрича, которая наследуется рецессивно сцепленно с Х-хромосомой.

Патогенез первичных ТПа, характеризующихся преимущественным нару-

шением «контактной» активности тромбоцитов, в большинстве случаев включает в себя одно, а иногда несколько из указанных ниже звеньев:

1) нарушение синтеза и(или) накопление в электронно-плотных гранулах (тельцах) их содержимого.

В тромбоцитах дифференцируются четыре типа гранул: I тип — содержат небелковые факторы — АТФ, АДФ, серотонин, адреналин, кальций, пирофосфат (эти гранулы еще называют небелковыми); II тип (альфа-гранулы) — включает в себя фибриноген, фактор Виллебранда, фосфолипидный компонент — фактор 3 тромбоцитов, антигепариновый фактор (эти гранулы называют небелковыми); III и IV типы содержат ферменты, главным образом кислые гидролазы;

2) расстройство механизма дегрануляции электронно-плотных телец и реакции «высвобождения» тромбоцитарных биологически активных веществ в процессе взаимодействия тромбоцитов с агрегирующими факторами — АДФ, катехоламинами, тромбоксаном A_2 ($ТХА_2$), коллагеном и др. В большинстве случаев это является результатом нарушения активности аденилатциклазы, образования цАМФ, цГМФ, депонирования и высвобождения ионов кальция и др. В указанных случаях так же, как и при нарушении синтеза и(или) накопления в гранулах их компонентов, снижается «контактная» (адгезивная и агрегационная), а также «прокоагулянтная» активность тромбоцитов (способность инициировать процесс тромбообразования);

3) аномалии физико-химических свойств и(или) биохимического состава и структуры мембран тромбоцитов. Чаще в них наблюдаются дефицит гликопротеидов, сниженная активность альфа-актина, нарушение структуры и соотношения различных фракций фосфолипидов мембран. Эти изменения также обусловливают нарушение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.

Патогенез первичных ТПа, характеризующихся преимущественным нарушением «свертывающей» (прокоагулянтной) активности тромбоцитов, связывают со сниженным содержанием, малой активностью фосфолипидного фактора 3 тромбоцитов или с нарушением высвобождения этого фактора из клеток. Указанные изменения являются результатом либо нарушения биосинтеза

фактора 3, либо дефицита в тромбоцитах различных фракций фосфолипидов, необходимых для активации фактора, либо нарушения «текучести» мембран пластинок, что препятствует выходу из клеток фактора 3 и взаимодействию его с плазменными факторами гемокоагуляции на поверхности цитолеммы тромбоцитов. Указанные аномалии обусловливают нарушение процесса свертывания белков крови и тромбообразования.

У некоторых пациентов регистрируются признаки одновременного нарушения как «контактной», так и «прокоагулянтной» активности тромбоцитов. Так, при синдроме Вискотта—Олдрича (встречающемся у мальчиков наследственном заболевании, передающемся рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой и характеризующемся аномалиями гемостаза, синтеза белка, включая иммуноглобулины) отмечается нарушение синтеза и хранения компонентов плотных гранул различного типа тромбоцитов, а также освобождения их содержимого. Эти изменения сопровождаются расстройством адгезивной, агрегационной и прокоагулянтной активности тромбоцитов.

Приобретенные (вторичные, симптоматические) ТПа представляют собой большую неоднородную группу патологических состояний, возникающих под влиянием разнообразных причин (см. выше). Однако патогенез их также сводится по существу либо к преимущественному расстройству «контактной» или «прокоагулянтной» активности (вследствие нарушения образования и накопления компонентов гранул тромбоцитов, или/и «реакции освобождения» из них биологически активных веществ, или/и изменения свойств и структуры мембран тромбоцитов).

Проявления ТПа. Главным проявлением ТПа является геморрагический синдром. Он характеризуется кровоизлияниями в различные ткани и органы, длительно не прекращающимися кровотечениями (в полые внутренние органы — желудок, кишечник, матку, мочевой пузырь или полости организма).

Кроме того, регистрируются расстройства микрогемоциркуляции — изменение объема и скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, турбулентный его характер, что нередко обусловливает нарушение обмена веществ в тканях (в связи с развитием капиллярotрофической недостаточности).

При лабораторных исследованиях выявляются признаки снижения адгезивной, агрегационной и прокоагуляционной активности тромбоцитов, содержания в них тромбоцитарных факторов и гранул, высвобождения содержащихся в последних биологически активных веществ, изменения размера и формы тромбоцитов и мегакариоцитов.

Лечение ТПа. Представляет собой нередко сложную задачу и у многих пациентов, особенно с наследственными и врожденными формами их, проводится в течение всей жизни. Основные принципы и методы терапии ТПа приводятся в табл. 11.

Таблица 11. **Принципы, цели и методы лечения тромбоцитопатий**

Принципы	Цели	Методы и мероприятия
А. Этиотропная терапия		
Устранение (прекращение действия) причин, вызывающих ТПа	Прекратить (уменьшить степень) патогенного действия факторов, вызывающих ТПа	1. Меры, направленные на прекращение действия (защиту от воздействия) факторов физического, химического, биологического характера 2. Лечение болезней, патологических процессов и состояний, вызывающих ТПа
Б. Патогенетическая терапия		
Блокада механизмов нарушения адгезивной, агрегационной, прокоагулянтной активности тромбоцитов	Предотвратить (уменьшить степень) нарушения адгезивной агрегационной, прокоагулянтной активности тромбоцитов	1. Введение проагрегантов 2. Инъекции прокоагулянтов и(или) антифибринолитических препаратов (Е-ам инокапроновой кислоты, пара ааминометилбензойной кислоты) 3. Применение веществ, стимулирующих «реакцию высвобождения» (АТФ, магния сульфат, магния тиосульфат) 4. Переливание цельной крови, тромбоцитной массы, белковых препаратов крови (фибриноген, тромбин и др.)
В. Симптоматическая терапия		
Устранение (уменьшение степени) последствий ТПа	Нормализовать функции органов и тканей, нарушенные вследствие расстройств микрогемоциркуляции, кровотечений и кровоизлияний при ТПа	1. Введение растворов, нормализующих реологические свойства крови (плазмозаменители, плазма) 2. Остановка кровотечений 3. Лечение постгеморрагических состояний

23. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЛЕЙКОЦИТОВ

Профессор П. Ф. Литвицкий

В крови здорового человека в условиях покоя до приема пищи содержится $4-9 \cdot 10^9$/л лейкоцитов. Существенно, что большое число лейкоцитов находится за пределами сосудистого русла — в тканях, где они участвуют в реализации реакций иммунного надзора.

Изменения в системе лейкоцитов могут проявляться сочетанными или парциальными отклонениями от нормального диапазона их количества в единице объема крови; изменениями в лейкоцитарной формуле; нарушениями их основных биологических свойств (биофизических, биохимических, структурных, функциональных).

23.1. ТИПОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ В ЕДИНИЦЕ ОБЪЕМА КРОВИ

Изменения общего количества лейкоцитов в единице объема крови обозначаются как лейкоцитозы и лейкопении. Как правило, они наблюдаются также при лейкемоидных реакциях и лейкозах.

Лейкопении, лейкоцитозы и лейкемоидные реакции в отличие от лейкозов (представляющих собой частную форму гемобластозов), как правило, не являются самостоятельными заболеваниями. Они относятся к числу реакций системы лейкоцитов, развивающихся при различных болезнях, патологических процессах и состояниях. Излечение болезни, ликвидация патологического процесса или болезненного состояния обусловливают более или менее быструю нормализацию общего числа или количества отдельных форм лейкоцитов, соотношения их зрелых клеток, исчезновение признаков дегенерации и не требуют специального лечения. Отклонения количества находящихся в периферической крови лейкоцитов, а также качественные изменения в них в определенной степени позволяют судить о наличии патологического процесса и динамике его течения, т.е. имеют

диагностическое значение. В отличие от этого лейкозы — самостоятельные заболевания, имеющие определенные причины, механизмы развития, проявления и требующие специального лечения.

23.1.1. Лейкопении

Лейкопении (от греч. leukos — белый + penia — бедность, недостаток) — состояния, характеризующиеся уменьшением количества лейкоцитов в единице объема крови ниже нормы, обычно менее $4 \cdot 10^9$/л.

Причины. По происхождению лейкопении могут быть первичными (врожденными или наследственными) и вторичными (приобретенными).

Первичные (наследственные) лейкопении (чаще это нейтропении), как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. К ним относятся: 1) постоянная наследственная нейтропения; 2) периодические наследственные нейтропении; 3) наследственная моноцитопения, обычно сочетающаяся с фагоцитарной недостаточностью лейкоцитов (синдром Чедиака—Хигаси).

Вторичные лейкопении развиваются в результате действия на организм различных факторов физического, химического и биологического характера. Среди агентов *физического* характера наибольшее значение имеет ионизирующая радиация, включая рентгеновское излучение; среди *химических* — действие токсических доз органических и неорганических соединений, применяющихся на производстве и в сельском хозяйстве (бензол, тетраэтилсвинец, инсектициды), используемых в медицине (цитостатики, сульфаниламиды, барбитураты, некоторые антидепрессанты), потребляемых в пищу (использование для питания злаков, пораженных плесневыми грибками). К числу факторов *биологического* характера, вызывающих лейкопению, относятся продукты метаболизма или компоненты структур вирусов, риккетсий, микроорганизмов и паразитов, а также избыток физиологически активных веществ, вырабатывающихся в организме при стрессе, анафилактическом, гемотрансфузионном и других видах шока (катехоламины, лейкотоксины).

Механизмы развития. К числу основных механизмов развития лейкопений относят:

1) нарушения и(или) угнетение процесса лейкопоэза;
2) разрушение лейкоцитов в сосудистом русле и органах гемопоэза;
3) перераспределение лейкоцитов в сосудах;
4) повышенная потеря лейкоцитов организмом;
5) гемодилюция.

Нарушение и(или) угнетение процесса образования лейкоцитов могут быть результатом генетического дефекта; расстройства механизмов нейрогуморальной регуляции лейкопоэза (в частности, при гипотиреоидных состояниях, гипокортицизме, снижении уровня лейкотриенов или чувствительности к ним клеток лейкоцитарного роста гемопоэза); недостатка компонентов, необходимых для лейкопоэза (например, при значительном дефиците белков, фосфолипидов, аминокислот, фолиевой кислоты, цианокобаламина и др.). Расстройство лейкопоэза может касаться всех его направлений (например, под влиянием высокой дозы радиации) либо преимущественно одного или нескольких из них (например, при длительном приеме амидопирина, мепробомата, хлорохина развивается агранулоцитоз, который характеризуется значительным снижением количества гранулоцитов: нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, а также, как правило, моноцитов в крови). Лейкопения нередко сопровождается торможением созревания лейкоцитов и снижением в связи с этим их функциональной (в частности, фагоцитарной) активности.

Лейкопении вследствие *повышенного разрушения лейкоцитов* в сосудистом русле или органах гемопоэза являются, как правило, результатом воздействия на них антилейкоцитарных антител или проникающей радиации. Противолейкоцитарные антитела могут образовываться вследствие мутаций в геноме В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины, в ответ на переливание донорской лейкоцитной массы (образующиеся против антигенов чужеродных лейкоцитов антитела могут оказывать «перекрестное» повреждающее действие и на собственные клетки); в результате применения лекарственных веществ, являющихся гаптенами (амидопирин, сульфаниламиды, барбитураты). Последние обусловливают образование антител, вызывающих агглютинацию и разрушение лейкоцитов.

Лейкопении в результате *перераспределения лейкоцитов* в различных регионах сосудистого русла (без изменения их общего числа) носят временный характер. Они нередко развиваются при шоке (анафилактическом, травматическом, гемотрансфузионном), после тяжелой мышечной работы (в связи с концентрацией лейкоцитов в капиллярах мышц, кишечника, печени, легких и снижением их числа в других частях организма). Кроме того, лейкопения может наблюдаться в результате развития феномена «краевого стояния», когда большое количество циркулирующих лейкоцитов адгезировано на стенке сосудов. Такая картина нередко отмечается на раннем этапе воспаления, охватывающего большую территорию (например, при роже, флегмоне). Перераспределительная лейкопения может возникнуть также вследствие выхода большого количества лейкоцитов из сосудистого русла в ткани при их массивном повреждении («разлитом» воспалении — перитоните, плеврите, пневмонии, обширном механическом повреждении мягких тканей).

Лейкопении могут быть также следствием *повышенной потери лейкоцитов* организмом, в частности при наличии свищей лимфатических сосудов и стволов, в результате плазмо- и лимфоррагии, при обширных ожогах или хронических гнойных процессах (остеомиелите, эндометрите и др.).

Гемодилюционная лейкопения встречается сравнительно редко и является следствием гиперволемии в результате либо трансфузии большого объема плазмы крови или плазмозаменителей, либо тока жидкости из тканей в сосудистое русло по градиенту осмотического или онкотического давления (при гиперальдостеронизме, гипергликемии, гиперальбуминемии).

П р о я в л е н и я. *В периферической крови* лейкопении могут проявляться равномерным снижением количества всех видов лейкоцитов или преимущественно одного или нескольких из них: лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов.

Начальные этапы лейкопений, как правило, сочетаются со снижением в крови числа молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов), по наличию которых можно косвенно судить о регенераторной способности лейкопоэтической ткани. При прекращении

действия причинного фактора может наблюдаться увеличение числа незрелых форм нейтрофилов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево).

Лейкопении нередко сочетаются с признаками дегенерации лейкоцитов. Они чаще выявляются в нейтрофилах и моноцитах. Дегенеративные изменения проявляются различными изменениями контура лейкоцитов (пойкилоцитоз), в частности шиловидными «выростами» цитолеммы, а также нуклеолеммы; наличием клеток разного размера (анизоцитоз); сморщиванием или набуханием клеток и их ядер; появлением вакуолей, токсогенной зернистости и включений в цитоплазме; гиперсегментацией или пикнозом ядер, разрушением их (кариорексис). Большое число дегенеративных форм лейкоцитов при лейкопении сочетается иногда с уменьшением числа сегментоядерных лейкоцитов и умеренным увеличением содержания палочкоядерных и даже метамиелоцитов (эта картина крови обозначается как дегенеративный ядерный сдвиг влево). Если увеличивается число сегментоядерных лейкоцитов с признаками дегенеративных изменений в них без увеличения числа палочкоядерных клеток, то говорят о дегенеративном ядерном сдвиге вправо.

В зависимости от вида лейкоцитов, дефицит которых обусловил развитие лейкопении, выделяют ее эозино-, базо- или нейтропенические, лимфопенические, моноцитопенические, а также «смешанные» разновидности. Нередко тип лейкопении может иметь диагностическое значение.

Изменение в *органах лейкопоэза* наблюдается лишь при выраженных лейкопениях. При этом в пунктатах костного мозга или лимфатических узлов отмечается уменьшение числа клеток моно-, миело- и(или) лимфоцитарного ростка.

Значение лейкопений. При выраженной лейкопении наблюдается снижение резистентности организма (главным образом противоинфекционной, а также противоопухолевой). Это обусловлено тем, что лейкоциты участвуют в реализации гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также фагоцитарной реакции. В связи с этим при лейкопениях часто наблюдается инфицирование организма (с развитием ринитов, бронхитов, плевритов, воспаления легких, конъюнктивитов и других форм инфекционного процесса), возможно развитие новообразований.

23.1.2. Лейкоцитозы

Лейкоцитозы (от лейко + греч. cytus — клетка + оз — патологический процесс, заболевание) — состояния, характеризующиеся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы, как правило, более $9 \cdot 10^9$/л.

Причины. Лейкоцитозы развиваются вследствие воздействия на организм разнообразных факторов физического, химического и чаще всего биологического характера экзогенного и эндогенного происхождения. Из факторов *физического* характера лейкоцитоз может вызвать периодическое воздействие на организм ионизирующей радиации в малых дозах; из *химических* агентов — алкоголь, некоторые лекарственные средства, умеренный дефицит кислорода в крови. Большинство причинных факторов лейкоцитоза — *биологического* характера. К ним относятся продукты жизнедеятельности живых и компоненты погибших вирусов, микроорганизмов, риккетсий и паразитов; иммунные комплексы «антиген — антитело»; повышенный уровень биологически активных веществ: лейкопоэтинов, гистамина, лимфокинов (трефонов), продуктов клеточного распада (нуклеопротеидов).

Механизмы развития. Лейкоцитозы развиваются в результате:

1) стимуляции нормального процесса лейкопоэза и выхода лейкоцитов из гемопоэтической ткани в периферическую кровь;

2) опухолевой активации лейкопоэза при лейкозах;

3) перераспределения лейкоцитов в сосудистом русле;

4) гемоконцентрации.

Усиление лейкопоэза в результате действия одного из указанных выше или других причинных факторов является обычно следствием повышения уровня или активности гуморальных стимуляторов лейкопоэза; лейкопоэтинов, колониестимулирующих факторов, а также снижения содержания ингибиторов пролиферации и индукторов дифференцировки клеток, в частности кейлонов. При этом наблюдается увеличение числа пролиферирующих клеток лейкопоэтической ткани, сочетающееся, как правило, с дифференцировкой их в зрелые лейкоци-

ты. Лейкоцитозы с таким механизмом развития называют регенераторными, «истинными» или «абсолютными» в отличие от *перераспределительных* («ложных», «относительных»), при которых отмечается локальное увеличение числа лейкоцитов в каком-либо сосудистом регионе без признаков гиперплазии лейкопоэтической ткани и увеличения общего числа лейкоцитов в крови. Это может наблюдаться после значительной физической нагрузки («миогенный» лейкоцитоз) при травматическом, гемотрансфузионном, анафилактическом шоке (увеличение числа лейкоцитов в микрососудах легких, печени, кишечника). Перераспределительный лейкоцитоз носит временный характер и не сопровождается увеличением числа молодых форм лейкоцитов. Нередко лейкоцитозы носят смешанный характер, когда отмечаются признаки стимуляции лейкопоэза с увеличением в крови молодых форм лейкоцитов, сочетающиеся с их регионарным накоплением (например, при локальном воспалении или местной аллергической реакции).

В случае *опухолевой трансформации клеток* лейкопоэтической ткани под влиянием канцерогенных факторов и развитии лейкоза лейкоцитоз является результатом увеличения числа делящихся нормальных, а также злокачественных клеток и выхода их из костного мозга в кровь.

Гемоконцентрационный лейкоцитоз является следствием гипогидратации организма различного происхождения (диареи, повторной рвоты, полиурии). При этом отмечается увеличение в единице объема крови числа не только лейкоцитов, но и других форменных элементов.

П р о я в л е н и я. В *периферической крови* при лейкоцитозах отмечается равномерное увеличение числа всех форм лейкоцитов или (чаще) преимущественно отдельных их видов: лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов. Это в большой мере определяется характером причинного фактора. Так, при аллергических реакциях отмечается преимущественное увеличение в крови числа эозинофилов (это связано с тем, что аллерген обусловливает высвобождение из лимфоцитов одного из лимфокинов — стимулятора эозинофильного лейкопоэза). Одновременно гистамин, высвобождающийся из тучных клеток под влиянием комплекса «антиген + антител + комплемент», потенцирует элиминацию эозинофилов из органов лимфопоэза в кровь. Метаболиты и компоненты

микроорганизмов (в частности, стрептококков, стафилококков), продукты распада клеток (при инфарктах, инсультах, росте опухолей) стимулируют миелопоэз и элиминацию в кровь гранулоцитов, в основном нейтрофилов. Многие вирусные (например коклюш, вирусный гепатит) и микробные (в частности, туберкулез, бруцеллез, сифилис) инфекции сопровождаются преимущественной стимуляцией лимфопоэза и увеличением числа лимфоцитов в периферической крови. Некоторые вирусы, бактерии и простейшие, вызывающие инфекционные заболевания (например, инфекционный мононуклеоз, краснуху, бруцеллез, малярию), активизируют также моноцитопоэз и элиминацию моноцитов из костного мозга в кровь с развитием моноцитоза.

Истинные лейкоцитозы («регенераторные», «абсолютные»), развивающиеся за счет усиления пролиферации клеток миелоцитарного ряда, сопровождаются изменениями в лейкоцитарной формуле, связанными с увеличением в крови числа имеющихся и в норме молодых форм клеток и(или) появлением тех, которые в норме отсутствуют. В таком случае говорят об изменении соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов — о ядерном сдвиге гранулоцитов (чаще всего нейтрофилов) влево или вправо. Применение этих термино в связано с расположением молодых нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) в левой части формулы Арнета и Шиллинга, а также в лабораторном бланке для обозначения количества лейкоцитов, а зрелых — в их правой части. Повышение количества молодых и незрелых форм нейтрофилов обозначается как их ядерный сдвиг влево, увеличение числа гиперсегментированных ядерных форм — как ядерный сдвиг вправо. Последнее нередко сочетается с уменьшением содержания палочкоядерных нейтрофилов и появлением признаков их дегенерации. Этот сдвиг называют дегенеративным ядерным сдвигом нейтрофилов вправо.

Учитывая, что имеется несколько форм незрелых нейтрофилов, их ядерный сдвиг влево разделяют на несколько степеней. О гипорегенеративном сдвиге говорят в случае увеличения содержания палочкоядерных нейтрофилов выше нормы — 6 % на фоне умеренного (обычного до $10-11 \cdot 10^9$/л) лейкоцитоза. Регенеративный сдвиг характеризуется увеличением выше нормы

процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов и появлением метамиелоцитов. Эти изменения сочетаются, как правило, с лейкоцитозом, достигающим уровня $13-18 \cdot 10^9$/л. Гиперрегенеративный сдвиг свидетельствует о выраженной гиперплазии миелоцитарного ростка лейкопоэтической ткани. Он сопровождается значительным увеличением уровня палочкоядерных нейтрофилов, наличием в периферической крови большого числа метамиелоцитов, а также появлением миелоцитов. Общее число лейкоцитов при этом может повышаться (до $20-25 \cdot 10^9$/л и более), быть нормальным, а иногда сниженным. Последнее наблюдается после длительного периода значительного лейкоцитоза и обусловлено истощением миелоидного ростка гемопоэтической ткани. Инфекционные заболевания, хронические гнойные процессы, протекающие со значительной интоксикацией, могут сопровождаться также регенеративно-дегенеративным ядерным сдвигом нейтрофилов влево. При этом в крови отмечается более или менее выраженное увеличение уровня палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов, которое может сочетаться со снижением содержания их сегментоядерных форм и признаками дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра. Общее число лейкоцитов при этом увеличено в большей или меньшей мере.

Указанные выше изменения соотношения зрелых и незрелых форм нейтрофилов могут быть оценены количественно путем расчета индекса ядерного сдвига (ИЯС), отражающего соотношение процентного содержания суммы всех молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) и их зрелых форм.

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{Количество палочкоядерных нейтрофилов + метамиелоцитов +...(\%)}}{\text{Количество сегментоядерных нейтрофилов (\%)}}$$

У здоровых взрослых людей ИЯС колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение его свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево, уменьшение — о сдвиге вправо.

Изменения в *органах лейкопоэза*. При значительных лейкоцитозах в пунктатах костного мозга и лимфатических узлов отмечаются признаки гиперплазии лимфопоэ-

тической ткани, увеличение размеров фолликулов и зародышевых центров лимфатических узлов.

Значение лейкоцитозов. В большинстве случаев лейкоцитоз сочетается с активацией функции лейкоцитов, в частности их фагоцитарной активности. Последнее способствует повышению специфической и неспецифической резистентности организма, отдельных его органов и тканей (защитно-приспособительная, адаптивная форма лейкоцитоза).

Вместе с тем лейкоцитоз, развивающийся при лейкозе в результате гиперплазии гемопоэтической ткани опухолевой природы, сопровождается снижением функциональной активности лейкоцитов (в частности, реакций фагоцитоза, способности синтезировать и высвобождать биологически активные вещества). Это обусловливает снижение активности реакций клеточного и гуморального иммунитета и как следствие противоинфекционной и противоопухолевой резистентности организма (патологическая форма лейкоцитоза).

Помимо указанных форм, отмечающихся при развитии патологических процессов, состояний или болезней, лейкоцитоз может наблюдаться также у здоровых людей и животных. Последнее отмечается при стрессе, во время беременности, после значительной физической нагрузки. Такие разновидности лейкоцитозов, связанных с выполнением какой-либо функции и носящих, как правило, перераспределительный или гемоконцентрационный характер, называют функциональными.

23.1.3. Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные [от греч. leukos — белый, белая (клетка) + haima — кровь + aides — подобный] реакции относятся к числу типовых процессов в системе лейкоцитов. Они характеризуются значительным увеличением числа их различных незрелых форм (вплоть до нормальных, неопухолевых бластных клеток) и, как правило (но не всегда), повышением общего количества лейкоцитов в периферической крови.

Название «лейкемоидные» указанные реакции получили в связи с тем, что «внешние» изменения в гемопоэтической ткани и в периферической крови при них напоминают изменения при лейкозах. Однако лейкемоид-

ные реакции никогда не трансформируются в тот лейкоз, на который они «гематологически» похожи.

Причины. В большинстве случаев лейкемоидная картина крови является реакцией на внедрение в организм агентов биологического характера: вирусов, риккетсий, микроорганизмов, паразитов, а также на действие биологически активных веществ, высвобождающихся при иммунных и аллергических процессах, при распаде тканей, в частности опухолей, при гемолизе эритроцитов и др. Следовательно, лейкемоидные реакции являются одним из симптомов других болезней, в большинстве случаев инфекционного (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, аденовирусные процессы) и аллергического (аллергический дерматит, системные заболевания соединительной ткани — ревматизм, красная волчанка и др.) характера, а также опухолевого роста.

Механизм развития лейкемоидных реакций заключается в реактивной очаговой гиперплазии различных нормальных ростков лейкопоэтической ткани, сопровождающейся стимуляцией лейкопоэза и элиминацией большого числа незрелых лейкоцитов, включая их бластные формы, из кроветворной ткани в кровь. Это обусловлено, с одной стороны, увеличением активности либо содержания в гемопоэтической ткани лейкопоэтических факторов и(или) уменьшением уровня в ней агентов, тормозящих деление и стимулирующих созревание клеток, в частности кейлонов.

Проявления. Картина периферической крови характеризуется обязательным значительным увеличением числа незрелых форм лейкоцитов, нередко включая бластные клетки (но не опухолевого характера), обычно одного-двух отдельных видов лейкоцитов.

По клеточному составу выделяют миелоцитарные, моноцитарные, лимфоцитарные и смешанные (например, лимфомоноцитарные или миеломоноцитарные) формы лейкемоидных реакций.

В зависимости от общего количества лейкоцитов в единице объема крови лейкемоидные реакции можно разделить на лейкопенические (лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9$/л), лейкоцитарные (от 10 до $50-80 \cdot 10^9$/л), а также с нормальным содержанием лейкоцитов.

В органах лейкопоэза обычно обнаруживаются признаки очаговой гиперплазии гемопоэтической ткани, а

также увеличение размеров фолликулов и зародышевых центров лимфатических узлов.

Значение лейкемоидных реакций. Часто лейкемоидные реакции сопровождаются увеличением числа зрелых форм лейкоцитов и их функциональной активности, в том числе фагоцитарной. Это обусловливает повышение специфической и неспецифической резистентности организма (в частности, противоинфекционной). Однако в случае преобладания в крови незрелых форм лейкоцитов, функциональная активность которых еще низка в связи с их недостаточной дифференцировкой, резистентность организма может снижаться.

23.2. ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ✓

Лейкоцитарная формула отражает соотношение различных видов циркулирующих в периферической крови лейкоцитов. Изменения лейкоцитарной формулы являются следствием увеличения или уменьшения содержания отдельных видов лейкоцитов.

Увеличение сверх нормы числа нейтрофилов, эозинофилов и других видов лейкоцитов обозначают соответствующими терминами: нейтрофилия (или нейтрофилез), базофилия, лимфоцитоз, моноцитоз.

В случае **уменьшения** содержания того или иного вида лейкоцитов применяют соответственно термины: *нейтропения, эозинопения, лимфопения, моноцитопения*. Термин базопения, как правило, не употребляют, так как и в норме базофилы могут отсутствовать в периферической крови. Отсутствие или значительное снижение числа всех видов зернистых лейкоцитов — гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) обозначают термином агранулоцитоз.

Если перечисленные термины отражают изменение лишь **относительного (процентного) содержания** того или иного вида лейкоцитов, говорят об относительной нейтрофилии, относительной нейтропении и т.д. Увеличение или уменьшение **абсолютного содержания** какого-либо вида лейкоцитов, т.е. количества данных клеток в единице объема крови, называют абсолютной нейтрофилией, абсолютной нейтропенией и т.д.

При характеристике изменений состава лейкоцитов следует оценивать как относительное, так и (обязательно!) абсолютное их содержание. Во многих случаях направленность этих изменений совпадает. Часто встречается, например, относительная и абсолютная нейтрофилия или нейтропения. Однако отклонение относительного (процентного) содержания клеток в единице объема крови не всегда отражает изменение их истинного, абсолютного количества. Так, относительная нейтрофилия может сочетаться с абсолютной нейтропенией (подобная ситуация возникает, если относительная нейтрофилия наблюдается в условиях значительной лейкопении: например, содержание нейтрофилов равно 80 %, а общее число лейкоцитов составляет лишь $1{,}0 \cdot 10^9$/л). Для определения абсолютного количества того или иного вида лейкоцитов в крови необходимо рассчитать эту величину исходя из знания общего числа лейкоцитов и процентного содержания соответствующих клеток (в приведенном примере 80 % от $1{,}0 \cdot 10^9$/л составит $0{,}8 \cdot 10^9$/л, что более чем в два раза меньше $2{,}0 \cdot 10^9$/л — нижней границы нормального абсолютного содержания нейтрофилов).

При общей оценке состояния периферической крови целесообразно ориентироваться на абсолютные, а не только на относительные величины, поскольку первые отражают истинное содержание тех или иных видов лейкоцитов в крови, а вторые характеризуют только соотношение различных клеток между собой в единице объема крови.

Кроме того, при нейтрофильных лейкоцитозах и лейкопениях определяется (как уже говорилось выше) **наличие и степень изменения соотношения зрелых и молодых** форм указанных **гранулоцитов**. Наличие изменений обозначают как сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов вправо или влево.

Анализ лейкоцитарной формулы (выявление изменений абсолютного содержания нейтрофилов, эозинофилов и других лейкоцитов, оценка направленности и выраженности нейтрофильного сдвига) позволяет определить вид лейкоцитоза или лейкопении по клеточному составу и предположить механизм их возникновения. Так, например, если увеличение общего числа лейкоцитов сочетается с абсолютной нейтрофилией, то говорят о нейтрофильном лейкоцитозе. Если повышение общего

числа лейкоцитов сопровождается абсолютной нейро- и эозинофилией, имеет место смешанный, нейтрофильно-эозинофильный лейкоцитоз. Снижение общего содержания лейкоцитов в сочетании с абсолютной лимфопенией — признак лимфоцитарной лейкопении и т.д. Наличие выраженного ядерного сдвига нейтрофилов влево при нейтрофильном лейкоцитозе обычно свидетельствует об истинной (регенераторной) природе этого лейкоцитоза, а отсутствие такого сдвига чаще наблюдается при перераспределительном механизме нейтрофильного лейкоцитоза или при нейтрофильной лейкопении.

24. ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Профессор П.Ф. Литвицкий

Гемобластозами (от греч. haima — кровь + blast — разрастание, росток + оз — патологический процесс, заболевание) обозначают опухоли, возникающие из кроветворных клеток.

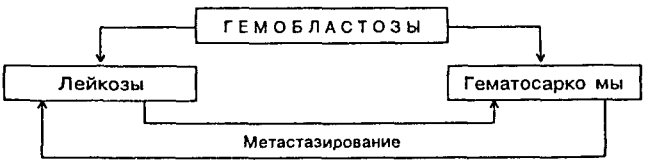
Гемобластозы, являясь новообразованиями, относятся по показателю смертности к группе заболеваний, которые называют «убийцей № 2» современного человека (первое место среди причин смерти «принадлежит» болезням сердечно-сосудистой системы). При этом гемобластозы как причина смерти занимают 1-е место среди всех болезней системы крови.

К гемобластозам относят две разновидности опухолей: лейкозы и гематосаркомы (схема 24).

Лейкозы (от греч. leuk — белый, относящийся к лейкоциту + оз — патологический процесс, заболевание) представляют собой опухоли, диффузно поражающие гемопоэтическую ткань костного мозга.

Схема 24

ВИДЫ ГЕМОБЛАСТОЗОВ



Долгое время в качестве синонима термина «лейкоз» использовался термин «лейкемия» (от греч. leuk + haima — кровь), «белокровие», предложенный Р. Вирховым. В последующем от этого термина отказались в связи с тем, что к лейкозам относятся (помимо опухолей, поражающих лимфо- и миелопоэтический росток) также и новообразования из эритро- и мегакариопоэтического ростка кроветворной ткани. Кроме того, термин «лейкемия» подразумевает увеличение числа лейкоцитов в крови, что при лейкозах наблюдается хотя и часто, но не всегда (при алейкемической и лейкопенической их формах число лейкоцитов соответственно в пределах нормального диапазона или ниже его).

Уровень заболеваемости лейкозами в разных странах мира колеблется в широком диапазоне: от 3 до 10 человек на 100 000 населения. При этом мужчины болеют различными формами лейкоза примерно в 1,5 раза чаще, чем женщины. Максимальный уровень заболеваемости хроническими лейкозами (чаще всего миелолейкозом) наблюдается у людей старше 40—50 лет, а острыми (чаще лимфобластным лейкозом) — в возрасте до 10—18 лет.

Гематосаркомы также происходят из кроветворных клеток, однако находящихся вне костного мозга. Кроме того, гематосаркомы в отличие от лейкозов характеризуются местным, локальным ростом. Их клетки первоначально не распространяются по системе кроветворения (до этапа метастазирования). Однако, учитывая единую опухолевую сущность обеих групп гемобластозов, лейкозы и гематосаркомы могут «переходить» друг в друга: метастазирование лейкозных клеток за пределы костного мозга (в лимфатические узлы, селезенку, миндалины и др.) приводит к развитию гематосарком, и наоборот, попадание клеток гематосарком в кроветворную ткань костного мозга обусловливает развитие лейкоза.

Использование термина «гематосаркома» для обозначения внекостномозговых гемобластозов обосновывается тем, что гемопоэтическая ткань развивается в эмбриогенезе из среднего зародышевого листка как разновидность соединительной ткани. Поэтому, как и другие соединительнотканные опухоли, они называются саркомами. К числу гематосарком относят все разновидности лимфо-, миело-, эритро-, мегакарио-, плазмобластных

сарком, а также морфологически не дифференцируемые гематосаркомы. По клеточному «представительству» гематосаркомы идентичны лейкозам.

На начальных этапах роста гематосаркома поражает какую-либо одну ткань, содержащую кроветворные клетки. В последующем, если эта опухоль не уничтожена (или не удалена), ее клетки могут метастазировать в костный мозг, придавая процессу генерализованный, «системный» характер (это получило название лейкемизации гематосаркомы).

24.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

П р и ч и н а м и гемобластозов, как и других опухолей, являются канцерогенные агенты химической, физической и биологической природы (характеристику их см. раздел «Опухоли»).

Одним из важных условий, способствующих возникновению гемобластозов, особенно лейкозов, является наличие «наследственно-генетического фактора. Об этом свидетельствует следующее: 1) наличие «лейкозных семей», в которых в ряде поколений несколько человек заболевали лейкозами, в том числе — одной гистологической формы. Сравнительно низкая «спонтанная» заболеваемость лейкозами ставит под сомнение допущение о случайности этих совпадений; 2) частое развитие лейкозов у людей с патологией хромосом (их разрывами, нарушением расхождения соматических или половых хромосом). Так, например, при трисомии по 21-й паре хромосом (свойственной синдрому Дауна) заболеваемость лейкозами во много раз выше, чем у людей без этой аномалии. Нарушение расхождения половых хромосом (являющееся, в частности, причиной синдромов Тернера — Шерешевского, Клайнфелтера) также нередко сочетается с развитием лейкозов (чаще миелоидных). «Нестабильность» хромосом, проявляющаяся частыми их разрывами (при синдромах Фанкони, Блюма), также сочетается с высоким уровнем развития лейкозов (чаще миелобластных); 3) высокая частота структурных изменений в хромосомах лейкозных клеток (правда, в данном случае трудно сказать, являются изменения в хромосомах причиной или следствием лейкоза). В качестве возможных факторов наследственной

предрасположенности к лейкозам в указанных случаях называют сниженную резистентность хромосом к действию мутагенных агентов (феномен «хромосомной нестабильности»), а также недостаточную активность ферментных систем репаративного синтеза нуклеиновых кислот.

Другим существенным условием, способствующим реализации действия канцерогенных факторов и возникновению гемобластозов, является низкая активность антиканцерогенных механизмов противоопухолевой резистентности организма. Эти механизмы препятствуют реализации эффектов канцерогенных агентов, «нейтрализуя», инактивируя и(или) элиминируя их (подробнее см. раздел «Опухоли»).

Трансформация нормальных гемопоэтических клеток в опухолевые является следствием изменения в геноме, обеспечивающего «переключение» нормальной генетической программы на программу формирования опухолевого атипизма. При этом под действием канцерогена опухолевой трансформации подвергается одна гемопоэтическая клетка, дающая в последующем (в процессе пролиферации) начало клону «однотипных» гемобластозных клеток. Существовавшая некоторое время гипотеза о первично-множественном, изначально «системном», происхождении лейкозов сейчас отвергнута.

В пользу моноклонового генеза лейкозов приводятся следующие аргументы:

1) наличие одинаковых структурных изменений в хромосомах всех лейкозных клеток у данного пациента, например, кольцевидных или дицентрических хромосом при лейкозах радиационного генеза; акроцентрической хромосомы (чаще всего в 21-й или 22-й паре) при миелолейкозе и др.;

2) однотипность поверхностных и цитоплазматических антигенов опухолевых клеток;

3) продукция лейкозными клетками иммуноглобулинов одного типа (при «секретирующих» лимфомах, лимфосаркомах, миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, «В-клеточных» лейкозах). Эти и ряд других фактов свидетельствуют о том, что в процессе канцерогенеза появляется одна «материнская» опухолевая клетка, дающая начало гемобластозу.

Важным условием, способствующим опухолевой трансформации клеток гемопоэтической ткани, является снижение активности антимутационных («антитрансформационных») механизмов противоопухолевой защиты. Они обеспечивают либо «блокаду» активирующихся клеточных онкогенов, либо их обнаружение и устранение с помощью ферментных систем репарации ДНК. Если указанные механизмы не «срабатывают», генетическая программа клетки переключается на программу «обеспечения» опухолевого атипизма.

24.2. ХАРАКТЕРИСТИКА АТИПИЗМА ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Термин атипизм (от а — отрицание, отсутствие чего-либо + греч. typikos — образцовый, обычный, примерный) означает отличие от нормы, отклонение от обычной структуры, формы, функции, характера течения процесса. По отношению к гемобластозам под атипизмом понимают совокупность существенных отличий биологических свойств (их качественных и количественных характеристик) опухолевых клеток при них от нормальных и других патологически измененных клеток гемопоэтической ткани.

В основе формирования атипизма гемобластозов лежит процесс опухолевой прогрессии. Автор концепции опухолевой прогрессии Л. Фулдс [Foulds L., 1961] понимал под этим процессом модификацию одного или нескольких свойств новообразования в результате изменения генетической программы клетки. Эти изменения развиваются и наследуются от «материнской» опухолевой клетки к «дочерним» независимо друг от друга. Опухолевая прогрессия по своему существу является механизмом нарастания степени злокачественности опухолевых клеток. Повышенная и постоянная изменчивость свойств опухолей, обусловливая их гетерогенность, создает условия для все большей приспособленности их клеток к условиям среды, включая и возможность «ускользания» от цитостатической терапии. Кроме того, «на путях» опухолевой прогрессии лейкозы и гематосаркомы из моноклоновых опухолей превращаются в поликлоновые. Причем из множества субклонов гемобластозов преимущественно развиваются наиболее «автономизированные», т.е. наиболее злокачественные

опухоли. В конце 70-х годов общие положения об опухолевой прогрессии были применены и в отношении гемобластозов. К числу основных проявлений опухолевой прогрессии гемобластозов были отнесены следующие:

1) трансформация гемобластозов из моноклоновых в поликлоновые;

2) переход лейкозов от алейкемической формы к лейкемической;

3) метастазирование гематосарком в костный мозг — «лейкемизация» их;

4) метастазирование лейкозных клеток во внекостномозговую гемопоэтическую ткань, а также — вне органов гемопоэза;

5) угнетение нормальных ростков кроветворной ткани с развитием анемии, тромбоцитопении, лейкопении;

6) снижение числа относительно дифференцированных опухолевых клеток и увеличение бластных их форм;

7) уменьшение (утрата) ферментной (биохимической) специфичности лейкозных клеток;

8) нарастание признаков клеточного атипизма;

9) формирование устойчивости к воздействию противоопухолевых (в частности, цитостатических) агентов — «ускользание» гемобластозов от лечения.

Процесс опухолевой прогрессии является основой формирования атипизма роста, обмена, функции и структуры гемобластозов. Учитывая, что проявления атипизма гематосарком сходны с таковыми у других новообразований (описанных в разделе «Патофизиология опухолей»), ниже приводится характеристика особенностей атипизма, свойственных лейкозам.

24.2.1. Атипизм роста

В костном мозге при лейкозах обнаруживают клетки, относящиеся к двум качественно разным типам гемопоэза: нормальному и лейкозному, опухолевому. Последний является результатом трансформации нормальной гемопоэтической клетки в лейкозную под влиянием канцерогенного агента. Кроме того, в ткани костного мозга выявляются признаки патологического «омоложения» состава гемопоэтических клеток. Это отражает процесс диффузного увеличения числа деля-

щихся лейкозных костномозговых клеток (в основном I—III классов), сопровождающегося нарастанием количества атипичных бластных и молодых клеток гемопоэтической ткани. В основе этого явления лежит возрастание числа пролиферирующих—лейкозных клеток, а также — торможение или блокада процесса их созревания.

В «периферической» крови отмечается комплекс изменений:

1. Часто (но не всегда) наблюдается лейкемическая картина крови, характеризующаяся увеличением количества лейкозных клеток различной степени зрелости; бластных форм и их предшественников, молодых клеток. Такая картина является следствием выхода в кровь атипичных клеток, количество которых в гемопоэтической ткани значительно повышено в связи с увеличением числа делящихся лейкозных клеток. Этому способствует увеличение «проницаемости» (в условиях опухолевого процесс) гистогематического барьера, который в норме препятствует элиминации незрелых и бластных клеток из костного мозга в кровь.

В зависимости от общего количества лейкоцитов и наличия бластных клеток в единице объема крови при лейкопролиферативных лейкозах выделяют четыре формы лейкоза:

1) *лейкемическая*, при которой число лейкоцитов превышает $50-80 \cdot 10^9/л$ и обнаруживается большое количество бластных форм лейкозных клеток;

2) *сублейкемическая* при числе лейкоцитов выше нормы (но до $50-80 \cdot 10^9/л$) при наличии большого количества бластных клеток;

3) *лейкопеническая*, при которой число лейкоцитов ниже нормы и обнаруживаются бластные лейкозные клетки;

4) возможен, однако, и такой вариант лейкоза, при котором количество лейкоцитов в периферической крови нормально, и отсутствуют бластные клетки. Эта разновидность лейкоза получила название *алейкемической*. В данном случае увеличение количества атипичных лейкоцитов, их бластных и молодых форм выявляется лишь в ткани костного мозга.

2. Для острого миелобластного лейкоза (одной из наиболее часто встречающихся форм лейкоза) характерно наличие признака «Hiatus leukaemicus»

(от лат. hiatus — ворота, провал, отсутствие + греч. leukaemia — лейкемия). Лейкемический «провал» характеризуется наличием в крови, с одной стороны, бластных и молодых лейкозных клеток (как правило, нейтрофильного ряда), с другой — зрелых сегментоядерных нейтрофилов и с третьей — отсутствием одной или нескольких переходных форм, например миелоцитов, промиелоцитов (отсюда термин — «провал»).

Причиной этого явления является торможение или блок процесса созревания лейкозных клеток, что относится к числу характерных проявлений атипизма дифференцировки опухолевых клеток вообще.

3. При хроническом миелолейкозе отсутствует признак лейкемического «провала», но, как правило, наблюдается так называемая эозинофильно-базофильная ассоциация лейкоцитов. Она характеризуется одновременным (совместным, ассоциированным) существенным увеличением количества лейкозных базофилов и эозинофилов в периферической крови. Этот признак является следствием того, что в костном мозге образуется большое количество атипичных бластных клеток и их предшественников миелоцитарного «ростка» гемопоэза. Из них созревает соответственно и большее количество зрелых форм лейкозных гранулоцитов всех направлений дифференцировки, в том числе эозинофилов и базофилов, которые в норме могут отсутствовать или обнаруживаются в сравнительно небольшом количестве.

4. Спутником большинства лейкозов является анемия. Выраженность ее интенсивно нарастает при острых формах лейкоза. При хронических же лейкозах анемия прогрессирует медленно. Но, учитывая длительное течение этих форм лейкозов, выраженность анемии при них значительна.

Анемия при лейкозах — результат действия многих факторов. К числу ведущих среди них относят следующие: подавление пролиферации клеток нелейкозного, в том числе эритропоэтического «ростка» гемопоэза лейкозными клетками, в частности их метаболитами, а также в связи с интенсивной утилизацией атипичными клетками субстратов обмена веществ; торможение деления нормальных стволовых клеток, в том числе дифференцирующихся впоследствии в эритроциты, в связи с избытком

атипичных клеток II, III классов (своеобразный механизм отрицательной обратной связи); образование «антиэритроцитарных» антител и Т-лимфоцитов-kil ler. Наиболее вероятно действие этого механизма при лимфобластных лейкозах, когда увеличивается частота мутаций атипичных клеток лимфоидного «ростка» гемопоэза, в том числе с образованием В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела, или Т-лимфоцитов, обладающих киллерной активностью против собственных эритроцитов (равно как и против каких-либо других клеток организма); расселение клеток лейкозного ростка гемопоэтической ткани по территории костного мозга с «вытеснением» других ростков гемопоэза, в том числе и эритроцитарного (своеобразная форма инфильтративного роста, характерного для злокачественных новообразований вообще); фиброзные изменения в костном мозге, сопровождающиеся уменьшением массы гемопоэтической ткани.

5. Развитие лейкозов нередко сопровождается более или менее выраженной тромбоцитопенией. Обусловливают ее развитие те же факторы, что и приводящие к анемии.

6. Тромбоцитопения и эритропения обусловливают снижение свертываемости крови. Это является следствием того, что тромбоциты и эритроциты содержат большинство факторов свертывающей системы крови, а также большое количество агентов, вызывающих адгезию и агрегацию ее форменных элементов.

7. В связи со снижением свертываемости крови у пациентов с лейкозами нередко наблюдается геморрагический синдром. Он проявляется частыми кровотечениями, в том числе в полости тела и полостные органы (желудок, кишечник, пищевод, мочевой пузырь и др.), а также кровоизлияниями. Важным фактором, способствующим кровотечениям и кровоизлияниям, нередко является «разрыхление» стенок сосудов, что является следствием образования в них метастазов — интрамуральных очагов опухолевой гемопоэтической ткани (гематосарком).

24.2.2. Биохимический атипизм

К этой разновидности атипизма можно отнести:

1. **Прекращение синтеза** в лейкозных клетках (главным образом в бластах) **отдельных ферментов или,** на-

против, **образование новых,** ранее отсутствовавших в этих клетках **энзимов**. В частности, нарастание степени «малигнизации» миелолейкоза в ходе опухолевой прогрессии нередко сопровождается утратой опухолевыми клетками «маркерных» ферментов, например кислотой фосфатазы или миелопероксидазы, и нарушением процессов обмена веществ, которые они регулируют.

2. Развитие **пара-** и **диспротеинемии**. Парапротеинемия характеризуется появлением в крови аномальных иммуноглобулинов, синтезируемых атипичными В-лимфоцитами, в большей или меньшей степени отличающихся по биохимическому составу и структуре от нормальных. Примерами их могут быть «нестандартные» моноклоновые иммуноглобулины: свободные легкие цепи (белок Бенс—Джонса); «полумолекулы» иммуноглобулинов, состоящие из отдельных белковых цепей без дисульфидных связей и др. Нарушение нормального соотношения различных фракций белков (альбуминов, глобулинов) в связи с увеличением уровня продуцируемых лейкозными плазматическими клетками иммуноглобулинов, обозначается как диспротеинемия.

В основе изменения ферментного и метаболического спектра лейкозных клеток, дис- и парапротеинемии лежит изменение генетической информации в атипичных лимфоцитах (экспрессия ранее «молчавших» или подавление «активированных» генов, мутация с последующей экспрессией какого-либо гена и др.), что и сопровождается образованием новых белковых молекул и отклонениями метаболизма.

Помимо указанных выше, характерных для лейкозов, признаков биохимического атипизма, при них наблюдаются и другие, свойственные большинству злокачественных опухолей проявления этого вида атипизма: нарушение обмена углеводов, белков, липидов, ионов и минеральных соединений, кислотно-основного состояния (см. раздел «Опухоли»).

24.2.3. Структурный атипизм

Структурный атипизм проявляется, с одной стороны, изменением соотношения числа клеток, «представляющих» лейкоз, с другими клетками гемопоэтической ткани (своеобразное выражение **тканевого атипизма**

опухолей, характеризующегося изменением количественного соотношения отдельных тканевых и клеточных элементов новообразования), а с другой — нарушением структуры отдельных клеток (**клеточный атипизм**). Последний характеризуется, как правило, увеличением объема клеток и ядра, изменением формы (нередко с образованием уродливых клеток-«монстров») и как следствие возрастанием ядерно-цитоплазматического соотношения, изменением числа, формы и объема субклеточных структур.

Формирование тканевого и клеточного атипизма лейкозов обусловлено многими факторами. В числе главных среди них следует назвать следующие: изменения в геноме, что сопровождается нарушением синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов и других компонентов, необходимых для пластических процессов; нарушение биохимического состава и структуры мембран, что обусловливает, в частности, изменение формы и величины лейкозных клеток, а также их органелл; расстройство механизмов восприятия сигналов (нервных, гуморальных), регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки клеток, а также их взаимодействия.

24.2.4. Функциональный атипизм

Данное проявление атипизма характеризуется расстройством следующих функций лейкозных клеток:

1. **Нарушение функционирования опухолевых клеток, относящихся к А, В и Т-субсистемам иммунокомпетентной системы.** Это проявляется снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, а также нарушением механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета. В совокупности указанные нарушения обусловливают развитие иммунодефицитных состояний. Они характеризуются снижением противоинфекционной устойчивости организма (в связи с чем пациенты с лейкозами часто болеют и даже погибают от различных инфекционных заболеваний — пневмонии, сепсиса, фурункулеза), а также антибластомной резистентности. Именно этим объясняется тот факт, что заболеваемость другими опухолями у пациентов с лейкозами значительно выше, чем у пациентов с «нелейкозными» формами патологии, в частности системы крови.

2. **Изменение** (как правило, снижение) специфических **функций атипичных эритроцитов и тромбоцитов** соответственно при эритромиелозе, мегакариобластном и мегакариоцитарном лейкозах. Это сопровождается развитием анемии, нарушениями в системе гемостаза с формированием тромбогеморрагического синдрома, расстройством регулирующей рост клеток функции тромбоцитов (продуцирующих фактор роста, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток эндотелия, фибробластов, которые в свою очередь синтезируют коллаген и другие волокна соединительной ткани). Указанные изменения часто обусловливают развитие диффузного фиброза в костном мозге, характерного для мегакариобластного лейкоза.

Дисфункция лейкозных клеток является следствием расстройства процесса их созревания (как отражение атипизма дифференцировки опухолей), снижения активности и нарушения структуры ферментов в них (ферментопатий), изменения строения и физико-химических свойств клеточных мембран (мембранопатий).

Совокупность указанных выше, а также иных изменений, являющихся следствием опухолевого атипизма лейкозов, обусловливает и некоторые другие, характерные для лейкозов проявления. К ним относится, в частности, **развитие лихорадочных состояний**, которые наблюдаются более чем у ⅔ пациентов с лейкозами. Лихорадка у них развивается вследствие повышенного лизиса атипичных лейкоцитов, сопровождающегося высвобождения из них «вторичного пирогена» — интерлейкина-1. Кроме того, повышение температуры тела нередко является результатом развития инфекционного процесса (на фоне сниженной противоинфекционной активности иммунной системы).

Лейкозы характеризуются также **нарушением течения** некоторых **адаптивных процессов и реакций**. Например, такой процесс, как воспаление, у пациентов с лейкозами протекает с преобладанием альтеративных, экссудативных и язвенно-некротических реакций. Это обусловлено, в частности, более или менее выраженной депрессией иммунных механизмов организма, гипопротеинемией, повышением проницаемости сосудистых стенок при формировании в них экстрамедуллярных очагов гемопоэза. Последнее может препятствовать также и

развитию адекватной артериальной гиперемии в тканях (в связи с нарушением механизмов расширения артериол). Опухолевая модификация свойств тромбоцитов и эритроцитов обусловливает также расстройство механизмов тромбообразования, что может увеличить объем кровопотери или кровоизлияния у пациентов с лейкозами.

24.3. ВИДЫ ЛЕЙКОЗОВ

Единой, общепринятой классификации лейкозов на сегодняшний день не разработано. В связи с этим они условно дифференцируются по нескольким признакам. К числу наиболее значимых с теоретической и практической точек зрения относят морфологические особенности лейкозных клеток, их структурную и гистохимическую дифференцируемость, число зрелых и бластных клеток в единице объема периферической крови, особенности клинического течения и др.

Одним из наиболее распространенных в клинической гематологии критериев дифференцировки лейкозов считается морфология клеток, «представляющих» лейкоз в костном мозге и периферической крови. По этому критерию они подразделяются на две группы: острые и хронические. Для острых лейкозов характерно наличие большого числа бластных лейкозных клеток. Названия различных форм лейкозов происходят от названий нормальных «предшественников» лейкозных клеток: миелобластный, лимфобластный, мегакариобластный, эритролейкоз и др. Если лейкозные клетки структурно не идентифицируются, то такой острый лейкоз называют морфологически не дифференцируемым. В этом случае лейкозные клетки отличают по их другому относительно стабильному признаку — гистохимическим особенностям (см. выше). При хронических лейкозах в костном мозге и крови появляются дифференцирующиеся опухолевые клетки. Для этих форм лейкоза характерно (как правило) длительное сохранение признака моноклоновости. Поскольку хронические лейкозы являются «зрелоклеточными» опухолями, их обозначают по названиям тех клеток крови, которые составляют «субстрат» данного лейкоза: миелолейкоз, лимфолейкоз, моноцитарный, мегакариоцитарный лейкоз, эритремия и др.

Виды лейкозов

I. По виду клетки-«родоначальницы» лейкоза:

1. При острых лейкозах:
   1) миелобластный,
   2) лимфобластный,
   3) монобластный (миеломонобластный),
   4) эритромиелоз (эритролейкоз),
   5) мегакариобластный,
   6) плазмобластный,
   7) промиелоцитарный,
   8) недифференцируемый (морфологическими методами).
2. При хронических лейкозах:
   1) миелолейкоз,
   2) лимфолейкоз,
   3) моноцитарный (миеломоноцитарный),
   4) эритромиелоз,
   5) эритремия,
   6) мегакариоцитарный и др.

II. По общему количеству лейкоцитов (для «лейкопролиферативных» лейкозов) и наличию бластных клеток в периферической крови:

1. Лейкемические:
   1) число лейкоцитов более $50—80 \cdot 10^9$/л;
   2) наличие большого количества бластов.
2. Сублейкемические:
   1) число лейкоцитов выше нормы, но до $50—80 \cdot 10^9$/л;
   2) как правило, наличие большого количества бластов.
3. Лейкопенические:
   1) число лейкоцитов ниже нормы;
   2) наличие бластных клеток.
4. Алейкемические:
   1) число лейкоцитов в пределах нормального диапазона;
   2) бластные клетки не обнаруживаются.

III. По дифференцируемости лейкозных клеток:

1. Морфологически дифференцируемые.

2. Морфологически не дифференцируемые, но дифференцируемые по цитохимическим признакам (выявление миелопероксидазы, кислой фосфатазы, липидов, полисахаридов в лейкозных миелобластах; отсутствие реакций на миелопероксидазу и липиды в лимфобластах; наличие высокоположительной реакции на кислую фосфатазу в монобластах).

3. Морфологически и цитохимически не дифференцируемые.

IV. По течению и выраженности опухолевой прогрессии лейкозов:

1. Острые:
   1) длительность течения лейкоза обычно до 2—18 мес (при успешном лечении ремиссии могут длиться более 5—10 лет);
   2) в периферической крови: большое число бластов, «лейкемические ворота» (при миелобластном лейкозе), признаки быстро нарастающей анемии, тромбоцитопении;
   3) выраженная опухолевая прогрессия.
2. Хронические:
   1) длительность течения лейкоза, как правило, более 2—4 лет (при успешном лечении возможны ремиссии более 15—20 лет);
   2) в периферической крови сравнительно немного бластных лейкозных клеток;
   3) признаки опухолевой прогрессии выражены незначительно.

24.4. ОТЛИЧИЕ ЛЕЙКОЗОВ И ЛЕЙКЕМОИДНЫХ РЕАКЦИЙ

Нередко возникает необходимость дифференцировать лейкозы от лейкемоидных реакций. В связи с этим в табл. 12 приводятся некоторые критерии их отличия.

Из табл. 12 следует, что лейкозы и лейкемоидные реакции по своему «существу» — качественно различные явления. В связи с этим уместно еще раз подчеркнуть, что лейкемоидные реакции не «переходят» в лейкоз, с которым они морфологически сходны.

Таблица 12. **Отличие лейкемоидных реакций от лейкозов**

Критерии	Лейкемоидные реакции	Лейкозы
Причины	Обычно факторы биологического происхождения, вызывающие другие болезни (бактерии, паразиты, риккетсии, вирусы), или биологически активные вещества, образующиеся при инфекционном, аллергическом, опухолевом процессах	Канцерогенные агенты
Механизмы развития	Активация пролиферации нормальных клеток лейкопоэтической ткани	Трансформация нормальной клетки гемопоэтической ткани костного мозга в опухолевую
Костный мозг		
Проявления:	Очаговая гиперплазия нормальных клеток лейкопоэтической ткани	Генерализованная опухолевая гиперплазия гемопоэтической ткани
Периферическая кровь		
— бластные и молодые формы лейкоцитов	Всегда большое число неопухолевых клеток	Часто, но не всегда, повышенное число опухолевых клеток
— лейкоциты с токсогенной зернистостью и при знаками дегенерации	Как правило, большое число	Отсутствуют или встречаются в небольшом количестве
— «Hiatus leukaemieus»	Отсутствует (при миелоцитарной лейкемоидной реакции)	Характерен для острого миелобластного лейкоза
— «эозинофильно-базофильная ассоциация»	Как правило, отсутствует (при миелоцитарной лейкемоидной реакции)	Характерна для хронического миелолейкоза

25. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Доцент Р.Ф. Юрин
Доцент В.В. Падалко
Чл.-корр. Российской АЕН С.В. Грачев

Физиологическое значение системы гемостаза (от греч. haima — кровь + stasis — остановка) крови двоякое. С одной стороны, она поддерживает реологические свойства крови, сохраняя плазму в жидком, а форменные элементы в должном агрегатном состоянии, с другой — обеспечивает свертывание белков крови, адгезию и агрегацию ее форменных элементов и образование тромба, предупреждая тем самым потерю значительного количества крови в случае нарушения целостности сосудистой стенки.

Система гемостаза весьма сложна. Она включает в себя десятки факторов, обеспечивающих функционирование свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических механизмов. Факторы системы гемостаза (прокоагулянты, антикоагулянты, ингибиторы антикоагулянтов и др.) содержатся, как правило, в неактивном состоянии в плазме, клетках крови, тканях и сосудистой стенке.

25.1. ВИДЫ КОАГУЛОПАТИЙ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Нарушения функций системы гемостаза называют коагулопатиями. Различают следующие их формы.

1. Чрезмерное повышение свертываемости крови, что выражается усилением процесса коагуляции ее белков и тромбообразования — *гиперкоагуляцией* и *тромботическим синдромом*.

2. Значительное понижение свертываемости крови, что выражается ослаблением процесса коагуляции ее белков и формирования тромба — *гипокоагуляцией* и *геморрагическим синдромом*.

3. Двухфазное нарушение свертываемости крови, при котором фаза гиперкоагуляции, сопровождаясь интенсивным потреблением прокоагулянтов, переходит вследствие этого в фазу гипокоагуляции — так называемая коагулопатия потребления или *тромбогеморрагический синдром*.

25.1.1. Гиперкоагуляция. Тромботический синдром

Повышение свертываемости крови и тромбообразования может происходить в результате действия следующих механизмов:

1) увеличения концентрации в крови прокоагулянтов;

2) чрезмерной активации прокоагулянтов, т.е. повышенного образования активированных факторов свертывания;

3) снижения концентрации или угнетения активности антикоагулянтов;

4) снижения концентрации или угнетения активности фибринолитических факторов.

Первый из названных механизмов развития гиперкоагуляции является наиболее редким. Даже в нормальных условиях прокоагулянтов в крови содержится гораздо больше, чем необходимо для свертывания крови (это своего рода физиологический резерв на случай ранения кровеносных сосудов). Однако этот «потенциал» прокоагулянтов сдерживается активностью антикоагулянтов и фибринолитических факторов. Тем не менее встречаются случаи, когда гиперкоагуляция связана со значительным повышением концентрации плазменных или пластиночных (тромбоцитарных) прокоагулянтов (например, выраженные гиперпротромбинемия, гиперфибриногенемия, тромбоцитоз). Эти нарушения могут быть связаны с избыточным синтезом прокоагулянтов, усилением тромбоцитопоэза или же со значительной гемоконцентрацией.

Второй механизм — чрезмерная активация прокоагулянтов — встречается гораздо чаще. В качестве причин выступают тяжелая травма или оперативное вмешательство, ожоги, массивный гемолиз, шок, сепсис и т.п. Гиперкоагуляция при перечисленных патологических состояниях может достигать крайней степени в виде так называемого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), характеризующегося образованием множественных тромбов как в магистральных сосудах, так и в сосудах микроциркуляторного русла.

Большое практическое значение имеют третий и четвертый механизмы формирования повышенной свертыв-

ваемости крови — за счет недостаточного содержания в крови или низкой активности антикоагулянтов и фибринолитических факторов. Так, например, тяжелый тромботический синдром развивается при дефиците антитромбина-III (его синтез может нарушаться при заболеваниях печени и почек, при развитии злокачественных новообразований или вследствие соответствующего генетического дефекта). Тромботический синдром может быть тесно связан своим происхождением с недостатком основного компонента фибринолитического механизма — плазминогена или дефицитом его активаторов, а также, напротив, с избытком ингибиторов фибринолиза (антиплазминов и др.). Причины нарушения выработки названных фибринолитических факторов выявляются не всегда, однако во многих случаях расстройства фибринолиза связаны с повреждением стенок сосудов (при васкулитах, атеросклерозе и др.), ростом злокачественных опухолей, токсикозами и т.п. Возможен лекарственный генез гиперкоагуляции крови. Например, длительный прием гормональных противозачаточных препаратов обусловливает усиление агрегационной способности тромбоцитов и снижение уровня антитромбина-III. Гепарин и фибринолитические препараты, применяемые при лечении тромбозов, в случае длительного использования или сразу после их отмены могут провоцировать гиперкоагуляцию, поскольку первый из них в процессе своего действия снижает содержание антитромбина-III в плазме, а вторые, в конечном счете, аналогичным образом действуют на уровень плазминогена. Этим же объясняется появление так называемых рикошетных тромбов в процессе лечения тромботического синдрома гепарином или фибринолитическими препаратами.

Сам по себе тромботический синдром представляет значительную опасность для организма. Характер и тяжесть расстройств кровообращения при тромбозе определяются количеством, диаметром и типом пораженных сосудов (артерия, вена или сосуды микроциркуляторного русла), наличием коллатералей, скоростью формирования тромба. Последствия тромбоза зависят также от значимости пораженного органа для жизнедеятельности организма. Наиболее опасен тромбоз сосудов головного мозга, сердца, надпочечников, поджелудочной железы, кишечника. Гиперкоагуляция выступает как важнейший

механизм формирования тромботических осложнений при таких заболеваниях, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др. При тромбозах всегда существует также угроза эмболии.

25.1.2. Гипокоагуляция. Геморрагический синдром

В основе снижение свертываемости крови лежат следующие механизмы:

1) снижение концентрации в крови прокоагулянтов;

2) недостаточная активация прокоагулянтов, т.е. пониженное образование активированных факторов свертывания;

3) повышение концентрации или чрезмерная активация антикоагулянтов;

4) повышение концентрации или чрезмерное усиление активности фибринолитических факторов.

Первый из названных механизмов (дефицит прокоагулянтов) встречается часто. Он может быть обусловлен тромбоцитопенией, тромбоцитопатией, недостаточным или нарушенным синтезом различных плазменных факторов свертывания, чрезмерно повышенным потреблением данных факторов в процессе коагуляции.

Поскольку ряд прокоагулянтов образуется в печени, патология этого органа сопровождается снижением синтеза факторов I (фибриногена), II (протромбина), V (проакцелерина), VII (проконвертина) и ряда других. Вот почему при тяжелых инфекционных заболеваниях, токсических и алкогольных поражениях печени наблюдается гипофибриногенемия, гипопротромбинемия и т.д. Иногда встречается нарушение синтеза этих факторов. В таких случаях говорят о дисфибриногенемии, диспротромбинемии и т.п., а возникающая при этом гипокоагуляция объясняется функциональной «недостаточностью» структурно измененных прокоагулянтов.

Многие из перечисленных факторов свертывания синтезируются в печени с участием витамина К (факторы II, VII и ряд других) — это так называемые витаминозависимые прокоагулянты. Их синтез становится ограниченным при недостаточном уровне в организме указанного витамина.

Уменьшение или аномалии синтеза прокоагулянтов могут быть детерминированы генетически. Так, среди

различных форм гипокоагуляции сравнительно часто встречается гемофилия А — наследственное заболевание, в основе которого лежит дефицит так называемого антигемофильного глобулина — плазменного фактора VIII. Механизм наследования гемофилии А — рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой. Существуют также более редкие варианты гемофилии: гемофилия В (дефицит или структурная аномалия фактора IX) с аналогичным механизмом наследования и гемофилия С (дефицит фактора XI) с аутосомным типом передач по наследству. Возможен наследственно обусловленный дефицит и других факторов (I, II, V, VII, X и др.), однако частота, с которой они встречаются, весьма незначительна.

Известен механизм снижения концентрации в крови прокоагулянтов, обусловленный связыванием их аутоантителами (это относится к факторам V, VIII, IX и др.). Причины формирования аутоиммунного механизма гипокоагуляции не всегда могут быть установлены. В ряде случаев провоцирующую роль играет наличие тяжелых заболеваний (злокачественных опухолей, сепсиса и др.) или длительный прием некоторых лекарственных препаратов.

Второй механизм развития гипокоагуляции — недостаточная активация прокоагулянтов (при их нормальной концентрации в крови). Снижение активирующей роли тромбоцитов (дефицит пластиночного фактора 3, АДФ и др.), как правило, связано с наличием выраженной тромбоцитопении или тромбоцитопатии. Нарушение активации прокоагулянтов, особенно на начальных этапах свертывания крови, может быть вызвано также расстройствами функционирования калликреин-кининовой системы (здесь в качестве причин могут выступать болезни печени, сепсис, обширные воспалительные процессы; описан наследственный дефицит компонентов этой системы).

Третий механизм гипокоагуляции связан с нарушениями в системе противосвертывающих факторов. Так, например, при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях, при некоторых лейкозах, лучевой болезни возможно возникновение гипергепаринемии. При патологии печени может возрастать активность антитромбопластинов. Наконец, при аутоиммунных заболеваниях и расстройствах белкового обмена описано

появление в крови необычных, патологических белков, обладающих антикоагулянтной активностью.

Четвертый путь развития гипокоагуляции — чрезмерная активация фибринолитических механизмов. Как известно, фибринолиз осуществляется с помощью фермента плазмина (фибринолизина), образующегося из плазминогена (профибринолизина) под влиянием физиологических активаторов, содержащихся в плазме и форменных элементах крови, а также во многих тканях. Массивное выделение в кровь тканевых активаторов плазминогена может происходить при обширных травмах, ожогах, некрозе тканей, различных токсических состояниях. Аналогичную роль могут сыграть микробные киназы при тяжелых инфекционных заболеваниях. Гипокоагуляция в условиях избытка плазмина объясняется тем, что он расщепляет не только фибрин и фибриноген, но также факторы свертывания V, VIII и некоторые другие.

К причинам гипокоагуляции, о которых говорилось выше, следует добавить группу лекарственных препаратов, применяемых в целях профилактики и лечения состояний гиперкоагуляции и тромбоза. Это антикоагулянты (гепарин, антагонисты витамина К и др.) и фибринолитические препараты (фибринолизин, стрептокиназа и др.). Их передозировка или неправильное назначение опасны развитием гипокоагуляции и геморрагического синдрома. Такие же осложнения возможны и при назначении других медикаментов. Например, цитостатические средства могут вызвать тромбоцитопению и нарушение синтеза прокоагулянтов в печени, а антибиотики — приводить к развитию дисбактериоза кишечника и в связи с этим к нарушению эндогенного (микробного) синтеза витамина К и соответствующему гиповитаминозу (как известно, в нормальных условиях этот эндогенный синтез является важным дополнением к потреблению витамина К с пищей). Наконец, многие лекарственные средства могут стать причиной формирования аутоиммунной патологии тромбоцитов и других компонентов свертывающей системы крови.

Повышенная кровоточивость при геморрагическом синдроме проявляется наклонностью к повторным кровоизлияниям и кровотечениям, возникающим даже после незначительной травмы (ушиба, укола, пореза)

или даже «самопроизвольно», без достаточно заметной самому больному причины.

В условиях гипокоагуляции даже небольшие хирургические операции (удаление зуба и т.п.) могут стать смертельно опасными, если не проводить профилактической коррекции нарушенной свертываемости крови и не предпринимать энергичных мер с целью прекращения начавшейся кровопотери. Массивные или повторные потери крови чреваты также развитием постгеморрагической анемии.

Если геморрагические проявления у больного существуют постоянно или достаточно часто повторяются, говорят о геморрагическом диатезе (от греч. diathesis — предрасположенность, склонность к чему-либо). Геморрагический диатез характерен для наследственных форм гипокоагуляции (гемофилии и др.), наследственных тромбоцитопатий, затяжных тромбоцитопенических состояний, хронических болезней печени и т.п. Острый геморрагический синдром возникает как осложнение многих форм патологии — посттравматических состояний, лучевой болезни, лейкозов, инфекционных болезней, различных отравлений, лекарственной болезни.

Существенно, что геморрагический синдром сопровождает не только состояния гипокоагуляции, но и некоторые формы патологии сосудистой стенки (так называемые вазопатии), например геморрагический васкулит. В основе этого заболевания лежит тяжелый воспалительный процесс, поражающий капилляры и другие мелкие кровеносные сосуды и вызывающий повышение их проницаемости (для эритроцитов, тромбоцитов) и нарушение эластичности (в виде повышенной ломкости, микроразрывов). В качестве причин вазопатий выступают инфекционные и токсические агенты, гиповитаминозы (С, Р), лекарственные препараты (часто с аутоиммунным механизмом их действия).

25.1.3. Коагулопатии потребления. Тромбогеморрагический синдром

Коагулопатия потребления возникает вследствие интенсивного использования основных прокоагулянтов в процессе генерализованного — диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома).

В данном случае одна форма коагулопатии сменяет другую: фаза гиперкоагуляции (ДВС-синдром) переходит в фазу гипокоагуляции, а тромботический синдром осложняется (дополняется) развитием геморрагического синдрома. Такая сложная, смешанная форма коагулопатии носит название тромбогеморрагического синдрома ТГС).

Во многих случаях ТГС протекает остро: переход первой его фазы во вторую происходит в течение десятков минут или нескольких часов. Нередко синдром носит подострый, затяжной, иногда - волнообразный характер; в этих случаях длительность его изменяется многими часами или несколькими днями.

Не всякая гиперкоагуляция «автоматически» влечет за собой достаточно выраженную, в форме геморрагического синдрома, гипокоагуляцию. Гиперкоагуляция должна быть интенсивной, распространенной; только в этом случае она сопровождается значительным потреблением прокоагулянтов — у больного развивается тромбоцитопения, гипофибриногенемия, снижение содержания в крови факторов V, VII и др. Кроме эффекта потребления прокоагулянтов при ДВС-синдроме, отмечается еще одно изменение гипокоагуляционного характера: быстрое и диссеминированное тромбообразование сопровождается резкой активацией противосвертывающих и фибринолитических механизмов, т.е. своего рода защитой, противодействующей тромбозу реакцией.

Таким образом, смена фаз ТГС, развитие часто тяжелой (вплоть до полной несвертываемости крови) гипокоагуляции объясняется неблагоприятным сочетанием трех эффектов первой (гиперкоагуляционной) фазы: значительным потреблением прокоагулянтов, чрезмерной активацией антикоагулянтов и выраженной стимуляцией фибринолитических механизмов.

Как правило, ТГС развивается как осложнение многих тяжелых болезней, которые могут сопровождаться ДВС-синдромом. В первую очередь речь идет об инфекционных, септических и гнойно-септических заболеваниях, всех видах шока и коллапса, терминальных состояниях. ТГС вызывают обширные травмы, ожоги, некротические поражения паренхиматозных органов (печени, почек, поджелудочной железы и др.), тяжелые формы

акушерской патологии, поздние стадии развития злокачественных опухолей. ДВС-синдром может возникнуть также при остром внутрисосудистом гемолизе, после сложных и длительных хирургических вмешательств. В качестве причин синдрома могут выступить различные отравления (уксусной кислотой, фосфорорганическими соединениями, метанолом и др.), укусы змей и лекарственные препараты, влияющие на свертывание крови, при неправильном их применении.

При перечисленных видах патологии развитие ТГС означает грозное осложнение, которое может стать непосредственной причиной смерти. При острой форме ТГС летальность достигает 30—60%. Это объясняется тем, что при ТГС в организме сочетаются последствия двух тяжелых синдромов — тромботического и геморрагического. Многочисленные тромбы, сгустки фибрина и агрегаты форменных элементов крови вызывают расстройства регионарного кровообращения и микроциркуляции. Гемодинамические расстройства нарастают также за счет сопутствующих тромбозу процессов тромбоэмболии. Как следствие наступают дистрофия многих органов, почечная недостаточность, мозговые нарушения и т.п. В фазу гипокоагуляции к этому присоединяются геморрагические осложнения — множественные кровоизлияния, нередко массивные кровотечения, остановка которых в условиях существенно нарушенных механизмов гемостаза является крайне сложной задачей.

25.2. ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Коррекция расстройств системы гемостаза проводится по нескольким направлениям.

Во-первых, это этиотропная терапия. Она предусматривает устранение действия патогенных факторов (включая противомикробную, противовоспалительную, антиаллергическую и детоксицирующую терапию), ликвидацию дефицита того или иного необходимого агента (например, витамина К), лечение болезней кроветворных органов, печени, почек, травматических состояний и др.

Во-вторых, это патогенетическая терапия. Она включает в себя методы коррекции нарушенных звеньев гемостаза (включая заместительное лечение), иммуносу-

прессивную терапию (при аутоиммунных нарушениях) и создание оптимальных условий для репаративных процессов.

Восстановительная терапия включает в себя полноценное питание, применение витаминов, стимуляторов тромбоцитопоэза и т.п.

Что касается методов корригирующей терапии, то они весьма различны.

Наиболее важное практическое значение в проведении антикоагулянтной, тромболитической и гемостатической терапии принадлежит методам фармакокоррекции. С этой целью применяются лекарственные средства, являющиеся аналогами физиологических компонентов свертывающей системы крови (тромбин, фибриноген, гепарин, плазмин и др.) или действующие как активаторы либо ингибиторы тех или иных звеньев этой системы (антивитамин К, стимуляторы и ингибиторы фибринолиза, препараты антигепаринового действия и т.п.).

Широко используется также, особенно в гемостатической терапии, переливание крови и ее компонентов. Наибольшую ценность представляют препараты в форме свежезамороженной плазмы, ее преципитатов и концентратов, содержащих такие факторы свертывающей системы, которые в настоящее время еще не могут быть получены в чистом и пригодном для хранения виде. При отсутствии этих препаратов применяется свежая плазма или свежая донорская кровь. Глубокая тромбоцитопения требует введения тромбоцитной массы, а в еще более тяжелых случаях (при аплазии костного мозга) возможно проведение миелотрансплантации. Переливание длительно хранившейся консервированной крови, как правило, противопоказано, поскольку в ней не сохраняются в активном состоянии многие факторы свертывающей системы и, наоборот, содержится значительное количество агрегированных эритроцитов, тромбоцитов, продуктов распада форменных элементов и компонентов плазмы.

В определенных случаях показана инфузия плазмозаменителей, электролитных и других корригирующих растворов для устранения гемоконцентрации, водно-электролитных расстройств и нарушений кислотно-основного состояния организма.

В последнее время приобретают широкое практическое значение различные методы экстракорпоральной коррекции нарушенного состава крови. Для этого кровь больного пропускается через специальные аппараты, где может проводиться: 1) гемосорбция (поглощение из крови токсических соединений); 2) гемодиализ (очищение крови от токсичных веществ, избытка электролитов и т.п.; 3) плазмаферез (отделение плазмы от форменных элементов с целью очищения ее от аномальных белков, аутоантител, избытка фибриногена и т.п. и последующее возвращение ее в сосудистое русло); 4) тромбоцитоферез (освобождение крови от избытка тромбоцитов при слишком высоком тромбоцитозе).

Из хирургических методов применяются операции по удалению тромбов из сосуда (или при невозможности этого вшивание сосудистых протезов), экстирпации селезенки при некоторых аутоиммунных тромбоцитопениях, перевязка кровоточащих сосудов. При кровотечениях из мелких сосудов и капилляров применяются давящие повязки, местное охлаждение, наложение биологического «клея» или гемостатической губки, орошение растворами гемостатиков локального действия.

Лечение коагулопатий требует четкого распознавания формы и глубины развития патологии в системе гемостаза, выявления патогенетического звена, ответственного за развитие тромботических или геморрагических расстройств. Постановке точного диагноза и контролю за проводимой терапией помогает исследование коагулограммы больного — комплексного лабораторного анализа свертывающей системы крови, включающего до 10—20 различных тестов. Исследование коагулограммы позволяет также выявить легкие, скрытые (так называемые лабораторные) коагулопатии, протекающие в форме предтромботических и предгеморрагических состояний, и своевременно провести их коррекцию. Последнее имеет большое значение в профилактике тромбозов и геморрагий, осложняющих течение таких заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В норме сердечно-сосудистая система оптимально обеспечивает текущие потребности органов и тканей в кровоснабжении. При этом уровень системного кровообращения определяется деятельностью сердца, тонусом сосудов и состоянием крови (ее общей и циркулирующей массой, а также реологическими свойствами). Нарушение функции сердца, сосудистого тонуса или изменения в системе крови могут привести к недостаточности кровообращения.

Под недостаточностью кровообращения понимают состояние, при котором сердечно-сосудистая система не обеспечивает потребности тканей и органов в кровоснабжении — доставке к ним с кровью кислорода и субстратов метаболизма, а также транспорта от тканей углекислого газа и метаболитов. Наиболее частой причиной недостаточности кровообращения является расстройство функций сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на наметившуюся в последние годы тенденцию к снижению показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему занимают первое место среди причин инвалидизации и смерти современного человека («убийца № 1»). Высокий уровень заболеваемости и летальности от болезней сердечно-сосудистой системы в значительной мере определяется широкой распространенностью различных форм патологии сердца и прежде всего ишемической болезни (ИБС). В промышленно развитых странах 15—20% (т.е. каждый пятый) взрослого населения страдают ИБС. Последняя в свою очередь является причиной внезапной смерти у $^2/_3$ пациентов, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Около половины страдающих этими болезнями становятся инвалидами в трудоспособном возрасте. Постоянно увеличивается заболеваемость и смертность от

ИБС среди молодого населения (до 35 лет), а также в сельских местностях.

К числу основных факторов риска, определяющих высокий уровень заболеваемости и смертность от сердечно-сосудистой патологии, относят частые, повторные стрессорные эпизоды с выраженной эмоционально негативной «окраской», «хроническую» гиподинамию, интоксикацию алкоголем, курение, потребление большого количества чая, кофе и других «бытовых допингов», некачественное питание и переедание с развитием избыточной массы тела и многие другие. Всего на сегодняшний день называют более 50 факторов риска, существенная роль которых в возникновении болезней сердца и сосудов четко установлена. Приведенные факты свидетельствуют о том, что борьба с болезнями сердечно-сосудистой системы является одной из важнейших не только медико-биологических, но и социальных задач человечества.

Большую часть различных заболеваний и патологических процессов, поражающих сердце, можно отнести к трем группам типовых форм патологии: коронарной недостаточности, аритмиям, сердечной недостаточности.

26. КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Профессор П.Ф. Литвицкий
Доцент С.П. Бурцев

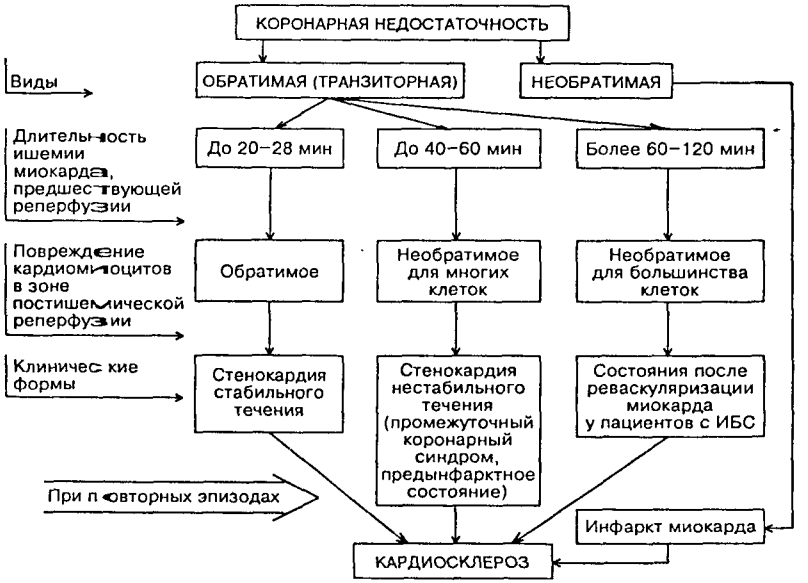
Коронарная недостаточность (КН) — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся превышением потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма над их реальным притоком по коронарным артериям, а также нарушением оттока от миокарда «промежуточных» метаболитов, ионов, биологически активных веществ.

26.1. ВИДЫ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Условно все разновидности КН можно разделить на две группы: обратимые (транзиторные) и необратимые (схема 25).

Обратимые нарушения коронарного кровотока клинически проявляются различными вариантами стенокардии так называемого стабильного или нестабильного клинического течения.

Виды коронарной недостаточности



Существенно, что повторные (даже кратковременные — до 3—8 мин) эпизоды КН нередко обусловливают развитие небольших участков некроза миокарда с последующим развитием мелкоочагового кардиосклероза. Кроме того, в связи с интенсивным внедрением в практическую кардиологию различных способов восстановления перфузии кровью ранее ишемизированного участка сердца особо выделены состояния после реперфузии («реваскуляризации») миокарда у пациентов с хронической КН. Эти состояния развиваются после хирургического (например, аортокоронарного шунтирования; чрескожной внутрисосудистой ангиопластики, заключающейся в растяжении суженного участка коронарной артерии с помощью баллончика, объем которого увеличивается при заполнении его жидкостью или газом; тромб- или эмболэктомии) либо медикаментозного (например, при тромболизисе, дезагрегации клеток крови с помощью тромбо- и фибринолитиков, дезагрегантов) возобновления или значительного увеличения кровотока в коронарных артериях. Благодаря этому возрастает объем перфузии в ишемизированном миокарде.

Необратимое прекращение или длительное значительное уменьшение притока крови по коронарной артерии в каком-либо регионе сердца завершается, как правило, его гибелью — инфарктом. Если это не приводит к смерти пациента, то погибший участок сердца замещается соединительной тканью. Развивается крупноочаговый кардиосклероз.

26.2. ЭТИОЛОГИЯ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Причинные факторы КН можно разделить на две группы:

1) вызывающие уменьшение или полное закрытие просвета венечных артерий и в связи с этим значительное снижение притока артериальной крови к миокарду. Эти факторы обозначают еще как коронарогенные. Они обусловливают развитие так называемой абсолютной КН (т.е. вызванной собственно снижением доставки крови к миокарду);

2) вызывающие существенное повышение «запроса» и расхода миокардом кислорода и субстратов метаболизма в сравнении с уровнем их притока. Эти факторы называют «некоронарогенными», а КН, обусловленную ими, — относительной. Последняя может развиваться как при измененных, так и неизмененных артериях сердца и при нормальном или даже повышенном (в сравнении с покоем) уровне притока крови к миокарду.

Абсолютное снижение доставки крови к миокарду по коронарным артериям вызывает ряд факторов. Наиболее частыми являются следующие:

1. *Атеросклеротическое поражение стенок коронарных артерий.* Первые признаки атеросклероза сосудов сердца обнаруживаются уже в молодом возрасте: у детей 11—15 лет выявляются мелкие атерогенные пятна в стенке нисходящей ветви левой коронарной артерии, а в 4% — небольшие атеросклеротические бляшки. У случайно погибших в возрасте 36—40 лет людей видимые глазом атеросклеротические изменения артерий отмечены уже в 66%. У всех умерших от инфаркта миокарда на вскрытии обнаруживается системное атеросклеротическое поражение сосудов различных регионов тела, включая коронарные. У 92% пациентов со стенокардией на коронароангиограммах выявляются значительные ло-

кальные сужения просвета как минимум одной из главных венечных артерий сердца.

Атеросклеротические изменения артерий характеризуются скоплением, в основном в тканях их внутренней и средней оболочек, избытка липидов, липопротеидных комплексов, гликозаминогликанов, коллагена, эластических волокон, макрофагов, тучных и гладкомышечных клеток, тромбоцитов, клеточного детрита. На поздних стадиях атеросклеротических изменений в стенке артерий обнаруживаются гиперплазированные мышечные клетки, фиброзные бляшки, признаки их кальцификации, слущивание эндотелия с образованием пристеночных микротромбов, разрывы бляшек с кровоизлиянием в них и под ними в стенке сосудов. Это обусловливает частичное, а нередко — значительное сужение просвета ветви коронарной артерии с исходом в КН. Увеличение массы гипертрофированных мышечных клеток стенок артериол все в большей степени перекрывает их просвет. При моделировании такой ситуации выявлено, что в условиях 50% сужения просвета артерии уменьшение ее внешнего диаметра (в результате сокращения мышечных волокон) только на 9 — 10 % обусловит полное закрытие сосуда и прекращение притока крови к миокарду.

2. *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, а также — турбулентный характер кровотока в них, повышение в связи с этим содержания и активности факторов свертывающей системы крови, высвобождающихся из поврежденных клеток крови и сосудистой стенки. Указанные факторы дополнительно стимулируют агрегацию и адгезию тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, высвобождение из них биологически активных веществ, потенцирующих в свою очередь клеточную агрегацию и тромбообразование в просвете коронарных артерий.

3. *Спазм коронарных артерий.* Развитие КН в результате сосудистого спазма доказано современными ангиографическими исследованиями. Впервые мнение о возможности вазоконстрикции как о причине КН было высказано В. Ослером в 1910 г. М. Принцметалл и соавт. (1959) описали случай стенокардии, развившейся в ре-

зультате спазма ветви коронарной артерии проксимальнее атеросклеротической бляшки. Считают, что решающее значение в развитии коронароспазма имеют катехоламины. Значительное увеличение их содержания в крови или повышение адренореактивных свойств сосудов миокарда, как правило, сопровождается клиническими, биохимическими и ЭКГ изменениями, свойственными стенокардии. В пользу реальности симпатергического («катехоламинового») механизма спазма артериол при КН свидетельствует ряд фактов: 1) развитие эпизодов КН при стрессовых ситуациях; 2) частые приступы стенокардии при опухоли мозгового слоя надпочечников — феохромоцитоме; 3) развитие КН при внутриартериальном введении адреналина; 4) повышение содержания катехоламинов в крови до и на высоте эпизода КН. Доказано также существенное значение в развитии коронароспазма некоторых простагландинов и промежуточных продуктов их синтеза (главным образом тромбоксана A_2).

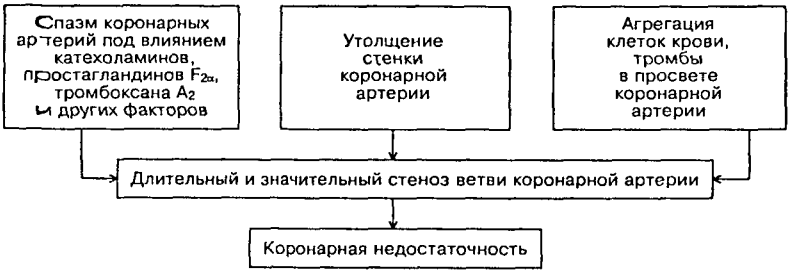
Вместе с тем имеются основания считать, что в реальной жизни КН является следствием не только «чистого» сосудистого спазма. В последние годы сформировалось представление о том, что длительное и значительное сужение просвета коронарной артерии с развитием КН является результатом действия комплекса взаимозависимых факторов: сокращения мышц коронарных артерий под влиянием катехоламинов, тромбоксана A_2, простагландинов $F_{2\alpha}$ и других вазоконстрикторов, уменьшения внутреннего диаметра коронарных артерий в результате утолщения ее стенки (за счет атеросклеротических изменений, гипертрофии мышечного слоя, фиброзных изменений, отека и др.), сужения или закрытия просвета сосуда агрегатами форменных элементов крови или тромбом. Эти представления сформулированы в качестве гипотезы о «динамическом» стенозе коронарных артерий (схема 26).

4. *Снижение перфузионного давления в коронарных артериях* (при значительной бради- или тахикардии, трепетании (мерцании) предсердий или желудочков, недостаточности аортальных клапанов, острой гипотензии, сдавлении венечных сосудов опухолью, рубцом, инородным телом и т.п.).

Значительное увеличение потребления миокардом кислорода и субстратов обмена веществ может обусловить развитие КН даже при неизмененных венечных ар-

Схема 26

Звенья механизма «динамического стеноза» венечных артерий сердца



териях сердца, а также при нормальном или повышенном (в сравнении с кровотоком в покое) притоке крови по ним. Чаще всего это вызывается следующими факторами:

1. *Повышением в крови и миокарде уровня катехоламинов* (при стрессе, гормонально-активной феохромоцитоме и т.п.). Избыток катехоламинов (особенно адреналина) в миокарде обусловливает развитие кардиотоксического эффекта. Он является результатом следующих процессов: 1) чрезмерного повышения расхода O_2 и субстратов метаболизма в связи с положительным хроно- и инотропным эффектами катехоламинов и значительным возрастанием функции сердца; 2) снижения КПД энергопродуцирующих процессов и в связи с этим «непроизводительного» расхода кислорода и субстратов окисления. Последнее обусловлено повреждением мембранного аппарата кардиомиоцитов (прежде всего сарколеммы, митохондрий); инактивацией их ферментных систем (тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта). Мембраны и ферменты альтерируются свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), образование которых стимулируют катехоламины, а также активированными гидролазами лизосом; разобщением процесса окислительного фосфорилирования избытком высших жирных кислот и ионов кальция, накапливающихся в кардиомиоцитах, в том числе в их митохондриях под влиянием катехоламинов; 3) уменьшения (в сравнении с потребным) объема коронарного кровотока. Это обусловлено укорочением (в условиях «катехоламиновой» тахикардии) диастолического периода, в течение ко-

торого приток крови к миокарду максимален; повышением напряжения миокарда и сдавлением в связи с этим коронарных сосудов; усилением агрегации клеток крови. Таким образом, развитие КН при чрезмерной активации симпатоадреналовой системы является результатом как увеличения расхода еще гиперфункционирующим миокардом O_2 и метаболитов, так и ограничения их притока к миокарду.

2. *Значительным возрастанием работы сердца.* Это может быть следствием чрезмерной физической нагрузки, длительной тахикардии, острой артериальной гипертензии, выраженной гемоконцентрации или гиперволемии. Важно, что чрезмерное увеличение работы сердца, а также причины, вызвавшие ее, как правило, обусловливают и активацию симпатоадреналовой системы.

26.3. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Значительное увеличение расхода кислорода и субстратов обмена веществ миокардом, а также нарушение оттока продуктов нарушенного обмена веществ, ионов, биологически активных соединений в условиях КН обусловливает «включение» ряда общих («типовых») механизмов повреждения миокарда: расстройство процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов; повреждение их мембранного аппарата; альтерацию ферментных систем клеток; дисбаланс ионов и жидкости; расстройство механизмов регуляции сердца (схема 27). Указанные механизмы действуют как в зоне ишемии, так и за ее пределами, хотя в последней — в существенно меньшей мере.

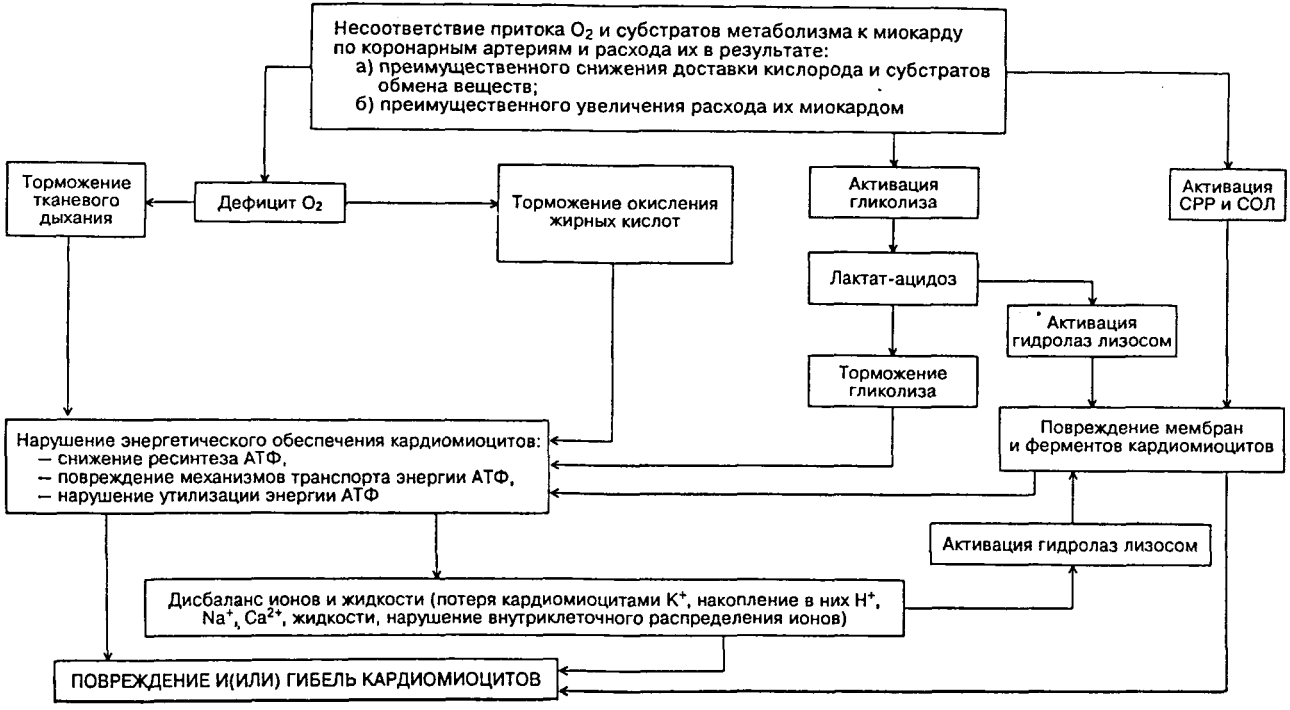
26.3.1. Расстройство процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов

Нарушение «энергоснабжения» клеток миокарда является инициальным и одним из главных факторов их повреждения при КН.

При этом реакции энергообеспечения нарушаются на основных его этапах: 1) ресинтеза АТФ; 2) транспорта его энергии от мест продукции (в гиалоплазме и митохондриях) к эффекторным структурам клеток: миофиб-

Схема 27

Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности



риллам, саркоплазматической сети, Т-системам, ионным «насосам» и др.; 3) утилизации энергии АТФ.

В норме в аэробных условиях основными субстратами для синтеза АТФ служат жирные кислоты (65 — 70%), глюкоза (15 — 20%) и молочная кислота (10 — 15%). Роль аминокислот, кетоновых тел и пирувата в энергообеспечении миокарда сравнительно невелика.

В условиях ишемии быстро истощается резерв кислорода, связанного с миоглобином, и интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях значительно снижается. В связи с низкой концентрацией O_2 — акцептора протонов и электронов — нарушается их транспорт компонентами дыхательной цепи и сопряжение с фосфорилированием АДФ. Это обусловливает снижение концентрации в кардиомиоцитах АТФ и креатинфосфата (КФ), причем скорость и степень уменьшения содержания КФ превышает таковые для АТФ. Так, уже через 30 с после коронарной окклюзии у собак КФ составляет лишь 44% исходного уровня, в то время как АТФ — 82%. Последнее свидетельствует о том, что КН сопровождается не только нарушением продукции энергии, но и транспорта ее к местам утилизации. Причиной этого является, в частности, потеря клетками миокарда изоэнзимов креатинфосфокиназы (КФК).

Нарушение аэробного синтеза АТФ обусловливает активацию гликолиза и накопление в миокарде лактата. Установлено, что уменьшение коронарного кровотока сопровождается значительным увеличением экстракции глюкозы из крови и коэффициента ее утилизации. Одновременно быстро уменьшаются запасы гликогены в самих кардиомиоцитах. Отсутствие при этом повышения (и даже снижение) «захвата» свободных жирных кислот указывает на возросшую роль гликолиза в энергообеспечении ишемизированного миокарда.

Активация гликолитического пути метаболизма углеводов сопровождается быстрым развитием ацидоза. В пробах крови из коронарного синуса, также в биоптатах из зоны ишемии миокарда, взятых в пределах первой минуты после окклюзии коронарной артерии (у собак), определяется повышенное содержание молочной кислоты. В течение 2 мин после перевязки венечной артерии pH крови коронарного синуса понижается в среднем на 0,4 единицы. Развитие внутри- и внеклеточного ацидоза

существенно изменяет проницаемость мембран для метаболитов и ионов, подавляет активность ферментов процесса энергообеспечения (в том числе энзимы гликолитической продукции АТФ), синтеза клеточных структур, транспорта субстратов обмена веществ и катионов.

Указанные механизмы реализуют свое действие главным образом в ишемизированном регионе сердца. В отдаленных от него участках процесс ресинтеза АТФ страдает в значительно меньшей мере, хотя и в них может развиваться дефицит кислорода и субстратов метаболизма в связи со значительным увеличением нагрузки на них. Системы транспорта и утилизации энергии АТФ в указанных участках также нарушаются, однако существенно меньше.

Учитывая, что основная «доля» энергии АТФ (около 90% от общего количества) потребляется в реакциях, обеспечивающих контрактильный процесс, расстройство энергоснабжения проявляется главным образом снижением сократительной функции сердца и в связи с этим нарушением кровообращения в органах и тканях.

Дефицит энергии в клетках миокарда обусловливает также развитие аритмий, что является одной из наиболее частых причин внезапной смерти пациентов с КН.

26.3.2. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов

Основные свойства миокарда (автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость), а также их регуляция в значительной мере зависят от состояния мембран и ферментов клеток миокарда. В условиях КН их повреждение является следствием действия ряда общих механизмов. К числу наиболее значимых среди них относятся избыточная интенсификация свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов; чрезмерная активация лизосомальных, свободных и мембранно-связанных гидролаз (протеаз, липаз, фосфолипаз и др.); внедрение продуктов указанных процессов (жирных кислот, гидроперекисей липидов, других амфифильных соединений) в мембраны кардиомиоцитов; торможение «субстрат- и энергозависимых» процессов ресинтеза поврежденных липидных и белковых компонентов мембран и синтеза их заново; нарушение конформации молекул белков (структурных, ферментов) и липопротеидов; растяжение и мик-

роразрывы мембран в результате набухания клеток миокарда и их органелл. Важно заметить, что все указанные механизмы прямо или опосредованно обусловливают повреждение, изменение конформации и(или) кинетических свойств ферментов, многие из которых связаны с мембранами кардиомиоцитов (подробнее анализ реализации названных выше механизмов см. в разделе «Повреждение клетки»).

26.3.3. Дисбаланс ионов и жидкости

КН характеризуется существенными нарушениями общего содержания ионов и жидкости в ткани миокарда, их внутри- и внеклеточного соотношения, а также интрацеллюлярного распределения.

Как правило, дисиония развивается «вслед» или одновременно с расстройствами реакций энергообеспечения кардиоцитов, а также — повреждением их мембран и ферментов. Дисбаланс ионов в свою очередь лежит в основе нарушения таких фундаментальных процессов, протекающих в клетках миокарда, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление, ритмогенез, расстройство которых характерно для КН. В основе указанных изменений лежит выход ионов калия из ишемизированных кардиомиоцитов, накопление в них натрия, кальция, а также жидкости. В отдаленных от зоны ишемии участках сердца концентрация указанных и других ионов, а также жидкости тоже меняется, однако степень этих изменений значительно меньшая.

В качестве ведущих причин K^+ — Na^+ дисбаланса при КН называют дефицит АТФ, повышение проницаемости сарколеммы и торможение активности K^+—Na^+-зависимой АТФазы, что создает возможность пассивного выхода K^+ из клетки и входа в нее Na^+ по градиенту концентрации. КН сопровождается также высвобождением больших количеств K^+ и Ca^{2+} из митохондрий. Непосредственными факторами, обусловливающими этот процесс, могут быть снижение мембранного потенциала деэнергизированных митохондрий и увеличение проницаемости их мембраны под влиянием ацидоза, продуктов СПОЛ и фосфолипаз, активируемых Ca^{2+}. Значительное количество K^+ высвобождается и при гликолитическом распаде молекул гликогена (синтез которого идет с захватом ионов калия).

Потеря K^+ клетками миокарда при КН сопровождается повышением содержания его в крови. Гиперкалиемия является характерным признаком КН, особенно завершающейся развитием инфаркта миокарда. В эксперименте на собаках уже в первые пять минут ишемии содержание калия в крови, оттекающей как от ишемизированной, так и отдаленной зон, существенно увеличивается.

Нарушение энергообеспечения кардиомиоцитов, повреждение их мембран и ферментов, дисбаланс ионов и жидкости в совокупности обусловливают расстройство механизма регуляции объема клеток миокарда при КН. Последнее является результатом повышения проницаемости клеточных мембран для ионов и органических гидрофильных молекул (белка, углеводов); гиперосмии кардиомиоцитов в результате накопления в них ионов (натрия, кальция) и мелкодисперсных соединений (альбуминов, пирувата, лактата); гипергидратации и набухания клеток; снижение механической прочности биологических мембран.

26.3.4. Расстройство механизмов регуляции функции сердца

Изменение функции сердца в целом, а также характер и степень повреждения отдельных его клеток при КН являются не только результатом прямой альтерации их патогенными факторами ишемии. В значительной мере это обусловлено и расстройством механизмов регуляции сердечной деятельности, которое развивается преимущественно на одном (реже) или нескольких (чаще) уровнях: на уровне взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов) с рецепторами. Изменение чувствительности, числа и(или) конформации молекул рецепторов, их липидного окружения в биологических мембранах может существенно модифицировать характер клеточного ответа на регулирующий стимул; на уровне клеточных «посредников» (мессенджеров) регуляторных влияний, в частности циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), образующихся в ответ на действие «первых посредников» — нейромедиаторов и гормонов; на уровне метаболических клеточных реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами и другими внутриклеточными «медиаторами».

КН характеризуется фазными изменениями активности механизмов регуляции, в том числе — симпатической и парасимпатической. На начальном этапе ишемии миокарда, как правило (хотя и не всегда), наблюдается значительная активация симпатоадреналовой системы. Это сопровождается увеличением содержания в миокарде норадреналина и особенно адреналина. Вследствие этого развивается тахикардия, увеличивается сердечный выброс, как правило, снижающийся сразу после начала эпизода КН. Параллельно с этим могут усиливаться и парасимпатические влияния (о чем свидетельствует увеличение содержания в миокарде ацетилхолина), но степень их усиления меньшая, чем симпатических. Однако, учитывая, что и адрено- и холинореактивные свойства миокарда на начальном этапе КН изменяются примерно в одинаковой мере, эффекты симпатических воздействий на сердце преобладают. На более поздних сроках КН нередко регистрируется уменьшение содержания в миокарде норадреналина и сохранение повышенного уровня ацетилхолина. Одновременно отмечается развитие брадикардии, снижение величины сердечного выброса, скорости сокращения и расслабления миокарда.

В условиях КН (особенно при длительном ее течении) нередко развивается феномен гормононейромедиаторной диссоциации катехоламинов. Характерное для этого феномена значительное увеличение в ишемизированном миокарде концентрации адреналина при одновременном существенном уменьшении в нем содержания норадреналина играет в основном патогенную роль (механизмы кардиотоксического действия избытка адреналина см. выше). КН сопровождается и другими изменениями нейрогуморальной регуляции функции сердца, но они весьма «индивидуализированы» (в зависимости от длительности эпизода КН, числа их в анамнезе, возраста пациента, выраженности миокардиальной недостаточности и т.д.) и подробно рассматриваются в клинических руководствах.

26.4. ЭФФЕКТЫ ПОСТОККЛЮЗИОННОЙ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

Наиболее распространенные у человека формы КН — стенокардия стабильного и нестабильного течения — ха-

рактеризуются спонтанной или вызванной медикаментозно сменой более или менее длительного периода ишемии миокарда периодом возобновления коронарного кровотока. «Удельный вес» указанных вариантов КН составляет у человека около 2/3 от всех ее форм. Кроме того, частота состояний, обусловленных постокклюзионной (постстенотической) реперфузией миокарда в последние десятилетия значительно увеличивается в связи с активным внедрением в клиническую практику различных хирургических (аорто- или маммарокоронарного шунтирования, тромбэктомии, баллонного расширения суженных коронарных артерий — «ангиопластики» и др.) и(или) медикаментозных (фибринолизис, дезагрегация клеток крови, вазодилатация и др.) методов устранения стеноза или окклюзии магистральных ветвей коронарных артерий.

Возобновление тока крови является наиболее эффективным способом прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце. Реперфузия препятствует развитию инфаркта миокарда, формированию аневризмы в ранее ишемизированной зоне сердца; способствует образованию соединительной ткани в стенке аневризмы, если она развилась («организация» стенки аневризмы), восстановлению сократительной функции сердца. Однако начальный этап постокклюзионной реперфузии коронарных сосудов и миокарда нередко сопровождается существенными нарушениями ритма сердца (включая фибрилляцию желудочков), преходящей дестабилизацией показателей центрального и органотканевого кровообращения, дисбалансом многих биохимических и электрофизиологических параметров. Следовательно, на раннем этапе реперфузии возможно пролонгирование и даже потенцирование повреждения реперфузируемого участка сердца. В связи с этим было сформулировано положение о том, что КН, как правило, является совокупностью двух синдромов: ишемического и реперфузионного [Литвицкий П.Ф., 1978, 1981], а не только одного — ишемического, как считалось ранее.

Постокклюзионная реперфузия коронарных артерий оказывает наряду с основным репаративным, восстановительным эффектом, также и патогенное действие на миокард. Последнее является совокупным следствием

пролонгирования его ишемического повреждения, а также — дополнительной альтерации его факторами реперфузии и реоксигенации.

К числу основных механизмов дополнительного реперфузионного повреждения клеток миокарда относят следующие:

1. *Усугубление нарушения энергетического обеспечения клеток реперфузируемого миокарда на этапах ресинтеза, транспорта и использования энергии АТФ.* Подавление процесса ресинтеза АТФ вызвано главным образом гипергидратацией, набуханием и разрушением митохондрий клеток реперфузируемого миокарда. Последнее является результатом осмотического отека органелл, перерастяжения и разрыва их мембран в связи с избыточным накоплением в них ионов (главным образом кальция) и жидкости. Повышение содержания кальция в митохондриях обусловлено: 1) постишемическим усилением транспорта в них электронов в связи с их реоксигенацией, энергия транспорта электронов используется при этом для «закачки» Ca^{2+} в митохондрии; 2) увеличением внутримитохондриального содержания неорганического фосфата, активно связывающего Ca^{2+} («фосфатная ловушка кальция»); 3) действием механизма H^+ — Ca^{2+} противотока. Ионы кальция, помимо их высокой гидрофильности, обладают разобщающим эффектом. Кроме того, процесс ресинтеза энергии АТФ в митохондриях снижен в связи с выходом АДФ, АМФ и других пуриновых соединений из митохондрий и кардиомиоцитов в межклеточную жидкость. Механизмы транспорта энергии АТФ в клетках миокарда «страдают» и в результате потери ими адениннуклеотидтрансферазы и креатинфосфокиназы — ферментов, обеспечивающих «доставку» энергии АТФ из митохондрий к «исполнительным» структурам. Эффективность механизмов утилизации энергии АТФ снижается также в связи с «утечкой» из кардиомиоцитов АТФаз.

2. *Нарастание степени повреждения мембран и ферментов клеток миокарда.* Это является следствием реперфузионной, кислородзависимой интенсификации липопероксидного процесса; кальциевой активации протеиназ, липаз, фосфолипаз и других гидролаз; осмотического набухания и разрыва мембран клеток миокарда и их органелл.

3. *Увеличение дисбаланса ионов и жидкости.* Реперфузионные расстройства процессов энергообеспечения, повреждение мембран и ферментов способствуют накоплению избытка ионов натрия и кальция и как следствие — жидкости в клетках миокарда.

4. *Снижение эффективности регуляторных (нервных, гуморальных) воздействий на клетки миокарда, способствующих интеграции и нормализации внутриклеточных процессов.*

В целом приведенные факты позволяют говорить, что начальный этап постокклюзионного и постстенотического возобновления перфузии коронарных сосудов и миокарда может сопровождаться усугублением повреждения ишемизированных кардиомиоцитов. В связи с этим разрабатываются медикаментозные и немедикаментозные методы лечения и профилактики, направленные на предупреждение или уменьшение степени повреждения реперфузируемого миокарда, а также потенцирование адаптивных, репаративных состояний позволяет предотвратить развитие инфаркта миокарда или значительно уменьшить объем его, стимулировать процессы репарации в сердечной мышце, нормализовать сократительную функцию сердца и гемодинамику.

26.5. ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ МЕХАНИЗМЫ

Ударный и сердечный выброс, как правило, снижается. Величина снижения обычно коррелирует со степенью и продолжительностью ишемии миокарда, размером и топографией поврежденной зоны сердца. Уменьшение ударного выброса связано в основном с «выключением» ишемизированного региона миокарда из сократительного процесса. Одним из механизмов компенсации снижения ударного выброса сердца является тахикардия. Она обусловлена главным образом активацией симпатоадреналовой системы, а также повышением давления крови в полых венах и предсердиях.

Конечное диастолическое давление в полостях сердца при КН обычно возрастает. Это обусловлено в основном двумя факторами: снижением сократительной функции поврежденного миокарда, что ведет к увеличению

«остаточного» объема крови в его полостях и уменьшением степени диастолического расслабления миокарда Последнее вызвано субконтрактурным состоянием его в связи с избытком в гиалоплазме и миофибриллах кардиомиоцитов ионов кальция. Известно, что для быстрого и эффективного расслабления миоцитов необходима ликвидация актомиозиновых соединений («мостиков»), образующихся при участии Ca^{2+} в период систолы. Для реализации процесса транспорта ионов кальция из гиалоплазмы в систему эндоплазматической сети необходима энергия АТФ, эффективная работа АТФазы сети и оптимальное состояние клеточной оболочки и мембран органелл. Все эти условия при ишемии миокарда «не соблюдаются». На начальном этапе КН содержание кальция в саркоплазме увеличивается в основном в связи с его выходом из митохондрий и саркоплазматической сети, на более поздних — в связи с его избыточным током из внеклеточной жидкости через поврежденную клеточную оболочку.

Скорость систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда существенно снижается. Это обусловлено в основном дефицитом энергии АТФ, повреждением мембран миофибрилл, саркоплазматической сети и саркоплазмы, а также снижением активности Ca^{2+}-зависимых АТФаз.

17. НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Профессор Н. Ф. Литвицкий

Нарушения ритма сердца являются спутником многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто они наблюдаются при коронарной недостаточности. Так, в остром периоде инфаркта миокарда аритмии при непрерывном (мониторном) наблюдении регистрируются у 95—100 % пациентов.

Аритмии являются главной причиной внезапной смерти при сердечной патологии (в частности, около 93 % умерших в связи с нарушением ритма сердца). При этом конечным механизмом «аритмической» внезапной смерти является, как правило, фибрилляция желудочков. В большинстве стран мира внезапная сердечная смерть составляет около 15 % от всех случаев «есте-

ственной» (т.е. ненасильственной) смерти. Многие кардиологи полагают даже, что, решив проблему профилактики и лечения аритмий, человечество решит проблему управления численностью населения.

27.1. ВИДЫ АРИТМИЙ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Нарушения частоты и ритмичности сердечных сокращений являются следствием изменений основных свойств сердечной мышцы: автоматизма, проводимости и возбудимости. Расстройство сократимости лежит в основе развития сердечной (миокардиальной) недостаточности и непосредственно к аритмиям не приводит.

27.1.1. Аритмии сердца в результате нарушения автоматизма

Под автоматизмом понимают способность ткани сердца спонтанно генерировать электрические импульсы.

Автоматизм определяется своеобразием формирования мембранного электрического потенциала в клетках — водителях ритма. Сущность этого своеобразия заключается в медленном уменьшении величины диастолической поляризации. Речь идет о самоподдерживающейся нарастающей реакции, при которой электрический ток, возникающий спонтанно благодаря снижению выхода из клетки калия и медленному поступлению в нее 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 могут генерироваться как синусно-предсердным узлом (номотропный, синусовый ритм), а также водителями ритма 2-го или 3-го порядка (гетеротопный ритм).

Аритмии, развивающиеся в результате нарушения автоматизма

Номотопные:

1) синусовая тахикардия,
2) синусовая брадикардия,
3) синусовая аритмия.

Гетеротопные:
1) предсердный медленный ритм,
2) атриовентрикулярный (узловой) ритм,
3) идиовентрикулярный (желудочковый) ритм,
4) диссоциация с интерференцией,
5) «выскакивающие» сокращения,
6) миграция водителя ритма и др.

27.1.1.1. Номотопные аритмии

Синусовая тахикардия характеризуется увеличением частоты сердечных сокращений выше нормы (как правило, более 100 в минуту) при генерации синусно-предсердным узлом импульсов с одинаковыми интервалами между ними.

Ведущим электрофизиологическим механизмом развития синусовой тахикардии является ускорение процесса спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4 трансмембранного потенциала) клеток синусно-предсердного узла. Это может быть обусловлено следующими факторами:

1. Активацией влияния на сердце симпатоадреналовой системы. Такая ситуация наблюдается при эмоциональном стрессе, физических нагрузках, неврозах. Усиление симпатоадреналовых влияний может быть результатом острой артериальной гипотензии, сопровождающейся активацией афферентной импульсации от барорецепторов, сердечной недостаточности (вследствие повышения притока крови к правому предсердию и включению рефлекса Бейнбриджа), гипертермии, лихорадки и др.

2. Снижение влияния на сердце парасимпатической нервной системы. Это может быть следствием повреждения центральных нервных образований (подкорковых ядер, ретикулярной формации, ядер продолговатого мозга), проводящих путей, парасимпатических ганглиев и нервных стволов, а также результатом снижения холинореактивных свойств миокарда.

3. Прямым действием факторов различной природы (физических, химических, биологических) на клетки синусно-предсердного узла. Последнее часто наблюдается при миокардитах, инфаркте миокарда, перикардитах, механической травме, кардиосклерозе.

Синусовая брадикардия проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений ниже нормы при генерации синусовым узлом импульсов с одинаковыми интервалами между ними. Ритм сокращений сердца при синусовой брадикардии колеблется, как правило, между 40 и 60 в минуту. При этом значительно меняется соотношение длительности систолы и диастолы: время систолы изменяется, как правило, незначительно, а урежение ритма обусловлено в основном удлинением диастолы.

Синусовая брадикардия развивается в результате замедления спонтанной диастолической деполяризации клеток синусно-предсердного узла. Последнее может быть следствием действия следующих причин.

1. Активация влияния на сердце парасимпатической нервной системы. Это наблюдается при раздражении ядер блуждающего нерва (в частности, вследствие повышения внутричерепного давления при менингитах, энцефалитах, опухолях и сотрясениях головного мозга, мозговых кровоизлияниях и т.п.) или его окончаний. Активация влияний блуждающего нерва и синусовая брадикардия отмечаются при повышении внутрижелудочкового давления и тонуса миокарда (рефлекс Бецольда—Яриша), надавливании на глазные яблоки (рефлекс Даньини—Ашнера), надавливании в зоне проекции бифуркации сонной артерии (рефлекс Геринга), чревного («солнечного») сплетения и др.;

2. Снижение симпатоадреналовых воздействий на сердце. Синусовая брадикардия может развиваться при срыве высшей нервной деятельности, повреждении мозговых структур (например, гипоталамуса), проводящих путей, нервных ганглиев и окончаний симпатической нервной системы, а также вследствие снижения адренореактивности сердца.

3. Непосредственное воздействие повреждающих факторов физического, химического или биологического генеза на клетки синусно-предсердного узла. Такими факторами могут быть механическая травма, кровоизлияние, инфаркт в зоне синусно-предсердного узла, токсины, лекарственные препараты (хинин, препараты наперстянки, опиаты, холиномиметики), метаболиты (непрямой билирубин, желчные кислоты).

Указанные факторы могут обусловить не только развитие синусовой брадикардии, но и (при их значитель-

ной силе или длительности действия) прекращение генерации импульсов синусно-предсердным узлом. Такое состояние получило название «отказ синусового узла» («остановка узла», «sinus arrest» и т.п.).

Синусовая аритмия характеризуется неравномерными интервалами между отдельными сокращениями сердца вследствие неправильного чередования электрических импульсов, исходящих из синусно-предсердного узла. Данная аритмия проявляется чередованием периодов нормального ритма с тахи- и брадикардией. Так, наблюдается колебание частоты сокращений сердца в зависимости от фазы дыхания, особенно в юношеском возрасте. В связи с этим такую разновидность аритмий называют юношеской дыхательной аритмией.

Выделяют несколько основных факторов развития синусовой аритмии: колебание парасимпатических влияний на сердце; нарушение соотношения симпато адреналовых и парасимпатических воздействий на миокард; колебание содержания в крови газов (O_2 и CO_2), метаболитов (лактат, пируват, желчные кислоты), лекарственных препаратов (наперстянка, опиаты, холино- и симпатолитики и холино- и симпатомиметики); изменение холино- и адренореактивных свойств сердца; действие агентов механического и физического характера непосредственно на клетки синусно-предсердного узла (травма, кровоизлияние и т.п.).

27.1.1.2. Гетеротопные аритмии

Снижение или прекращение активности синусно-предсердного узла в результате его функционального или органического повреждения может создать условия для включения автоматических центров 2-го и 3-го порядка. При этом эктопический очаг с его обычным ритмом принимает на себя функцию пейсмекера. Подобные нарушения ритма носят название гетеротопных, пассивных, замещающих синусовый ритм аритмий.

Предсердный медленный ритм характеризуется редкими сокращениями сердца (как правило, менее 70 — 80 в минуту). Он может наблюдаться при неврозах, приобретенных (ревматических) или врожденных пороках сердца и миокардиопатиях. Эктопический водитель ритма находится, как правило, на территории левого предсердия.

Атриовентрикулярный (узловой) ритм наблюдается в тех случаях, когда импульсы в синусно-предсердном узле или вообще не возникают, или генерируются с меньшей частотой, чем в клетках предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного) узла.

Источником импульсов может быть верхняя, средняя и нижняя часть атриовентрикулярного узла. Чем выше локализация пейсмекера, тем выше частота генерируемых им импульсов.

Идиовентрикулярный (желудочковый) ритм развивается как замещающий при подавлении активности центров 1-го и 2-го порядка. Преимущественно импульсы генерируются в предсердно-желудочковом пучке (Гиса) верхней части межжелудочковой перегородки, в одной из его ножек и их разветвлениях (ритм ножек пучка Гиса) и реже — в волокнах Пуркинье.

Диссоциация с интерференцией заключается в одновременной, несогласованной работе двух центров ритма: как правило, номотопного — синусно-предсердного и гетеротопного, чаще всего атриовентрикулярного или (реже) желудочкового.

«Выскакивающие» сокращения заключаются в появлении отдельных (замещающих) сокращений сердца под влиянием импульсов, генерируемых центрами автоматизма 2-го или 3-го порядка при условии снижения автоматической функции синусно-предсердного узла.

Миграция водителя ритма представляет собой перемещение пейсмекера из синусно-предсердного узла в нижележащие отделы сердца (преимущественно в атриовентрикулярный узел и обратно). Это обусловлено, как правило, подавлением автоматизма синусно-предсердного узла преходящим повышением влияний блуждающего нерва. Ритм сердца при этом зависит от нового источника импульсов и потому становится неправильным.

27.1.2. Аритмии в результате нарушения проведения возбуждения

Способность проводить импульсы возбуждения свойственна всем клеткам сердца, но в наибольшей степени — клеткам проводящей системы. Электрический импульс воздействует на клеточную мембрану и вызывает трансмембранный ток ионов. Это движение ионов регистриру-

ется как потенциал действия, который деполяризует соседние клетки, и, таким образом, электрический импульс проводится по ткани сердца. Выделяют несколько разновидностей нарушений проведения электрического импульса в сердце.

Виды нарушения проведения электрических импульсов в сердце

По характеру:
1) замедление,
2) блокада,
3) ускорение.

По продолжительности:
1) временное (преходящее),
2) постоянное.

По локализации:
1) синоаурикулярное,
2) интрааурикулярное,
3) атриовентрикулярное,
4) интравентрикулярное:
   а) в области пучка Гиса («поперечное» замедление проведения или блокада),
   б) в одной из ножек пучка Гиса или ее разветвлений («продольное» замедление или блокада).

Замедление и блокада проведения импульсов возбуждения являются следствием функциональных или органических изменений в проводящей системе сердца. Они развиваются в результате действия следующих основных факторов: 1) повышения парасимпатических влияний на сердце и(или) его холинореактивности. Активация тонических воздействий блуждающего нерва на миокард обусловливает существенное замедление скорости «пробега» волны возбуждения по проводящей системе, особенно на уровне атриовентрикулярного узла (отрицательный дромотропный эффект ацетилхолина); 2) непосредственного повреждения клеток проводящей системы сердца факторами физического, химического и биологического происхождения. Наиболее часто такими факторами являются некроз, кровоизлияние, операционные (кардиохирургические) травмы, опухоли, соединительнотканные рубцы, перерастяжение сердечной мышцы. Нередко нарушения проведения импульсов яв-

ляются следствием интоксикации алкоголем, никотином, медикаментами (препаратами наперстянки, хинидина, блокаторами бета-адренорецепторов и др.), действия бактериальных ядов (при дифтерии, скарлатине, брюшном тифе), вирусной инфекции, нарушениях трансмембранного распределения ионов (чаще всего гиперкалиемии).

Нарушение синоаурикулярного проведения. Торможение или блокада передачи импульса возбуждения от синусно-предсердного узла к предсердиям обусловливает выпадение отдельных сердечных сокращений. При этом наблюдается замедление частоты и нарушение регулярности сердечных сокращений.

Нарушения внутрипредсердного проведения. В связи с несимметричным расположением синусно-предсердного узла по отношению к предсердиям возбуждение их в норме происходит неодномоментно (вначале правого и с некоторым запозданием левого). Возрастание гетерохронии возбуждения предсердий в условиях патологии может обусловить различную степень внутрипредсердного торможения или блокады проведения синусовых импульсов.

Нарушение атриовентрикулярного проведения заключается в замедлении или блокаде проведения импульсов возбуждения из предсердий в желудочки, как правило, в связи с удлинением рефрактерного периода у клеток проводящей системы предсердия и атриовентрикулярного узла. Нарушения атриовентрикулярного проведения делят на две большие группы: неполную и полную блокады. Первая в свою очередь имеет три разновидности в зависимости от выраженности нарушения проводимости: I степень характеризуется замедлением атриовентрикулярного проведения и проявляется увеличением интервала между импульсами возбуждения и сокращениями предсердий и желудочков. На ЭКГ отмечается некоторое удлинение интервала $P - Q$ по сравнению с нормой; при II степени наблюдается дальнейшее ухудшение проводимости и периодическое выпадение сокращений желудочков, обусловленное 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, что обусловливает десинхронизацию их сокращений. Предсердия возбуждаются синусовыми, а желудочки «замещающими» импульсами из гетеротопных очагов ритмической активности 2-го и 3-го порядка. Частота ритма предсердий колеблется в интервале 60 — 80 в минуту, а желудочков примерно в 2 раза реже — 30 — 40 в минуту.

Внутрижелудочковые нарушения проведения импульса возбуждения проявляются торможением или блокадой распространения моторного электрического импульса по ножкам пучка Гиса, его разветвлениям и волокнам Пуркинье. Чаще наблюдается нарушение проведения импульса в одной из ножек пучка Гиса.

Блокада проведения импульсов на любом уровне проводящей системы сердца (чаще полная атриовентрикулярная блокада) может осложниться синдромом Морганьи — Адамса — Стокса.

Патогенетической основой синдрома является значительное снижение, вплоть до прекращения, эффективной работы сердца, обусловливающее развитие острой ишемии органов, прежде всего мозга. Клинически он проявляется внезапной потерей сознания, отсутствием пульса и сердечных тонов, часто эпилептиформными судорогами. Длится приступ обычно 5 — 20 с, редко 1 — 2 мин.

Ускорение проведения возбуждения характеризуется развитием синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта (синонимы: синдром WPW, ускоренной проводимости, преждевременного возбуждения желудочков). Проявляется синдром тахикардией (50 — 80 %), мерцанием или трепетанием (20 — 30 %) предсердий и(или) желудочков.

Со времени описания синдрома выдвинуто несколько десятков теорий его происхождения. На сегодняшний день выдержали испытание временем лишь две: дополнительных путей проведения импульса возбуждения и повышенной возбудимости гетеротопного желудочкового очага.

Согласно теории дополнительных путей проведения импульса, синусовые разделы поступают в желудочки

по двум структурам — дополнительным пучкам проводящей ткани и по нормальному, атриовентрикулярному пучку.

Теория повышенной возбудимости гетеротопного очага импульсации базируется на представлении о возможности преждевременного возбуждения атриовентрикулярного или желудочкового фокуса ритмической активности, находящегося в состоянии повышенной возбудимости, под влиянием синусового импульса, а также вследствие электрической или механической стимуляции предсердий.

27.1.3. Аритмии в результате нарушений возбудимости сердечной ткани и проведения импульса возбуждения

Под возбудимостью ткани понимают ее способность воспринимать и реагировать на различные раздражители. Возбудимость сердечной мышцы выражается в способности генерировать потенциал действия в ответ на раздражение. Это свойство сердца следует отличать от автоматизма, заключающегося в спонтанной генерации импульсов.

Свойством возбудимости обладают как кардиомиоциты, так и клетки проводящей системы. Возбудимость лежит в основе распространения электрического импульса по сердцу в целом.

Большая группа 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 отделам сердца. На этом фоне роль пейсмекера, замещающего синусно-предсердный узел, берут на себя центры автоматизма 2-го и 3-го порядка.

Виды аритмий, возникающих в результате повышения возбудимости, а также сочетания повышения возбудимости и нарушения проведения импульса

1. Экстрасистола, экстрасистолия.
2. Пароксизмальная тахикардия.
3. Трепетание.
4. Фибрилляция (мерцание).

Экстрасистола — внеочередной, преждевременный импульс, вызывающий, как правило, сокращение всего сердца или его отделов. При этом правильная последовательность сердечных сокращений нарушается.

Нередко экстрасистолы регистрируются повторно. Если две и более их следуют одна за другой, говорят об экстрасистолии.

Если нормальные синусовые сокращения сочетаются в определенной последовательности с экстрасистолами, то такую аритмию называют аллоритмией (или «связанным ритмом»). Аллоритмия может формироваться за счет сочетаний нормальных синусовых сокращений с предсердными, узловыми или желудочковыми экстрасистолами. У человека при развитии сердечной патологии особенно часто регистрируются три разновидности аллоритмий: бигеминия (экстрасистола после каждого нормального сокращения), тригеминия (экстрасистола после двух синусовых сокращений), квадригеминия (экстрасистола после трех нормальных сокращений); наиболее часто встречается бигеминия.

Пароксизмальная тахикардия представляет собой приступообразное значительное увеличение импульсации правильного ритма из эктопического очага. О пароксизме тахикардии говорят, когда число эктопических импульсов превышает 3 — 5, а частота их колеблется от 160 до 220 в минуту.

Трепетание предсердий и желудочков проявляется высокой частотой сокращений предсердий правильного ритма (обычно в диапазоне 220 — 350 в минуту; желудочков — 150 — 300 в минуту), характеризуется отсутствием диастолической паузы и поверхностными, гемодинамически неэффективными сокращениями миокарда.

Фибрилляция (мерцание) представляет собой нерегулярную, беспорядочную (хаотичную) электрическую активность предсердий или желудочков, сопровождающуюся прекращением эффективной сократительной и насосной функции сердца. Мерцание предсердий характеризуется частотой эктопических импульсов более 400 — 500 в минуту, желудочков — более 300 — 500. При такой частоте гетеротопных импульсов клетки миокарда не могут ответить синхронным, координированным сокращением, охватывающим все сердце. Отдельные волокна или микроучастки сердца сокращаются беспорядочно по мере выхода их из рефрактерного периода.

27.2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ В МИОКАРДЕ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ, ТРЕПЕТАНИИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И(ИЛИ) ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

Развитие пароксизмальной тахикардии, трепетания и фибрилляции сопровождается *нарушением метаболизма* в миокарде. Степень и сочетание этих нарушений при различных видах аритмий различные. Наибольшее значение имеют увеличение внеклеточной концентрации ионов калия, повышенное образование лактата и в связи с этим снижение pH в ткани миокарда, накопление в кардиомиоцитах цАМФ и высших жирных кислот (ВЖК).

Внеклеточное содержание K^+, например, при коронарогенной ишемии миокарда (ИшМ) увеличивается уже в течение ее первых 10 с, почти в 2 раза. Одновременно с этим отмечается снижение амплитуды и укорочение потенциала действия. В дальнейшем гиперкалиемия продолжает нарастать и, как правило, развиваются аритмии.

Основными причинами повышения экстрацеллюлярной концентрации K^+ является снижение содержания в клетках миокарда АТФ, торможение активности сарколеммальной K–Na-зависимой АТФазы, а также изменение физико-химического состояния мембран кардиомиоцитов. В эксперименте внутривенное введение солей калия вызывает различные нарушения ритма сердца, включая фибрилляцию желудочков.

Повышение содержания лактата и снижение в связи с этим pH в ткани миокарда является другим важным фактором аритмогенеза. Лактатацидоз, в частности при ИшМ, развивается в течение нескольких секунд после редукции венечного кровотока и в последующем нарастает. Увеличение содержания молочной кислоты в миокарде сочетается со снижением потенциала покоя, укорочением длительности потенциала действия, уменьшением его амплитуды и скорости нарастания, ускорением фазы деполяризации.

Развитию сердечных аритмий, как правило, предшествует увеличение внутриклеточного содержания цАМФ. Полагают, что аритмогенное действие цАМФ реализуется благодаря стимуляции под его влиянием так называемого медленного, входящего в клетку тока ионов кальция.

Существенную роль в аритмогенезе играет увеличение содержания ВЖК в миокарде. Впервые факт совпадения начала сердечных аритмий и увеличение ВЖК при инфаркте миокарда описаны в 1968 г. М. Оливером и соавт. Введение в кровь экзогенных жирных кислот также провоцирует развитие аритмий у животных.

Повышение ВЖК в миокарде, в частности при его ишемии, обусловлено главным образом катехоламиновой активацией липолиза, захватом кардиомиоцитами жирных кислот из плазмы крови, гидролизом мембранных фосфолипидов.

В основе аритмогенного действия ВЖК лежит уменьшение длительности потенциала действия. Последнее в свою очередь обусловлено дефицитом энергии в миокарде под влиянием разобщающего процесс окисления и фосфорилирования действия ВЖК. Другой механизм индуцированного ВЖК аритмогенеза заключается в ингибировании жирными кислотами гликолитического синтеза АТФ. Это допущение основано на том, что главным образом АТФ гликолитического происхождения используется катионными насосами при формировании потенциала покоя, а также при развитии потенциала действия. Дефицит гликолитической АТФ обусловливает укорочение потенциала действия и сопровождается нарушением ритма сердца.

27.3. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭКСТРАСИСТОЛИИ, ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ, ТРЕПЕТАНИЯ, ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

В качестве ведущих электрофизиологических механизмов развития указанных видов аритмий выделяют два вида: 1) механизм циркуляции возбуждения, reentry (повторного входа импульса, возвратного хода возбуждения) и 2) механизмы формирования гетеротопных очагов автоматизма.

Механизм циркуляции возбуждения по замкнутому контуру заключается в повторном ходе импульса (циркуляции) в какую-либо зону проводящей системы и сократительного миокарда, как правило, с последующим его сокращением.

Циркуляция возбуждения может развиваться на базе трех основных феноменов:

1) замедления или блокады проведения импульса в одном направлении (антеградном) с сохранением возможности его проведения в другом (ретроградном);

2) продольной диссоциации проведения импульса. Этот феномен развивается на участках с параллельным ходом волокон проводящей системы и наличием между ними анастомозов, по которым распространяется импульс возбуждения;

3) суммации импульсов возбуждения. Предпосылкой развития этого феномена также является наличие участка клетки Пуркинье с замедленной проводимостью. Если синусовый импульс невелик по амплитуде или входит в поврежденную клетку с одной стороны, она активизироваться не может. Однако, если возбуждение даже небольшой величины воздействует на клетку с обоих полюсов, импульсы суммируются в участке замедленной проводимости и возникает разряд. Последний распространяется на соседние клетки, находящиеся уже во внерефрактерном состоянии.

Механизмы формирования гетеротопных очагов автоматизма также разнообразны. Среди них следует выделить три основных: 1) осцилляция трансмембранного потенциала; 2) остаточный (следовой) потенциал; 3) местный электрический ток повреждения.

Осцилляция трансмембранного потенциала представляет собой колебание величины потенциала покоя клетки в результате различных воздействий (гипоксии, гипокалиемии, механического растяжения, гипоосмолярности, интоксикации и т.п.). Когда величина одной из осцилляций достигает уровня порогового потенциала, развивается деполяризация поверхностной мембраны клетки и генерируется эктопический импульс возбуждения.

Остаточный (следовой) потенциал также может вызвать образование гетеротопного очага импульсации при достижении им величины потенциала порога возбуждения кардиомиоцита.

Местный электрический ток повреждения возникает в зоне альтерации отдельных клеток или участков миокарда, в связи с чем трансмембранный потенциал развивается в различных клетках миокарда неодновременно. Благодаря этому формируется локальная неоднородность величины электрического заряда. Между соседними клетками (или микроучастками миокарда) создается, таким образом, регионарный потенциал и протекает местный электрический ток, который может обусловить формирование гетеротопного очага возбуждения.

Описанные механизмы могут лежат в основе формирования одиночных импульсов и обусловить возникновение экстрасистолы. При наличии условий для повторного возникновения возбуждения может быть генерирована серия импульсов, обеспечивающая развитие пароксизмальной тахикардии, трепетания или фибрилляции предсердий и желудочков.

28. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Профессор П.Ф. Литвицкий

Сердечная недостаточность (СН) — одна из частых причин утраты трудоспособности, инвалидизации и смерти пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

СН — типовая форма патологии, при которой сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в кровоснабжении, адекватном их функции и уровню пластичес-

ких процессов. Проявляется сердечная недостаточность меньшей (в сравнении с требуемой) величиной сердечного выброса и признаками циркуляторной гипоксии.

28.1. ЭТИОЛОГИЯ И ВИДЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СН вызывается главным образом двумя группами причин: 1) оказывающими преимущественно прямое повреждающее действие на миокард и 2) обусловливающими преимущественно функциональную перегрузку сердца.

Прямое повреждающее действие на миокард оказывают три группы факторов: *физического* характера (травма миокарда, сдавление сердца экссудатом, опухолью, действие электрического тока и т.п.); *химического*, в том числе биохимического (высокие концентрации биологически активных веществ: адреналина, тироксина; большие дозы лекарственных и нелекарственных препаратов: разобщителей окислительного фосфорилирования, ингибиторов ферментов или транспорта Ca^{2+} через мембраны клеток миокарда, симпатомиметиков, блокаторов переноса электронов в цепи дыхательных энзимов митохондрий и т.п.); *биологического* (микроорганизмы и(или) их токсины, паразиты); к этой же группе причин СН следует отнести недостаток (или отсутствие) факторов, необходимых для деятельности сердца: ферментов, витаминов, субстратов метаболизма, кислорода. Наиболее часто это является следствием коронарной недостаточности.

Функциональная перегрузка миокарда может быть вызвана чрезмерным увеличением объема притекающей к сердцу крови либо сопротивления, которое оказывается при ее изгнании из сердечных полостей в аорту и легочную артерию. Это может быть результатом изменений в самом сердце (пороки клапанов, уменьшение массы сократительного миокарда в результате его инфаркта или кардиосклероза); в сосудистом русле (артериальная гипертензия, артериовенозные шунты); в системе крови (гиперволемия, полицитемия); нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности (чрезмерная активация влияний на миокард симпатоадреналовой системы, тиреотоксикоз).

Как правило, СН является результатом действия патогенных факторов обеих групп: повреждающих мио-

кард и вызывающих его перегрузку. Однако даже при этом условии в развитии СН обычно можно выделить ведущий механизм. В связи с этим выделяют три основных варианта СН: СН в результате повреждения миокарда («миокардиальная» форма); СН вследствие функциональной перегрузки сердца («перегрузочная» форма); смешанная форма СН (в результате сочетания прямого повреждения миокарда и его перегрузки).

Помимо этих форм СН (их условно называют **первичными или кардиогенными**), встречаются и такие, которые обусловлены уменьшением притока крови к неповрежденному сердцу. Их обозначают как **вторичные**, или **некардиогенные**. Они могут быть результатом значительного снижения массы циркулирующей крови, нарушения диастолического расслабления сердца при его сдавлении жидкостью, накапливающейся в полости перикарда (экссудат, кровь) и других подобных состояниях.

Виды сердечной недостаточности

I. **По происхождению:**
   1) преимущественно в результате непосредственного повреждения миокарда — «миокардиальная»,
   2) преимущественно в результате перегрузки сердца — «перегрузочная»,
   3) смешанная.

II. **По первичности нарушения сократительной функции миокарда или уменьшения притока венозной крови к сердцу:**
   1) первичная (кардиогенная) — в результате первичного снижения сократительной функции сердца при близкой к нормальной величине притока венозной крови к нему,
   2) вторичная (некардиогенная) — в результате уменьшения венозного притока к сердцу при близкой к нормальной величине сократительной функции миокарда.

III. **По преимущественно пораженному отделу сердца:**
   1) «левожелудочковая»,
   2) «правожелудочковая»,
   3) «тотальная».

IV. **По скорости развития:**
   1) острая (минуты, часы),
   2) хроническая (недели, месяцы, годы).

28.2. ПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СН вследствие преимущественно прямого повреждения миокарда характеризуется снижением развиваемого сердцем напряжения, что проявляется падением силы и скорости его сокращения и расслабления.

СН в результате преимущественно перегрузки миокарда формируется на фоне более или менее длительного периода его компенсаторной гиперфункции и гипертрофии, однако в конце концов также приводит к снижению силы и скорости сокращения и расслабления сердца.

В обоих указанных случаях (и при перегрузке и при повреждении сердца) снижение его сократительной функции сопровождается включением экстра- и интракардиальных механизмов компенсации этого сдвига. Условно выделяют четыре таких механизма. Следует подчеркнуть, что все они, несмотря на известное своеобразие, в условиях целостного организма взаимосвязаны таким образом, что активация одного из них существенно влияет на реализацию другого.

Филогенетически наиболее ранним и надежным является механизм Франка—Старлинга, обеспечивающий увеличение развиваемого сердцем напряжения в ответ на растяжение миокарда (в связи с этим его называют гетерометрическим, т.е. обусловленным изменением длины сердечной мышцы). Увеличение длины волокон миокарда при СН является следствием растяжения их под влиянием избыточного объема крови в полостях сердца в результате снижения его сократимости. Это обусловливает увеличение площади взаимодействия актина и миозина при участии ионов кальция.

Другой важный механизм адаптации сердца заключается в увеличении силы его сокращений в ответ на повышенную нагрузку при неизмененной длине волокон миокарда (его называют гомеометрическим, поскольку он реализуется без значительного изменения длины сердечной мышцы). При этом отмечается увеличение времени взаимодействия нитей актина и миозина.

Существенным механизмом компенсации снижения сократимости сердца является увеличение частоты сердечных сокращений вследствие повышения давления крови в полых венах, правом предсердии и растяжении

их (рефлекс Бейнбриджа). В результате увеличения частоты сокращений сердца увеличивается время поступления ионов кальция в кардиомиоциты и как следствие — сила и скорость сокращения, а также расслабления миофибрилл.

Эволюционно более поздним, но весьма эффективным и мобильным механизмом адаптации сердца является усиление симпатоадреналовых влияний на миокард, в частности в связи со снижением сердечного выброса. Активация симпатических воздействий на сердце обеспечивает значительное увеличение как силы, так и скорости сокращений миокарда. Функционирование названных выше механизмов обеспечивает экстренную компенсацию снижения сократимости миокарда. Однако это сопровождается значительным увеличением интенсивности функционирования сердца — его гиперфункцией. Последнее в свою очередь обусловливает активацию генетического аппарата кардиомиоцитов, проявляющуюся увеличением интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков. Считают, что одним из важных сигналов к активации генома является возрастание «потенциала фосфорилирования», представляющего отношение:

$$\frac{[\text{АМФ}] + [\text{АДФ}] + [\text{Кр}] + [\text{Фн}]}{[\text{АТФ}] + [\text{КФ}]},$$

где [АМФ], [АДФ], [АТФ] соответственно концентрация аденозинмоно-, ди-, трифосфата, Кр — креатинина, КФ — креатинфосфата, Фн — фосфата неорганического (абсолютная концентрация указанных соединений и их соотношение являются также регулятором уровня окислительного фосфорилирования и гликолиза в клетках миокарда). Ускорение синтеза нуклеиновых кислот и белков миокарда приводит к нарастанию его массы — гипертрофии. Биологическое значение компенсаторной гипертрофии сердца заключается в том, что увеличенная функция органа выполняется его возросшей массой. В связи с этим интенсивность функционирования структур гипертрофированного миокарда снижается до величины, близкой к нормальной.

Однако это не означает, что потенциальные возможности такого миокарда и далее увеличивать силу и скорость сокращения нормальны. Напротив, если на сердце

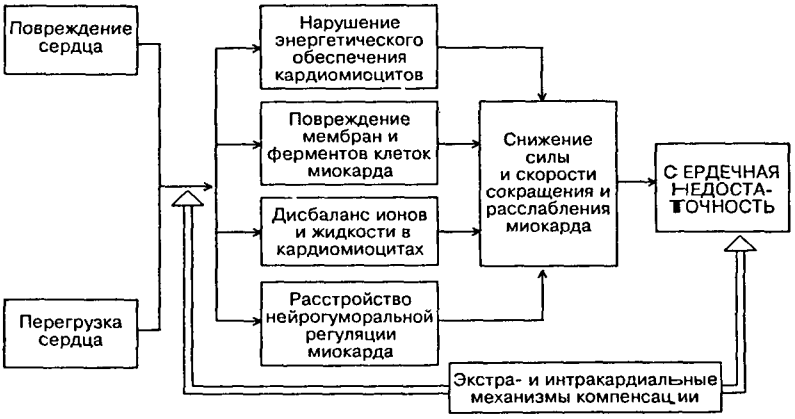
продолжает действовать повышенная нагрузка или оно дополнительно повреждается, сила и скорость его сокращений, как правило, падают, а их энергетическая «стоимость» возрастает. Это обусловлено тем, что компенсаторная гиперфункция и вызванная ею гипертрофия сердца ведут к нарушению сбалансированности роста различных его структур [Меерсон Ф.З., 1968]. Последнее проявляется следующими сдвигами: 1) нарушением регуляции гипертрофированного сердца в связи с отставанием роста нервных окончаний от увеличения массы кардиомиоцитов; 2) снижением «сосудистого обеспечения» миокарда в результате отставания роста артериол и капилляров от увеличения размеров и массы мышечных клеток, т.е. развитием относительной коронарной недостаточности; 3) бóльшим увеличением массы клеток миокарда в сравнении с их поверхностью. Учитывая, что в сарколемме локализованы ферменты транспорта катионов, субстратов метаболизма, рецепторные белки, указанное изменение обусловливает развитие ионного дисбаланса, нарушение метаболизма кардиомиоцитов и регуляции их функции; 4) снижением уровня энергообеспечения клеток миокарда в результате отставания возрастания массы митохондрий по сравнению с массой миофибрилл; 5) понижением сократительной функции сердца в связи с увеличением соотношения между легкими (длительно живущими) и тяжелыми (короткоживущими) цепями головок миозина, являющихся носителями АТФазной активности; 6) нарушением пластических процессов в кардиомиоцитах в результате относительного снижения числа митохондрий, уменьшения поверхности клеток миокарда, объема микроциркуляторного русла и развивающегося вследствие этого дефицита энергии, а также субстратов, необходимых для биосинтеза структур.

Приведенный выше комплекс сдвигов к конечном счете обусловливает падение силы сердечных сокращений и скорости контрактильного процесса, т.е. развитие сердечной недостаточности.

Таким образом, видно, что снижение сократительной функции сердца является итогом СН различной этиологии. Этот факт дает основание для заключения: несмотря на различие причин и известное своеобразие начальных звеньев патогенеза СН, ее конечные механизмы —

Схема 28

Основные звенья патогенеза сердечной недостаточности



на клеточном и молекулярном уровне — едины. Среди них в качестве главных выделяют: 1) нарушение энергетического обеспечения клеток миокарда; 2) повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов; 3) дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах; 4) расстройство нейрогуморальной регуляции функции сердца (схема 28).

СН различного происхождения может развиваться с участием и других патогенетических факторов (особенно на начальном этапе). В каждом конкретном варианте их «набор» будет различным. Однако большая часть случаев СН является результатом действия комплекса указанных выше механизмов.

28.2.1. Нарушение энергетического обеспечения клеток миокарда

Расстройство энергоснабжения основных процессов, происходящих в клетках миокарда (прежде всего его сокращения и расслабления), развивается вследствие повреждения механизмов ресинтеза АТФ, транспорта его энергии к эффекторным структурам кардиомиоцитов и утилизации ими энергии макроэргических фосфатных соединений.

Снижение ресинтеза АТФ в основном является следствием подавления процесса аэробного окисле-

ния углеводов. Это происходит потому, что при действии большинства патогенных факторов в наибольшей мере и прежде всего повреждаются митохондрии.

В норме при аэробных условиях основным источником энергии для миокарда являются высшие жирные кислоты (ВЖК). Так, при окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты, содержащей 16 атомов углерода, образуется 130 (!) молекул АТФ.

В результате повреждения миокарда или чрезмерного длительного увеличения нагрузки на него окисление ВЖК в митохондриях нарушается и «выход» АТФ снижается.

Основным источником АТФ при этом становится гликолитический путь расщепления глюкозы, который примерно в 18 раз менее эффективен, чем ее митохондриальное окисление, и не может в достаточной мере компенсировать дефицит макроэргических фосфатов.

Вместе с тем имеются исследования, показывающие, что СН может развиваться на фоне нормального или незначительного сниженного уровня АТФ в миокарде. Это обусловлено тем, что собственно АТФ не является переносчиком энергии к местам ее использования. В результате этого на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке может развиваться дефицит ее в энергорасходующих эффекторных структурах, прежде всего в миофибриллах и саркоплазматической сети (СПС). Причиной этого является расстройство системы транспорта энергии от мест ее продукции к эффекторным органеллам при помощи креатинфосфата (КФ) с участием ферментов: 1) АТФ—АДФ-транслоказы (обеспечивающей транспорт энергии АТФ из матрикса митохондрий через ее внутреннюю мембрану) и 2) митохондриальной креатинфосфаткиназы (КФК), локализующейся на внешней стороне внутренней мембраны митохондрий (обеспечивающей 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.

Система транспорта энергии в кардиомиоцитах существенно повреждается факторами, определяющими развитие СН. При действии патогенных агентов, вызываю-

щих СН, вначале и в большей степени в клетках миокарда понижается концентрация креатинфосфата, а затем и в меньшей мере — АТФ. Кроме того, развитие СН сопровождается массивной потерей КФК миокардиальными клетками, о чем свидетельствует увеличение активности сердечных изоэнзимов этого фермента в сыворотке крови. Учитывая, что основная доля АТФ (около 90 % общего количества) потребляется в реакциях, обеспечивающих контрактильный процесс (около 70 % используется при сокращении миокарда, 15 % — для транспорта ионов кальция в СПС и обмена катионов в митохондриях, 5 % — для активного переноса ионов натрия через сарколемму), повреждение механизма доставки АТФ к эффекторному аппарату клеток миокарда способствует быстрому и существенному снижению его сократимости.

СН вследствие расстройства энергообеспечения миокарда может развиваться и в условиях достаточной продукции и транспорта АТФ в кардиомиоцитах. Это может быть следствием повреждения ферментных механизмов утилизации энергии в клетках миокарда главным образом за счет снижения активности АТФаз. Прежде всего это относится к АТФазе миозина, K^+-Na^+-зависимой АТФазе сарколеммы, Mg^+ -зависимой АТФазе «кальциевой помпы» СПС. В результате энергия АТФ не используется эффекторным аппаратом клеток миокарда.

Таким образом, нарушение обеспечения кардиомиоцитов энергией на этапах ее продукции, транспорта и утилизации может быть как инициальным моментом снижения сократительной функции сердца, так и существенным фактором нарастания ее депрессии.

28.2.2. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов

Основными механизмами повреждения мембраны и ферментов клеток миокарда при СН являются следующие.

1. Избыточная интенсификация свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) и кардиотоксических эффектов продуктов этого процесса. Главными факторами интенсификации липопероксидных реакций в миокарде являются увеличение содержания в

нем прооксидантных факторов (продуктов гидролиза АТФ, катехоламинов, восстановленных форм метаболитов и коферментов, металлов с переменной валентностью, в частности железа миоглобина); снижение активности и(или) содержания факторов антиоксидантной защиты клеток миокарда ферментной и неферментной природы (каталаз, глютатионпероксидаз, супероксиддисмутазы, токоферолов, соединений селена, убихинонов, аскорбиновой кислоты и др.); избыток субстратов СПОЛ (высших жирных кислот, фосфолипидов, аминокислот, белков).

2. Чрезмерная активация гидролитических ферментов клеток миокарда в связи с накоплением в них ионов водорода (способствующих высвобождению и активации гидролаз лизосом); ионов кальция (активирующих свободные и мембранно-связанные липазы, фосфолипазы, протеазы); избытка катехоламинов, высших жирных кислот, продуктов СПОЛ, активирующих фосфолипазы.

3. Детергентное действие на мембраны продуктов СПОЛ и гидролиза липидов, заключающееся во включении указанных агентов в мембраны с нарушением их конформации, «вытеснении» из мембран интегральных и периферических белков («депротеинизация» мембран), липидов («делипидизация»), а также — в образовании сквозных, «простейших», каналов-кластеров проницаемости.

4. Торможение процесса ресинтеза денатурированных липидных и белковых молекул мембран, а также синтеза их заново.

5. Модификация конформации белковых и липопротеидных молекул в связи с «деэнергизацией» (дефосфорилированием) указанных молекул в условиях нарушенного процесса энергообеспечения кардиомиоцитов.

6. Перерастяжение и микроразрывы сарколеммы и мембран органелл клеток миокарда. Причиной этого является увеличение внутриклеточного осмотического и онкотического давления, обусловленного избытком гидрофильных катионов (натрия, кальция), органических соединений (лактата, пирувата, глюкозы, адениннуклеозидов и др.).

В совокупности повреждение мембран и ферментов указанными факторами представляет собой главное, а нередко — инициальное звено патогенеза СН. Измене-

ние физико-химических свойств и конформации молекул белка (структурных и ферментов), липидов, фосфолипидов и липопротеидов обусловливает значительную обратимую, а часто — необратимую модификацию структур и функции мембран и энзимов, в том числе митохондрий, СПС, миофибрилл, сарколеммы и других структур и факторов, обеспечивающих реализацию сократительной функции сердца.

28.2.3. Дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах

Ионный дисбаланс характеризуется нарушением соотношения между отдельными ионами, с одной стороны, в гиалоплазме и клеточных органеллах (митохондриях, СПС, миофибриллах), с другой — в самой гиалоплазме, в третьих — по разные стороны сарколеммы кардиомиоцитов.

Различные факторы, вызывающие СН, нарушают процессы энергетического обеспечения и повреждают мембраны кардиомиоцитов. Вследствие этого существенно меняется проницаемость последних для ионов, а также активность ферментов катионного транспорта. В итоге нарушаются баланс и концентрация ионов. В наибольшей степени это относится к ионам калия, натрия, кальция, магния, т.е. ионам, в основном определяющим реализацию таких процессов, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление миокарда.

СН характеризуется снижением активности $K^+—Na^+$-зависимой АТФазы и как следствие — накоплением в кардиомиоцитах ионов натрия и потерей ими калия. Увеличение внутриклеточной концентрации Na^+ обусловливает задержку в миоплазме ионов кальция. Последнее является следствием нарушения функционирования натрий-кальциевого ионообменного механизма, который обеспечивает обмен двух ионов натрия, входящих в клетку на один ион кальция, выходящий из нее. Этот процесс реализуется благодаря наличию общего для Na^+ и Ca^{2+} трансмембранного переносчика. Увеличение внутриклеточного натрия, конкурирующего с кальцием за общий переносчик, препятствуют выходу Ca^{2+} и тем самым способствует его накоплению в клетке. Кроме того, при основных вариантах СН увеличение содержа-

ния интрацеллюлярного кальция обусловливается еще несколькими факторами: повышенной проницаемостью сарколеммы, которая в норме препятствует внутриклеточному току Ca^{2+} по градиенту концентрации (содержание Ca^{2+} в саркоплазме равно 10^{-7} моль во время диастолы и 10^{-5} моль во время систолы, тогда как в плазме крови она на 3—5 порядков выше и составляет 10^{-3}—10^{-2} моль); снижением активности кальциевого насоса саркоплазматической сети, аккумулирующей Ca^{2+}; снижением мощности энергозависимых механизмов, ответственных за удаление Ca^{2+} из саркоплазмы.

Избыточное внутриклеточное накопление кальция имеет несколько важных следствий. Во-первых, это нарушение расслабления миофибрилл, что проявляется повышением конечного диастолического давления или даже остановкой сердца в систоле (необратимая контрактура миокарда). Во-вторых, увеличением захвата Ca^{2+} митохондриями, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования и в зависимости от его степени к более или менее выраженному падению содержания АТФ и усилению повреждений, обусловленных дефицитом энергии. Одно из существенных среди них — интенсификация гликолиза и накопление ионов водорода. Избыток протонов не только вытесняет Ca^{2+} из СПС и сарколеммы, но и может конкурировать с ним за пункты связывания с тропонином. Все это обусловливает значительное снижение сократительной функции сердца. В-третьих, активация Ca^{2+}-зависимых протеаз и липаз, которые, как указывалось выше, усугубляют повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов.

Избыток Ca^{2+} вызывает и регуляторные изменения, которые в определенной мере препятствуют дальнейшему поступлению ионов в клетки. Один из таких эффектов — снижение адренореактивных свойств сердца. Это обусловлено тем, что ионы кальция ингибируют аденилатциклазу и активируют фосфодиэстеразу. Благодаря этому снижается стимулируемое катехоламинами вхождение кальция в миокардиальные клетки. Второй эффект — кальциевая активация гликолиза, поставляющего АТФ для работы СПС, «откачивающего» кальций из миоплазмы. Оба этих эффекта лишь в некоторой мере противодействуют, но не предотвращают кальциевой альтерации миокарда при СН.

Накопление в клетках миокарда ионов натрия и кальция, помимо названных выше последствий, обусловливает также гипергидратацию гиалоплазмы и органелл кардиомиоцитов. Последнее в свою очередь усугубляет повреждение мембран (в частности, в результате их перерастяжения), а также — процессов энергетического обеспечения клеток (в связи с набуханием митохондрий, разрывом их мембран, пространственным разобщением их ферментов, дополнительным повреждением механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ).

Повреждение клеток миокарда причинными факторами СН сопровождается также нарушением механизмов регуляции их объема. Последнее является результатом повышения проницаемости мембран кардиомиоцитов для ионов и органических гидрофильных молекул, что обусловливает увеличение внутриклеточного осмотического давления; снижения «механической прочности» поврежденных биологических мембран, перерастяжения их и образования в них «микробрешей»; гипергидратации и набухания клеток и органелл с увеличением их объема.

28.2.4. Расстройство нейрогуморальной регуляции функции сердца

Нервные и гуморальные регуляторные воздействия на сердце в существенной мере влияют на процессы, происходящие в клетках миокарда. В норме они обеспечивают реализацию адаптивных реакций, экстренные и долговременные изменения функции сердца в соответствии с потребностями организма.

При СН наибольшую роль в формировании адаптивных и патогенных реакций играют механизмы нервных (симпатических и парасимпатических) влияний на сердце.

Развитие СН характеризуется уменьшением концентрации нейромедиатора симпатической нервной системы (норадреналина) в ткани сердца. Это обусловлено главным образом двумя факторами: во-первых, снижением синтеза норадреналина в нейронах симпатической нервной системы (в норме в них образуется около 80 % медиатора, содержащегося в миокарде), во-вторых, нарушением захвата норадреналина нервными окончаниями из синаптической щели.

Одна из наиболее существенных причин подавления биосинтеза нейромедиатора заключается в снижении активности тирозингидроксилазы фермента, лимитирующего этот процесс. Уменьшение обратного захвата нейромедиатора терминалиями аксонов симпатической нервной системы является в основном следствием дефицита АТФ (этот процесс энергозависим), биохимических изменений в сердце (ацидоз, увеличение содержания внеклеточного калия), а также результатом повреждения мембран нервных окончаний симпатических нейронов. Существенно, что СН сопровождается также уменьшением кардиальных эффектов, вызываемых норадреналином. Это свидетельствует о понижении адренореактивных свойств сердца.

Содержание в миокарде нейромедиатора парасимпатической нервной системы — ацетилхолина, а также холинореактивные свойства сердца на различных этапах развития СН либо существенно не отличаются от нормы, либо несколько повышены.

Одним из главных следствий снижения эффективности симпатергических влияний на миокард при СН является уменьшение степени управляемости и надежности регуляции сердца. Это проявляется прежде всего снижением темпа и величины мобилизации его сократительной функции при различных адаптивных реакциях организма, особенно в чрезвычайных условиях.

Указанные выше нарушения процессов энергетического обеспечения клеток миокарда, повреждение их мембранного аппарата и ферментных систем, дисбаланс ионов и жидкости, расстройство нейроэффекторной регуляции функции сердца обусловливают в конечном итоге значительное снижение силы и скорости его сокращения, а также расслабления.

28.3. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Депрессия силы и скорости сокращения и расслабления миокарда при СН проявляется изменением показателей функции сердца, центральной и органно-тканевой гемодинамики. К числу основных среди них относятся следующие: 1) уменьшение минутного выброса сердца, развивающееся в результате депрессии его сократительной

функции; 2) увеличение остаточного систолического объема крови, что является следствием так называемой неполной систолы. Неполное опорожнение желудочков сердца является результатом либо избыточного притока крови (например, при клапанной недостаточности), либо чрезмерно повышенного сосудистого сопротивления (например, при артериальных гипертензиях, стенозе аорты), либо прямого повреждения миокарда; 3) повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца в результате увеличения количества крови, скапливающейся в их полости, а также нарушения расслабления миокарда; 4) дилатация полостей сердца вследствие увеличения в них конечного диастолического объема крови и растяжения миокарда; 5) повышение давления крови в тех регионах сосудистого русла и сердечных полостях, откуда поступает кровь в преимущественно пораженный отдел сердца. Так, при «левожелудочковой» СН повышается давление в левом предсердии, малом круге кровообращения и правом желудочке. При «правожелудочковой» СН давление увеличивается в венозном русле большого круга кровообращения; 6) снижение скорости сократительного процесса, что проявляется, в частности, увеличением длительности периода изометрического напряжения и систолы в целом.

Указанные выше изменения свидетельствуют о снижении в условиях СН инотропизма и о большем участии в регуляции сократимости сердца филогенетически более древних и менее мобильных механизмов: Франка—Старлинга, Бейнбриджа, гомеометрического. При этом для поддержания данного систолического давления и сердечного выброса необходимо более высокое напряжение миокарда. Кроме того, нередко увеличивается и суммарная длительность периода напряжения миокарда вследствие тахикардии, часто наблюдающейся при СН. В связи с этим может возрастать расход энергии и потенцироваться миокардиальная недостаточность.

28.4. ПРИНЦИПЫ НОРМАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ЕГО НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Врачебные мероприятия при сердечной недостаточности направлены, с одной стороны, на прекращение (снижение степени) патогенного действия причинного

фактора (этиотропная терапия), с другой — на разрыв звеньев ее развития (патогенетическая терапия), с третьей — на потенцирование адаптивных процессов (саногенетическая терапия). При своевременном начале лечения и его рациональном проведении возможна нормализация сердечной деятельности и системной гемодинамики.

В табл. 13 приведены некоторые принципы, пути и примеры фармакологических препаратов, применяемых с целью патогенетической терапии СН.

Таблица 13. **Некоторые принципы и пути нормализации функции сердца при его недостаточности**

Принципы	Пути	Примеры групп фармакологических препаратов
I. Снижение нагрузки на сердце	1. Уменьшение «постнагрузки» (снижение тонуса резистивных сосудов)	Вазодилататоры, альфа-адреноблокаторы, адренолитики
	2. Уменьшение «преднагрузки» (снижение возврата венозной крови к сердцу)	Венозные вазодилататоры, мочегонные
	3. Снижение «инотропизма» сердца	Симпатолитики, бета-адреноблокаторы, ганглиоблокаторы
II. Блокада патогенетических звеньев СН	1. Уменьшение степени нарушений энергообеспечения кардиомиоцитов	Антигипоксанты, антиоксиданты, коронародилататоры
	2. Защита мембран и ферментов кардиомиоцитов	Антиоксиданты, препараты с мембранопротекторным эффектом
	3. Уменьшение степени дисбаланса ионов и жидкости в миокарде	См. п. 1 и 2; регуляторы транспорта ионов через мембраны («калийсберегающие» средства, блокаторы кальциевых каналов и др.)
	4. Коррекция адрено- и холинергических влияний на сердце, его адренохолинореактивных свойств	Симпатолитики, адреноблокаторы, адреномиметики (при достаточном миокардиальном резерве), холиномиметики

29. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

29.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

Все разновидности изменений системного уровня артериального давления (АД) по его направленности условно разделяют на две группы: артериальные гипер- и гипотензии.

Для адекватного обозначения различных состояний и реакций, характеризующихся изменением системного АД, используют специальные термины и понятия. В частности, важно различать значения терминологических элементов «тония» и «тензия».

Терминологический элемент «тония» применяется для характеристики тонуса мышц, в том числе — сосудистой стенки. Гипертония (от греч. hyper — сверх, над + греч. tonos — напряжение, натяжение) означает избыточное напряжение мышц, проявляющееся увеличением их сопротивления растяжению; гипотония (от греч. hypo — ниже, под + tonos) 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 + лат. tensio — напряжение) означает повышенное, а гипотензия — пониженное давление в полостях организма, его полых органах и сосудах. Адекватным для обозначения гипер- или гипотензивных состояний является использование элемента «тензия», поскольку уровень АД зависит не только от тонуса мышц сосудов (при некоторых видах гипертензии он не только не повышается, а может быть даже ниже нормы), 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, называют гипертензивными.

Для обозначения соответствующих нозологических форм сохранены их «исторические» названия — гипертоническая (эссенциальная) и гипотоническая болезнь.

Необходимо отличать также понятия «гипер»- или «гипотензивная реакция» от понятия «артериальная гипер- или гипотензия». Под гипер- или гипотензивными реакциями понимают преходящие (временные) реакции сердечно-сосудистой системы, при которых АД нормализуется после прекращения действия агента, вызвавшего их. Эти реакции, как правило, регулируются физиологическими механизмами. По своему биологическому значению они, как правило, являются адаптивными. В отличие от них артериальные гипер- или гипотензии носят стойкий характер. Они обычно не устраняются после прекращения действия причинного фактора, вызвавшего их. Компонентами механизма их развития могут быть патологические реакции и процессы. Как правило, они сопровождаются повреждением органов и тканей и снижением адаптивных возможностей организма.

По статистическим данным артериальная гипертензия (АГ) является причиной смерти у 4 — 5 % умерших. Примерно 40 % от всех болезней и болезненных состояний сердечно-сосудистой системы составляет артериальная гипертензия.

Под артериальной гипертензией понимают стойкое повышение артериального давления выше нормы. Для лиц от 20 до 60 лет нижние пределы нормы артериального давления (систолического и диастолического) соответственно равны 100 и 60 мм рт.ст.; верхний — 139 и 89 мм рт.ст. (данные ВОЗ). Пограничным (между нормой и гипертензией, синоним — пограничная гипертензия) считается систолическое давление — 140 — 159 мм рт.ст., диастолическое 90 — 94 мм рт.ст. Гипертензивное артериальное давление — систолическое и диастолическое — соответственно равны 160 и 95 мм рт.ст. и более. Для лиц моложе 20 лет норма артериального давления на 10 — 20 мм рт.ст. ниже, а для лиц старше 60 лет на 10 — 15 мм рт.ст. выше приведенных норм.

29.2. ВИДЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

Артериальные гипертензии дифференцируют по нескольким признакам:

1) по минутному объему сердца (сердечному выбросу) на гиперкинетические — с увеличением сердечного выброса выше нормы; эукинетические — с нормальным сердечным выбросом; гипокинетические — с уменьшенным сердечным выбросом;

2) по изменению общего периферического сопротивления (ОПС) — на гипертензии с повышенным, нормальным и сниженным ОПС;

3) по объему циркулирующей крови (ОЦК) — на гиперволемические («объемозависимые», например, при первичном гиперальдостеронизме — болезни Конна) и нормоволемические («объемонезависимые») гипертензии;

4) по виду повышенного артериального давления — на преимущественно систолические, диастолические и смешанные — систолически-диастолические гипертензии (встречаются наиболее часто);

5) по содержанию в крови ренина и его эффектам — на гиперренин овые, норморенин овые и гипоренин овые АГ;

6) по клиническому течению — на доброкачественные (медленно развивающиеся в течение многих лет) и злокачественные (быстро прогрессирующие, ведущие в течение 1 — 2 лет к летальному исходу). Для злокачественной АГ характерно значительное повреждение стенок сосудов с формированием фибриноидных и некротических изменений, быстрое развитие почечной недостаточности;

7) по происхождению — на первичную, эссенциальную, гипертензию, или гипертоническую болезнь (за рубежом чаще используется термин «эссенциальная» гипертензия), и вторичную, симптоматическую, гипертензию.

29.2.1. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия)

Академик Российской АЕН А.Х. Коган

Отличие гипертонической болезни от других видов артериальной гипертензии. Имеется ряд особенностей, отличающих гипертоническую болезнь (ГБ) от всех других артериальных гипертензий: 1) нарастание артериального давления при ГБ происходит при отсутствии какой-либо из известных болезней, вызывающих разви-

тие симптоматических гипертензий; 2) важное значение в развитии ГБ имеет наследственность. ГБ нередко является «семейной» болезнью; 3) этиология и патогенез ГБ сравнительно мало изучен.

Приведенные выше (и другие) факторы позволяют считать ГБ самостоятельной нозологической формой. Частота ГБ, по данным, приводимым разными авторами, составляет 78 — 95 % от всех артериальных гипертензий.

Стадии гипертонической болезни. Согласно рекомендациям ВОЗ, различают три стадии развития медленно прогрессирующей («доброкачественной») гипертонической болезни.

I стадия (легкое течение ГБ). Систолическое давление в покое колеблется от 160 до 179 мм рт.ст.; диастолическое — от 95 до 104 мм рт.ст. или может оставаться в пределах нормы. Изредка возникают подъемы артериального давления (АД) выше указанных пределов. Возможна также периодическая нормализация уровня АД.

II стадия (ГБ средней тяжести). Систолическое давление в покое колеблется от 180 до 200 мм рт.ст., диастолическое — от 105 до 114 мм рт.ст. Характерны гипертонические кризы с резкими подъемами АД, что сочетается с головными болями, головокружением, ощущением оглушенности, тошнотой, нарушением зрения (появление «мушек» перед глазами), приступами стенокардии, парестезиями, иногда парезами и др. На электрокардиограмме и при рентгеноскопическом исследовании отмечаются признаки выраженной гипертрофии левого желудочка сердца. Спонтанной нормализации АД во II стадии ГБ, как правило, не наблюдается.

III стадия (ГБ с тяжелым течением). Систолическое давление — 200 — 230 мм рт.ст. и более. Высокий уровень АД носит устойчивый характер. Часто развиваются гипертонические кризы. Возможен их исход в инсульт или инфаркт миокарда. На этой стадии обычно, помимо гипертрофии левого желудочка сердца, развивается выраженный артериосклероз сосудов сердца, мозга, почек и других органов, что ведет к развитию их ишемического повреждения и недостаточности функций этих органов.

Причины гипертонической болезни. Предположительно причинами ГБ являются хронические психоэмоциональные перенапряжения, повторные отрицательные эмоции, генетические дефекты клеточных мембран и их

ионных насосов, а также структур вегетативной нервной системы, регулирующих артериальное давление.

Факторы риска развития гипертонической болезни. К факторам риска развития ГБ относят: 1) избыточную массу тела (около ⅓ всех людей с ожирением имеют одновременно гипертензию); 2) сахарный диабет (по данным, приводимым различными авторами, 30 — 40 % случаев сахарного диабета у пожилых людей сочетается с гипертензией); 3) систематическое избыточное потребление поваренной соли; 4) большие волнения и стрессы при природных бедствиях и социальных эксцессах — землетрясениях, наводнениях, пожарах, обвалах зданий, в периоды войн и др.; 5) гиподинамия.

Патогенез гипертонической болезни. Для объяснения патогенеза гипертонической болезни предложено много гипотез, предметом дискуссии которых является главным образом сущность пускового (инициального) патогенетического звена ГБ. К числу основных из этих гипотез относятся следующие.

Гипотеза Э. Гелльгорна и соавт. Инициальным патогенетическим фактором является стойкая повышенная возбудимость и реактивность (гиперергия) высших симпатических нервных центров (в частности, расположенных в заднем отделе гипоталамуса). Факторами, вызывающими стойкую гиперергию этих центров, является длительное, повторное возбуждение эмоциональных центров, тесно связанных с симпатическими ядрами гипоталамуса. Определенное значение при этом имеет наследственная гиперергия центров синаптической нервной системы. Гиперергическое состояние указанных структур вызывает, с одной стороны, повышение тонуса прессорных центров (также по природе своей являющихся симпатическими), что ведет к спазму сосудов, увеличению сердечного выброса и повышению АД, а с другой стороны, обусловливает гиперпродукцию гуморальных факторов с прессорным действием адреналина, норадреналина, вазопрессина, АКТГ, кортикостероидов, а также гиперсекрецию ренина в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) почек. Все эти факторы потенцируют спазм артериол и способствуют еще большему увеличению сердечного выброса. Это ведет к нарастанию и диастолического давления (в результате повышения тонуса стенок сосудов), и систолического (вследствие кардиотропного стимулирующего эф-

фекта указанных агентов). В зависимости от величины их кардиотропного действия и соотношения его с вазоконстрикторным эффектом могут развиваться различные виды гипертензии, дифференцируемые по величине сердечного выброса: гипер-, эу- и гипокинетические. С описанной гипотезой о гиперергическом состоянии симпатических центров сходна в известной мере гипотеза развития прессорной доминанты в сосудодвигательном центре (сформулированная проф. А.Н. Магницким). Образование такой доминанты ведет к результатам, в основном сходным с изменениями, наблюдающимися при гиперергии симпатических центров (подробнее см. раздел «Нейрогенные артериальные гипертензии»).

Гипотеза проф. Г.Ф. Ланга и проф. А.Л. Мясникова. Инициальным патогенетическим фактором развития ГБ является снижение тормозного влияния коры головного мозга, оказываемого ею в норме на подкорковые вегетативные нервные центры, прежде всего — на прессорные. Это ведет, с одной стороны, к спазму артериол и повышению АД, а с другой — к обусловленному спазмом почечных артерий и другими изменениями включению почечного прессорного патогенетического фактора, эндокринных и рефлексогенного механизмов повышения АД (подробнее см. раздел «Симптоматические артериальные гипертензии»). Согласно гипотезе проф. Г.Ф. Ланга и проф. А.Л. Мясникова, причиной снижения тормозного влияния коры головного мозга на подкорковые прессорные центры (что ведет к развитию гипертонической болезни) является ослабление ее «тонуса» (активности) под влиянием избыточных сигналов, поступающих от экстеро- и интерорецепторов.

Гипотеза Е. Муирад, А. Гайтона и соавт. Инициальным фактором развития гипертензии, по мнению указанных авторов, является генетически обусловленный пониженный уровень натрий-хлорид- и водовыделительной функции почек. Это ведет к накоплению избытка натрия и воды в организме, включая ткань сосудистых стенок, в том числе их гладкие мышцы. В связи с этим развивается гиперволемия, повышаются тонус сосудов и чувствительность их стенок к прессорным гормонам и другим биологически активным факторам. Это (в конечном итоге) обусловливает развитие артериальной гипертензии (дополнительно см. раздел «Почечные АГ»).

Гипотеза нарушения функций мембранных ионных насосов проф. Ю.В. Постнова. Инициальным фактором в патогенезе артериальной гипертензии является генерализованный наследственный дефект мембранных ионных насосов клеток, включая гладкомышечные клетки стенок артериол. Дефект этот заключается в снижении активности кальциевого насоса, локализующегося в мембранах эндоплазматической сети, а также — натриевого насоса, локализующегося в плазмолемме. В результате уменьшается, с одной стороны, «откачивание» ионов кальция из цитоплазмы в эндоплазматическую сесть (что ведет к накоплению избытка катионов в гиалоплазме), а с другой стороны, к уменьшению «откачивания» натрия из цитоплазмы в межклеточное пространство (что обусловливает накопление его в цитоплазме). Избыток ионов кальция и натрия в цитоплазме гладких мышечных клеток сосудов вызывает их спазм, а также повышение чувствительности к прессорным факторам. Это и приводит к развитию гипертензии (дополнительно см. разделы «Почечные артериальные гипертензии», «Эндокринные артериальные гипертензии»).

29.2.2. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии

Профессор П.Ф. Литвицкий
Чл.-корр. Российской АЕН С. В. Грачев
Доцент А.В. Толокнов

Симптоматические гипертензии также характеризуются стойким повышением уровня АД систолического — более 160 мм рт.ст., диастолического — более 95 мм рт.ст. Они являются следствием (отсюда название — вторичные) первичного поражения каких-либо органов или физиологических систем, участвующих в поддержании системного уровня АД.

К числу наиболее распространенных у человека симптоматических АГ относятся почечные (около 14 — 20 % от всех гипертензий), эндокринные (около 3 %), нейрогенные (центрогенные и рефлекторные — около 2 % суммарно). Кроме того, вторичные АГ могут развиваться в результате длительного потребления избытка соли («солевые» гипертензии) или лекарственных средств с гипертензивным действием: адреномиметиков, тиреоидных гор-

монов, вазопрессина, синтетических аналогов минералокортикоидов и других («медикаментозные» гипертензии).

29.2.2.1. Почечные артериальные гипертензии

Почкам принадлежит существенная роль в регуляции системного уровня АД. Они принимают участие в работе гипертензивной и гипотензивной систем организма. В связи с этим многие хронические почечные заболевания часто сопровождаются развитием АГ. 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: 1) вазоренальную (реноваскулярную, почечно-ишемическую) и 2) ренопривную.

Вазоренальная АГ. Причиной ее является снижение перфузионного давления крови в сосудах почек различного генеза. Это может быть следствием сдавления магистральных почечных артерий извне (опухолью, рубцом); сужения или полного закрытия их изнутри (тромбом, эмболом, опухолью, атеросклеротической бляшкой); гиповолемии (постгеморрагической, при ожоговой болезни); компрессии ветвей почечной артерии и в самой почке при воспалительных процессах в ее паренхиме (например, при гломерулонефрите).

Механизм развития вазоренальной АГ схематично можно представить следующим образом. Снижение объема протекающей крови воспринимается специализированными рецепторами — волюмрецепторами (от англ. volum — объем, величина) клеток юкстагломерулярного аппарата (ЮГА)[1]. При уменьшении перфузионного давления в приносящих артериолах клубочков почек ниже 100 мм рт.ст. продукция ренина в клетках ЮГА быстро и значительно возрастает. Следует заметить, что процессы биосинтеза ренина и инкреции

[1] Клетки ЮГА расположены «на входе» в клубочек — в стенках приносящих артериол. Они продуцируют высокоспецифический протеолитический фермент ренин (от лат. ren — почка). Ренин имеет молекулярную массу около 40 000 дальтон. В норме он продуцируется в строго лимитированном количестве. Выделен из почек в 1898 г. Тигерштадтом и Бергманом.

его в кровь стимулируются также (помимо падения перфузионного давления) при снижении в крови уровня натрия и(или) повышении содержания калия, увеличении концентрации катехоламинов и вазопрессина, снижении уровней ангиотензина-II и альдостерона, увеличении содержания антидиуретического гормона. Субстратом ренина является белок плазмы крови альфа-2-глобулин, синтезируемый клетками печени. Он получил название ангиотензиногена. Расщепление его с участием ренина ведет к образованию декапептида — ангиотензина-I, который не влияет на тонус сосудов. Под воздействием превращающего фермента (конвертирующего фактора) ангиотензин-I расщепляется с образованием октапептида, обозначаемого как ангиотензин-II (АТ-II). Этот процесс осуществляется в основном в легких (примерно 50 % образующегося АТ-II), в плазме крови и интерстициальной ткани почек (где образуется около 10—20 % АТ-II). АТ-II — один из наиболее мощных у человека прессорных факторов. Он инактивируется под влиянием комплекса ферментов окислительного и протеолитического характера (ангиотензиназ). АТ-II оказывает ряд эффектов, приводящих к повышению АД: 1) непосредственно вызывает сокращение гладких мышц артериол; 2) активирует высвобождение катехоламинов из везикул аксонов симпатических нейронов; 3) повышает чувствительность сосудистой стенки к катехоламинам и другим вазоконстрикторным агентам. Продукт метаболизма АТ-II — ангиотензин-III дает существенный хронотропный эффект, проявляющийся значительным увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и уровня АД. Помимо этого, АТ-II стимулирует выработку и выход в кровь из клеток гломерулярной зоны коры надпочечников гормона — альдостерона. Последний потенцирует процесс реабсорбции в кровь из первичной мочи ионов натрия в дистальных отделах канальцев почек и экскреции в мочу ионов калия. Этот процесс осуществляется благодаря активации фермента сукцинатдегидрогеназы. Повышение концентрации натрия в плазме крови вызывает увеличение осмотического давления ее. Это в свою очередь активирует осморецепторы сосудистого русла, нейросекрецию антидиуретического гормона (АДГ) и выход его в кровь. АДГ обусловливает повышение проницаемости стенки почечных

канальцев для жидкости (считают, что этот эффект достигается за счет активации гиалуронидазы, которая участвует в гидролизе основного вещества базальной мембраны канальцев). Задержка избытка жидкости приводит к увеличению ее объема в уже суженном сосудистом русле. В связи с этим повышается диастолическое АД. Кроме того, возрастает приток венозной крови к сердцу и как следствие увеличивается его ударный выброс, а значит, повышается систолическое АД, т.е. развивается артериальная гипертензия.

Помимо названных выше ренальных эффектов, альдостерон оказывает также и экстраренальное действие. Последнее играет весьма значительную роль в развитии АГ. Это действие альдостерона заключается в контролировании обмена ионов натрия и калия между внутри- и внеклеточной жидкостью путем обратимого изменения проницаемости мембран клеток. Высокая концентрация альдостерона стимулирует транспорт избытка ионов натрия в клетки тканей, в том числе сосудов. Последнее обусловливает ряд эффектов: набухание стенок артериол, повышение тонуса их мышечного слоя, увеличение чувствительности сосудов к вазоконстрикторным агентам (катехоламинам, АТ-II, вазопрессину, простагландинам и др.).

В совокупности эти изменения обеспечивают сужение просвета сосудов, возрастание тонуса их стенок и, следовательно, диастолического АД. Последнее в свою очередь увеличивает возврат крови к сердцу и его ударный выброс. Повышенный выброс крови в суженное сосудистое русло потенцирует нарастание АД. Развивается гипертензия. Таким образом, альдостерон является конечным эффекторным продуктом взаимодействия каскада факторов единой в функциональном отношении системы «ренин — ангиотензин-II — альдостерон». Эта система «специализирована» на регуляции сосудистого тонуса, осмотического давления, объема циркулирующей крови и в конечном счете уровня системного АД. Чрезмерная активация этой системы обусловливает развитие стойкой артериальной гипертензии.

Ренопривная АГ (от лат. ren — почка + лат. privo — лишать, уменьшать). Причиной реноприв ной АГ является уменьшение массы паренхимы почек, вырабатывающей соединения с гипотензивным эффектом, являющиеся компонентами депрессорной («гипотензив-

ной») системы организма. К ним относятся простагландины с сосудорасширяющим действием (групп А и Е) и кинины (главным образом брадикинин и каллидин). Уменьшение массы почек может быть следствием удаления части почки, одной или обеих почек, некроза их, тотального нефросклероза, гидронефроза, кистозного изменения и других процессов.

Механизм развития реноприв ной АГ заключается в уменьшении синтеза и выделения в кровь противогипертензивных факторов — простагландинов и кининов. Простагландины групп А и Е образуются в интерстициальных клетках мозгового вещества, расположенных в области противоточной системы нефрона. Из двух групп почечных простагландинов А и Е последний оказывает в основном локальное влияние на внутрипочечную гемодинамику в связи с его быстрым разрушением. Простагландины группы А, обладающие большим периодом полураспада, участвуют в регуляции системного АД. Кроме того, простагландины стимулируют экскрецию ионов натрия и жидкости из клеток тканей и организма в целом. Существенное сосудорасширяющее действие оказывают также брадикинин и каллидин. В целом простагландиновый и кининовый компоненты почечной «гипотензивной системы» рассматривают как физиологические антагонисты системы «ренин — ангиотензин — альдостерон — АДГ». Снижение «мощности» этих компонентов гипотензивной системы в случае уменьшения массы почечной ткани обусловливает доминирование почечной и других «гипертензивных» систем и развитие АГ. Именно такой механизм лежит в основе формирования АГ у пациентов, которым по той или иной причине провели одно- или двустороннюю нефрэктомию. Важно заметить, что «гипотензивная» функция почек не связана с экскрецией прессорных агентов с мочой, поскольку гемодиализ не предупреждает развитие АГ.

В целом различные функциональные и органические повреждения почечной ткани, с одной стороны, активируют «ренопрессорную» систему («ренин — ангиотензин — альдостерон — АДГ»), с другой, одновременно (или последовательно) вначале стимулируют, а затем приводят к истощению и(или) уменьшению материального субстрата «ренодепрессорных» механизмов почки. В совокупности это обусловливает развитие стойкой почечной АГ.

29.2.2.2. Эндокринные артериальные гипертензии

Эндокринные (эндокриногенные, гормонзависимые) АГ принципиально развиваются с участием двух механизмов. Первый реализуется через увеличение выработки, инкреции и(или) активности гормонов с гипертензивным действием. Второй — через повышение чувствительности сосудов и сердца к их влияниям. Первый путь чаще всего ведет к формированию соответствующей АГ, второй — к «закреплению», стабилизации гипертензивного уровня АД при гипертензиях другого происхождения, включая гипертоническую болезнь. При хроническом течении АГ оба механизма реализуются, как правило, содружественно.

АГ при эндокринопатиях надпочечников. Надпочечники являются главным эндокринным органом, обеспечивающим регуляцию системного уровня АД. Все гормоны надпочечников имеют большее или меньшее отношение к регуляции АД, а в патологии — участвуют в формировании и закреплении гипертензий. К числу основных разновидностей «надпочечниковых» АГ относят: «кортикостероидные» и «катехоламиновые».

Среди «кортикостероидных» АГ выделяют две клинические разновидности АГ: вызванные гиперпродукцией преимущественно минералокортикоидов и глюкокортикоидов.

«Минералокортикоидные» АГ обусловлены гиперпродукцией главным образом альдостерона. Он является основным минералокортикоидом у человека. Кроме того, подобными эффектами обладает кортикостерон и дезоксикортикостерон. Однако их «дееспособность» значительно ниже (например, у кортикостерона примерно в 25 раз).

П р и ч и н о й гиперпродукции альдостерона чаще всего является гиперплазия или опухоль коры надпочечников (их гломерулярной зоны). Альдостеронизм такого генеза впервые был описан в 1955 г. A.Conn и получил название первичного (или синдрома Конна) в отличие от вторичного, развивающегося вследствие патологических процессов в других органах и физиологических системах (например, при сердечной, почечной, печеночной недостаточности).

Гиперальдостеронизм любого генеза сопровождается, как правило, повышением АД.

В основе развития АГ при гиперальдостеронизме лежит реализация двух его эффектов: почечного (ренального) и внепочечного (экстраренального). Ренальный эффект альдостерона схематично можно представить следующим образом: гиперпродукция альдостерона → реабсорбция избытка ионов натрия (в обмен на ионы калия) из провизорной мочи в дистальных отделах канальцев почек → увеличение концентрации натрия в плазме крови → ее гиперосмия → активация осморецепторов сосудов → стимуляция процесса нейросекреции АДГ и выхода его в кровь → пропорциональная гиперосмии реабсорбция жидкости в канальцах почек → нормализация (временная) осмотического гомеостаза + + увеличение объема циркулирующей в неклеточной жидкости + увеличение сердечного выброса → повышение АД. Одновременно с этим реализуется и экстраренальный эффект альдостерона: гиперпродукция альдостерона → повышение транспорта через мембраны клеток (включая мышечные клетки сосудов и сердца) ионов натрия → накопление избытка натрия в клетках тканей и органов, сочетающееся с уменьшением в них уровня калия и повышением концентрации последнего во внеклеточной жидкости → набухание клеток, в том числе стенок сосудов + сужение их просвета + повышение их тонуса + увеличение чувствительности сосудов и сердца к действию агентов с гипертензивным действием (катехоламинам, вазопрессину, АТ-II, простагландинам и др.) → повышение АД.

«Глюкокортикоидные» АГ — следствие гиперпродукции глюкокортикоидов (кортизона, гидрокортизона), что сочетается, как правило, и с увеличением в крови уровня альдостерона.

Причиной гиперсекреции кортикостероидов чаще всего являются гиперплазия или гормонально-активные опухоли коры надпочечников — кортикостеромы. Различные формы гиперкортицизма, обусловленные преимущественным поражением пучковой зоны коры надпочечников, продуцирующей в основном глюкокортикоиды, получили название синдрома Иценко—Кушинга. Показано, что в коре надпочечников (после их удаления у пациентов с синдромом Иценко—Кушинга) 62 — 85 % кортикостероидов составляет гидрокортизон, 5 — 12 % — кортизон, 4 — 12 % кортикостерон и гидро-

оксиандростендиол. Нередко развитие АГ является следствием длительного введения пациентам больших доз глюкокортикоидов (например, после пересадки гомотрансплантата, при лечении диффузных поражений соединительной ткани иммуноаллергического генеза: системной красной волчанки, склеродермии и др.).

Механизм развития АГ при синдроме Иценко—Кушинга связывают с двумя эффектами глюкокортикоидов: 1) сами глюкокортикоиды могут оказывать непосредственное гипертензивное действие (без изменения уровня натрия в крови и клетках органов и тканей). Кроме того, в условиях высокой концентрации глюкокортикоидов в плазме крови наблюдаются повышение чувствительности сосудов к вазоконстрикторному действию катехоламинов; увеличение продукции ангиотензиногена в печени; активация синтеза прессорного амина — серотонина; 2) глюкокортикоиды обладают минералокортикоидным (в частности, подобным альдостерону) действием. Кроме того, кортикостеромы обычно продуцируют избыток не только глюко-, но и минералокортикоидов. Таким образом, развитие АГ при синдроме Иценко—Кушинга является результатом гипертензивного действия как глюко-, так и минералокортикоидов.

«Катехоламиновые» надпочечниковые АГ развиваются в связи со значительным хроническим увеличением в крови уровня катехоламинов — адреналина и норадреналина, вырабатывающихся в мозговом веществе надпочечников. Последний представляет собой эквивалент нервного ганглия симпатической нервной системы. Однако между ними имеется и отличие: если в симпатических нейронах биосинтез катехоламинов идет преимущественно до стадии норадреналина, то в мозговом веществе надпочечников лишь часть клеток продуцирует норадреналин. В других же клетках, содержащих фермент метилтрансферазу, осуществляется превращение норадреналина в адреналин.

Причиной значительного и стойкого увеличения уровня катехоламинов в крови, как правило, является опухоль мозгового вещества надпочечника — феохромоцитома.

Механизм гипертензивного действия избытка катехоламинов заключается в сопряженном увеличении под

их влиянием тонуса стенок сосудов и работы сердца. Норадреналин стимулирует в основном альфа-адренорецепторы и, в меньшей мере, бета-адренорецепторы, приводя к повышению АД главным образом за счет сосудосуживающего эффекта. Адреналин воздействует как на альфа-, так и на бета-адренорецепторы. В связи с этим наблюдается не только вазоконстрикция, но и значительно возрастает работа сердца (за счет положительного хроно- и инотропного эффектов) и выброс крови им в сосудистое русло. Это обусловливает развитие АГ. Следует заметить, что сама по себе гипертензия вследствие гиперпродукции катехоламинов феохромоцитомой, как правило, преходяща. Это связано с тем, что адреналин и норадреналин быстро разрушаются моноаминооксидазой и ортометилтрансферазой. В связи с этим повышение АД при феохромоцитоме имеет важную особенность — оно носит транзиторный, преходящий характер (в течение нескольких минут, максимум — часов). Однако катехоламины, вызывая сужение приносящих артериол клубочков почек и снижая перфузионное давление в них, активируют систему «ренин — ангиотензин — альдостерон — АДГ». Последнее потенцирует гипертензию и может придать ей стабильный характер.

АГ при гипертиреоидных состояниях. Длительное увеличение содержания в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина) и(или) повышение чувствительности тканей к ним нередко сопровождается развитием артериальной гипертензии.

П р и ч и н о й развития гипертиреоидных состояний являются гиперплазия или опухоли щитовидной железы, сопровождающиеся увеличением продукции и выхода в кровь избытка ее гормонов.

В основе р а з в и т и я АГ при гипертиреоидных состояниях лежит кардиотонический эффект тироксина и трийодтиронина, проявляющийся значительным увеличением минутного выброса сердца. Последнее осуществляется благодаря выраженной тахикардии (в связи с положительным хронотропным эффектом), достигающей нередко 120 — 160 сокращений сердца в минуту, а также — увеличению сердечного выброса (за счет положительного инотропного эффекта тиреоидных гормонов). В связи с этим АГ при гипертиреоидных состояниях носит гиперки-

нетический характер. Наряду с высоким систолическим АД часто наблюдается нормальное или даже пониженное диастолическое давление, что обусловлено двумя факторами: компенсаторным (в ответ на увеличение сердечного выброса) расширением резистивных сосудов; прямым повреждающим действием избытка тиреоидных гормонов на сосудистые стенки (равно как и на другие ткани). Это сопровождается ослаблением их тонуса и снижением сопротивления резистивных сосудов.

АГ при расстройствах функции гипоталамо-гипофизарной системы. При *увеличении секреции нейронами супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса антидиуретического гормона* (вазопрессина), а также выхода его из задней доли гипофиза в кровь артериальная гипертензия развивается в результате значительного увеличения объема жидкости в сосудистом русле. Это обусловлено активацией под влиянием АДГ процесса реабсорбции жидкости из первичной мочи в дистальных отделах канальцев почек. Помимо гипертензивного действия возросшего объема циркулирующей жидкости, повышение АД в данных условиях обусловлено еще и увеличением минутного выброса крови, в избытке притекающей к сердцу. Последняя, растягивая миокард, увеличивает (согласно закону Франка — Старлинга) силу и скорость его сокращений и как следствие величину минутного объема сердца. Главный механизм гипертензивного действия вазопрессина является его сосудосуживающий эффект и в меньшей мере — увеличение объема циркулирующей крови.

Повышение продукции и инкреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) клетками передней доли гипофиза обусловливает развитие сложного симптомокомплекса, одним из компонентов которого является артериальная гипертензия. В целом симптомокомплекс получил название болезни Иценко — Кушинга.

Причиной этой болезни может быть гиперплазия или опухоль базофильных клеток передней доли гипофиза, а также увеличение выработки кортикотропин-освобождающего фактора нейронами гипоталамуса. Это сопровождается гиперсекрецией АКТГ (в отличие от синдрома Иценко — Кушинга, развивающегося в результате гиперпродукции кортикостероидов при гиперплазии или опухолевом поражении коры надпочечников).

Развитие АГ в условиях увеличения в крови уровня АКТГ является главным образом результатом гиперпродукции корой надпочечников глюко- и минералокортикоидов (механизмы реализации их гипертензивного действия см. в разделе «АГ при эндокринопатиях надпочечников»).

АГ могут развиваться и *при некоторых других эндокринопатиях*, в частности при гормонально-активных опухолях из аргентофильных клеток кишечника — клеток Кульчицкого (в связи с продукцией ими избытка прессорного амина — серотонина) или при повреждении поджелудочной железы (по-видимому, в результате образования под влиянием ее гормона — глюкагона в мышцах артериол и в миокарде повышенного количества циклического аденозинмонофосфата, способствующего повышению тонуса сосудов и увеличению сердечного выброса крови). Однако их удельный вес среди всех АГ весьма мал.

29.2.2.3. Нейрогенные артериальные гипертензии

Нейрогенные АГ условно можно разделить на центрогенные и рефлекторные (рефлексогенные).

Центрогенные АГ. Корковые и подкорковые нейроны и нервные центры, регулирующие уровень АД, представляют собой сложное функциональное объединение, состоящее из двух многокомпонентных нейронных систем: гипертензивной и гипотензивной. Главной структурой, регулирующей уровень системного АД в организме, является кардиовазомоторный (сосудодвигательный) центр. Его эфферентные влияния изменяют как тонус сосудов, так и функцию сердца. Существенно, что число «прессорных» нейронов в кардиовазомоторном центре примерно в 4 раза больше, чем «депрессорных». В процессе эволюции относительное преобладание получили регуляторные механизмы, мобилизующие физиологические системы организма, в том числе сердечно-сосудистую. В целом сложились условия относительного доминирования гипертензивных механизмов.

Причинами АГ центрогенного происхождения (в том числе — гипертонической болезни) наиболее часто являются либо функциональные нарушения высшей нервной деятельности, либо органические поражения структур мозга, регулирующих системную гемодинамику.

Механизм развития АГ, обусловленной нарушением высшей нервной деятельности — неврозом,— схематично представляется следующим образом: действие причинного фактора (чаще всего повторных, затяжных стрессорных ситуаций с негативной эмоциональной окраской) → перенапряжение и нередко срыв корковых нервных процессов, нарушение их сбалансированности и подвижности → развитие невротического состояния (невроз является, по-видимому, инициальным патогенетическим фактором АГ центрогенного характера, формирующейся в результате хронических стрессорных воздействий) → образование корково-подкоркового комплекса возбуждения (доминанты возбуждения) с вовлечением в него симпатических ядер заднего гипоталамуса, адренергических структур ретикулярной формации, кардиовазомоторного центра → усиление влияний симпатической нервной системы на органы и ткани, проявляющееся высвобождением избытка адреналина и норадреналина, → повышение тонуса артериальных сосудов + стимуляция работы сердца и увеличение минутного выброса крови → повышение систолического и диастолического АД. Одновременно с этим возбуждение подкорковых центров, обусловливает чрезмерную активацию и других систем, в частности системы «гипоталамус — гипофиз — надпочечники». Это сопровождается увеличением продукции и концентрации в крови физиологически активных веществ, в том числе с гипертензивным действием: вазопрессина, кортикостероидов (включая минерало- и глюкокортикоиды, катехоламины). Комплекс указанных веществ обусловливает (с участием механизмов, описанных выше) увеличение степени и длительности сужения артериол, а также повышение сердечного выброса, что ведет к стойкому значительному повышению АД — развивается артериальная гипертензия. Как видно, описанные выше звенья патогенеза центрогенной АГ в целом весьма сходны с механизмами инициальных этапов гипертонической болезни. Следовательно, гипертоническая болезнь на ее начальном этапе является вариантом нейрогенной (центрогенной) артериальной гипертензии. На последующих этапах ГБ включаются и другие «гипертензивные» механизмы: почечный, эндокринный, гемический. Последовательность их включения и «удельный» вес в развитии

ГБ у каждого пациента имеет свои индивидуальные особенности.

Развитие центрогенных АГ наблюдается нередко и в результате органических повреждений структур головного мозга, участвующих в регуляции уровня АД. Чаще всего это является следствием сдавления мозга опухолью, его травм, кровоизлияний, воспалительных процессов (энцефалитов), сотрясения его. Указанные (и другие) факторы могут непосредственно повреждать структуры, участвующие в регуляции уровня АД (симпатические ядра гипоталамуса, структуры ретикулярной формации, кардиовазомоторного центра) и(или) вызывать их ишемию. Это (так же как и при формировании невротического состояния под влиянием стресса) активирует симпатическую нервную систему и(или) систему «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», обусловливая в конечном итоге увеличение тонуса сосудов и работы сердца с формированием стойкой АГ.

Рефлекторные АГ. Рефлекторные (рефлексогенные) АГ подразделяют на две группы: условнорефлекторные и безусловнорефлекторные.

Условнорефлекторные АГ развиваются при повторном сочетании действия индифферентных («условных») агентов с раздражителями, вызывающими гипертензию. После определенного числа сочетаний увеличение АД регистрируется уже только при индифферентном воздействии. Через некоторое время может развиться стойкое повышение АД. Так, проф. Н.И. Гращенковым описан случай АГ у человека, принимавшего перед чтением лекций и докладов кофеин («для психологического допинга»). Через некоторое время у него регистрировалось повышение АД до 180 и 115 мм рт.ст. при одной мысли о предстоящей лекции. Спустя несколько лет у этого человека развилась АГ. В эксперименте условнорефлекторная АГ развивается также после повторных сочетаний «условных» воздействий (света, предметов, звука) в сочетании с болевым раздражителем, чрезмерной физической нагрузкой, введением веществ с гипертензивным действием.

Безусловнорефлекторные АГ можно разделить на две группы: 1) АГ, развивающиеся в результате хронического раздражения экстеро- и интерорецепторов или нервных стволов (это нередко наблюдается у пациентов с длительно

протекающими болевыми, каузалгическими, синдромами, например при повреждении или воспалении тройничного, лицевого, седалищного и других нервов); 2) АГ, формирующиеся вследствие прекращения афферентной импульсации, оказывающей в норме тормозящее («сдерживающее», «депрессорное») влияние на тоническую активность кардиовазомоторного (прессорного) центра.

В норме даже незначительные колебания АД вызывают увеличение (при его повышении) или уменьшение (при снижении АД) этой импульсации. Рецепторы «сдерживания», реагирующие на их растяжение, расположены в различных регионах сосудистой системы, но больше всего их в области дуги аорты (от этой зоны отходит «депрессорный» нерв Людвига—Циона) и разветвления сонной артерии — каротидного синуса (отсюда отходит «депрессорный» нерв Геринга). Длительное снижение или прекращение «депрессорной» импульсации от указанных и других зон «высвобождает» кардиовазомоторный центр от сдерживающих влияний и может обусловить развитие АГ. Наиболее часто это является следствием: 1) поражения барорецепторов дуги аорты и(или) каротидного синуса (в результате интоксикации, травмы, инфекции); 2) снижения растяжимости стенок аорты или сонной артерии (при функциональной сохранности барорецепторов) в результате атеросклеротических изменений в них, кальцификации и т.п.; 3) нарушения проведения афферентной депрессорной импульсации в результате повреждения нервных стволов (опухоль, травма, воспаление); 4) адаптации («привыкания») барорецепторов к длительно повышенному АД, которое они начинают воспринимать как нормальное.

29.2.2.4. Артериальные гипертензии, связанные с изменением состояния крови

Изменение состояния крови [увеличение ее массы и(или) вязкости] также может обусловить развитие АГ. Так, при болезни Вакеза, полицитемии, эритроцитозах, гиперпротеинемии и других подобных состояниях нередко (в 25 — 50 % случаев) регистрируется стойкое повышение АД. Причинами этого являются увеличение массы циркулирующей крови (что обусловливает повышение ее притока к сердцу и как следствие сердечно-

го выброса), а также — вязкости крови. Последнее создает дополнительное сопротивление ее току по сосудам. Это активирует сократительную функцию миокарда, дополнительно способствуя увеличению сердечного выброса, что потенцирует, по-видимому, развитие АГ.

* * *

В целом анализ результатов исследований, посвященных проблемам этиологии и патогенеза артериальных гипертензий, позволяет сделать некоторые общие заключения:

1. Несмотря на многообразие причинных факторов и сложность патогенеза АГ, можно выделить несколько общих механизмов их формирования: нейрогенный (центрогенный и рефлекторный), эндокринный, почечный, гемический.

2. Отдельные клинические разновидности АГ редко развиваются в «чистом» виде, т.е. на основе включения лишь одного из механизмов повышения АД. Если этиологические факторы вовремя не устранены, то, как правило, в механизм развития данной АГ включаются и другие (нередко — все) патогенетические факторы, обусловливающие стабилизацию гипертензии.

3. В процессе развития АГ, кроме расстройства физиологических механизмов регуляции кровообращения и уровня АД, наблюдается «включение» и патогенетических механизмов. Первое наблюдается, как правило, на начальных этапах АГ, второе — на этапах стабилизации АД на повышенном, гипертензивном уровне. К этим механизмам относится, в частности, формирование гиперреактивного состояния (доминанты возбуждения) на различных «этапах» центров регуляции системного уровня АД, увеличение образования и выброса в кровь гипертензивных и уменьшение гипотензивных агентов, ослабление вплоть до истощения гипотензивных систем регуляции АД, чрезмерное повышение чувствительности стенок сосудов к действию гипертензивных факторов и др.

4. В механизме формирования артериальных гипертензий существенное значение имеет не только активация прессорных систем и факторов, но также и снижение активности депрессорных систем и агентов. Чаще инициальную роль в развитии АГ играет доминирование гипертензивных механизмов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

30. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ГАЗООБМЕННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ

Профессор Н.И. Лосев
Профессор В.А. Войнов

Главной задачей функциональной системы внешнего дыхания (СВД) является обеспечение адекватного метаболическим потребностям организма газообмена с внешней средой. Основными регулируемыми параметрами при этом являются парциальное напряжение кислорода и парциальное напряжение двуокиси углерода (углекислого газа) в артериальной крови: Pa_{O_2} и Pa_{CO_2}.

Помимо газообмена, СВД у человека выполняет ряд недыхательных функций: речевую, гемодинамическую, метаболическую, выделительную, защитную и др.

Эффективность функционирования СВД определяют следующие взаимосвязанные факторы:

1) состояние и реактивные свойства дыхательного центра («генератора центральной инспираторной активности»);
2) состояние афферентных каналов, обеспечивающих регуляцию дыхательного ритмогенеза;
3) состояние эфферентных каналов, обеспечивающих передачу сигналов из центра к дыхательным мышцам;
4) состояние и активность дыхательных мышц;
5) целостность и подвижность грудной клетки;
6) состояние плевры и плевральной полости;
7) пропускная способность воздухоносных путей;
8) целостность и эластические свойства легочной ткани;
9) диффузионная способность аэрогематического барьера (альвеоло-капиллярных мембран);

10) состояние капиллярного легочного кровотока (перфузии легких).

Комплекс этих факторов обеспечивает адекватное потребностям организма протекание трех процессов, лежащих в основе нормальной газообменной функции легких:

1) *непрерывного обновления воздуха в альвеолах*, поддерживающего постоянство его газового состава;
2) непрерывного капиллярного кровотока через альвеолы в строгом соответствии с объемом их вентиляции;
3) непрерывной диффузии O_2 и CO_2 через аэрогематический барьер с объемной скоростью, достаточной для выравнивания парциального давления газов в альвеолярном воздухе и их парциального напряжения в *плазме крови*, протекающей через легкие.

Расстройства газообменной функции могут быть связаны с одним из данных процессов в отдельности или с их различными комбинациями. Соответственно выделяют следующие типовые нарушения этой основной функции СВД.

1. Нарушение альвеолярной вентиляции:
   а) альвеолярная гиповентиляция;
   б) альвеолярная гипервентиляция.
2. Нарушения перфузии легких.
3. Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.
4. Нарушения диффузионной способности легких.
5. Смешанные формы.

30.1. НАРУШЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

30.1.1. Альвеолярная гиповентиляция

Альвеолярная гиповентиляция — типовая форма нарушения функций СВД, при которой минутный объем альвеолярной вентиляции меньше газообменной потребности организма за данный отрезок времени.

В основе развития вентиляционной недостаточности лежат два основных механизма: а) нарушения биомеханики дыхания; б) расстройства регуляции системы внешнего дыхания.

Биомеханику дыхания характеризуют следующие показатели: давление в плевральной полости, альвеолах и воздухоносных путях; градиенты этих давлений; трахеобронхиальная проходимость и внутрилегочное сопротивление воздушному потоку; эластические свойства легочной ткани; внелегочное сопротивление, создаваемое грудной клеткой, органами брюшной полости и средостения; работа дыхательных мышц.

Расстройства регуляции в СВД включают в себя центральные механизмы нарушений дыхательного ритмогенеза, изменения в афферентном звене регуляции дыхательного центра (ДЦ) и нарушения проведения сигналов из ДЦ к респираторным мышцам.

30.1.1.1. Нарушения биомеханики дыхания

Наиболее распространенные формы патологии СВД, приводящие к альвеолярной гиповентиляции, связаны с развитием отечно-воспалительных процессов в дыхательных путях и легочной ткани, деструкцией или утолщением межальвеолярных перегородок, спазмом гладких мышц бронхиол. Эти изменения приводят к различным нарушениям биомеханических свойств дыхательного аппарата.

При одних формах патологии (бронхиальная астма, бронхиты) преимущественно ухудшается бронхиальная проходимость; при других (например, пневмосклерозе) изменяются в основном эластические свойства легких, а при таких заболеваниях, как эмфизема легких, крупозная пневмония, возникают сочетанные нарушения проходимости дыхательных путей и эластичности легочной ткани.

Соответственно указанным нарушениям биомеханических свойств дыхательного аппарата принято выделять обструктивный и рестриктивный типы гиповентиляционных расстройств дыхания.

Необходимо подчеркнуть, что четкой границы между этими двумя типами патологии нет. Изолированные обструктивные и рестриктивные нарушения в клинической практике наблюдаются сравнительно редко, чаще всего они встречаются вместе в виде так называемого смешанного типа нарушений вентиляции легких. Поэтому при исследовании больных выделяют, как правило, преобла-

дающий тип расстройств, определяющий основные проявления конкретной формы патологии.

О б с т р у к т и в н ы й т и п (от лат. obstructio — преграда, помеха) расстройств дыхания характеризуется уменьшением проходимости воздухоносных путей. Патогенетическую основу данного типа патологии составляет возрастание так называемого резистивного (неэластического) сопротивления воздушному потоку. Это ведет к таким изменениям объемно-временных параметров дыхательного цикла, которые не обеспечивают адекватный потребностям организма уровень альвеолярной вентиляции. Кроме того, повышение сопротивления приводит к энергетическому «удорожанию» вентиляции вследствие увеличения работы дыхательных мышц. Это суживает диапазон компенсаторно-приспособительных возможностей СВД и вместе с тем может приводить к утомлению дыхательных мышц и, следовательно, к развитию вентиляционной недостаточности не только при дополнительных физических нагрузках, но и в состоянии покоя. Резистивное сопротивление зависит не только от проходимости воздухоносных путей, но и от скорости воздушных потоков. При больших скоростях продвижения воздуха в дыхательных путях (например, при частом дыхании) возникают завихрения воздушных потоков, что ведет к увеличению турбулентного компонента неэластического сопротивления и соответственно мышечной работы для его преодоления.

Нарушения проходимости верхних дыхательных путей возникают при их частичной или полной обтурации, например при западении языка во сне, в условиях наркоза, в коматозном состоянии; попадании пищи или инородных тел в трахею; закупорке дыхательных путей мокротой, рвотными массами, слизью или меконием у новорожденных; утолщением слизистых оболочек трахеи, бронхов при воспалении (например, дифтеритическом), при отеке гортани. Снижение легочной вентиляции наблюдается при компрессии верхних дыхательных путей опухолью, гипертрофированной щитовидной железой, заглоточным абсцессом и т.д. Нарушение проходимости гортани и трахеи может быть обусловлено их стенозированием, например вследствие развития послеожоговых рубцов. Нередко возникает спазм мышц гортани психогенного (например, при истерии) или реф-

лекторного (например, при вдыхании раздражающих газообразных веществ) происхождения, ведущий к острому расстройству внешнего дыхания.

Во всех указанных случаях, как правило, развивается так называемое стенотическое дыхание, характеризующееся замедлением заполнения легких воздухом. Такое редкое глубокое дыхание объясняется запаздыванием включения рефлекса Геринга—Брейера с рецепторов растяжения легких, участвующего в механизме переключения фаз дыхательного цикла.

Главными патогенетическими механизмами нарушения проходимости нижних дыхательных путей являются: 1) бронхо- и бронхиолоспазм; 2) спадение мелких бронхов при утрате легкими эластических свойств; 3) сужение просвета воздухоносных путей вследствие развития отечно-воспалительных изменений стенки бронхов; 4) обтурация бронхиол патологическим содержимым (кровью, экссудатом и др.); 5) компрессия мелких бронхов в условиях повышения трансмурального давления (например, при кашле).

При обструкции нижних дыхательных путей становится необходимым участие дыхательных мышц (основных и, как правило, дополнительных) для осуществления выдоха, так как сила эластической тяги легких и стенок грудной клетки оказывается недостаточной для изгнания воздуха из альвеолярных пространств. В результате давление в плевральной полости во время такого активного выдоха переходит в зону положительных значений, что приводит к повышению внутрилегочного давления и «экспираторному закрытию дыхательных путей». Феномен экспираторной компрессии может развиться и в норме при форсированном выдохе. Закрытие дыхательных путей происходит на уровне мелких бронхов, лишенных хрящевого каркаса, бронхиол и альвеолярных ходов. Механизм «экспираторного коллапса» обусловлен действием по крайней мере трех факторов: транспульмонального давления, т.е. градиента между плевральным и внутрибронхиальным давлением, обеспечивающего изменения объема легких при дыхании; эластического сопротивления легочной ткани и проходимости нижних дыхательных путей. При форсированном выдохе повышенное плевральное давление передается на наружные стенки внутригрудных дыхательных путей,

вызывая их сдавление. Такой же клапанный механизм нарушения бронхиальной проходимости на выдохе возникает при бронхитах, бронхоастматическом состоянии и других заболеваниях легких, сопровождающихся частичной обтурацией или спазмом бронхиол.

Альвеолярная гиповентиляция обструктивного типа нередко возникает при утрате легкими эластических свойств, так как просвет воздухоносных путей в значительной степени зависит от эластичности легочной ткани. При снижении эластичности уменьшается сила, радиально растягивающая бронхи и в норме обеспечивающая тем самым стабильность просвета и определенную жесткость дыхательных путей. Лишение мелких бронхов, бронхиол и альвеолярных ходов эластической поддержки способствует их спадению, что затрудняет преимущественно выдох и ведет к переполнению легких воздухом. Увеличение внутригрудного объема в свою очередь приводит к активизации мышц выдоха для обеспечения изгнания воздуха из легких и, следовательно, к повышению плеврального и соответственно внутрилегочного давления. Это обусловливает компрессию мелких ветвей бронхиального дерева, что дополнительно затрудняет выдох. Такой механизм альвеолярной гиповентиляции обструктивного типа возникает при деструкции межальвеолярных перегородок, являющейся характерным морфологическим признаком эмфиземы легких.

Переполнение легких воздухом может быть острым (приступ бронхиальной астмы, астмоидный синдром различной этиологии) или носит хронический характер (различные виды эмфиземы легких).

При обструктивных нарушениях остаточный объем легких (ООЛ) и показатель отношения ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ), как правило, увеличиваются; жизненная емкость легких (ЖЕЛ) обычно уменьшена, а дыхательный объем (ДО) смещен в сторону резервного объема вдоха.

Для обструктивных расстройств весьма характерно снижение динамических объемов легких — объема форсированного выдоха и максимальной вентиляции легких. Эти изменения могут быть использованы в качестве простейших функциональных тестов для установления нарушений бронхиальной проходимости в случае сохранения статических объемов легких: ДО, ООЛ, ЖЕЛ.

Основное место в клинической практике определения нарушений бронхиальной проходимости занимает форсированная спирометрия. Для ее осуществления необходимо определить два показателя: объем односекундного форсированного выдоха и ЖЕЛ. 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 объем газа, выдыхаемый за первую секунду форсированного выдоха ($ОФВ_1$). Этот показатель часто выражают в процентах от ЖЕЛ ($ФЖЕЛ_1$), так называемый индекс Тиффно.

Величина $ОФВ_1$ имеет вполне реальное физиологическое объяснение: при значительной физической нагрузке мобилизуется именно этот объем, а не ЖЕЛ, которая полностью никогда не используется. Поэтому процентное отношение односекундного объема к ЖЕЛ показывает, какую часть ЖЕЛ испытуемый может реально использовать. Снижение этого отношения ниже 70% однозначно свидетельствует о нарушении проходимости дыхательных путей.

Для выявления роли бронхоспазма в развитии обструктивного типа патологии, характеризующегося снижением индекса Тиффно, проводят пробу с различными бронхолитическими средствами (эуфиллином, адреналином, эфедрином и др.). $ФЖЕЛ_1$ регистрируется до и после введения этих препаратов. Возрастание данного показателя после введения бронхолитика указывает на наличие явлений бронхоспазма.

К р е с т р и к т и в н ы м н а р у ш е н и я м (от лат. restrictio — ограничение) дыхания относят гиповентиляционные расстройства, возникающие вследствие ограничения расправления легких. Выделяют две группы факторов, приводящих к ограничительным нарушениям вентиляции легких: внутрилегочные и внелегочные.

Патогенетическую основу легочной формы рестриктивных расстройств составляет увеличение эластического сопротивления легких. Величина этого сопротивления зависит от растяжимости паренхимы легких. Под растяжимостью понимают изменения объема легких на единицу изменения траспульмонального давления. Работа по преодолению эластического сопротивления в

целом прямо пропорциональна дыхательному объему: чем больше растягиваются легкие, тем больше прилагаемое усилие для их расправления.

Рестриктивный тип расстройств наблюдается, например, при обширных пневмониях, пневмофиброзе, ателектазах, опухолях и кистах легких. Диффузное межальвеолярное и перибронхиальное разрастание соединительной ткани, нередко сопровождающее эти формы патологии, вызывает уменьшение способности легких растягиваться во время инспирации. Вследствие этого глубина вдохов уменьшается, а частота дыхания увеличивается за счет преимущественного укорочения выдоха — это так называемое «короткое» (или поверхностное) дыхание.

Большое значение в развитии данного типа расстройств имеет дефицит сурфактанта — антиателектатического фактора легочного происхождения, состоящего из комплекса высокомолекулярных поверхностно-активных веществ липопротеидной природы. Повреждающее действие на сурфактантную систему оказывают хлор, табачный дым, этиловый спирт, кислород в повышенных концентрациях, ионизирующая радиация, многие микроорганизмы, в том числе вирус гриппа, нарушения легочной микрогемодинамики и др.

Рестриктивные расстройства дыхания внелегочного происхождения возникают вследствие ограничения экскурсий грудной клетки при больших плевральных выпотах, гемо- и пневмотораксе и других патологических процессах, ведущих к компрессии легочной ткани и нарушению расправления альвеол при вдохе. Нарушения дыхательных экскурсий в виде поверхностного учащенного дыхания наблюдаются также в связи с чрезмерным окостенением реберных хрящей и малой подвижностью связочно-суставного аппарата грудной клетки. В некоторых случаях альвеолярная гиповентиляция может быть следствием ограничения подвижности грудной клетки, вызванной воздействиями механического характера (сдавление одеждой или предметами производственного оснащения, тяжелыми предметами, землей, песком и т.п. при различных катастрофах).

В механизме развития поверхностного дыхания определенное значение имеют рефлексы с рецепторов легких и грудной стенки. В частности, раздражение ирритантных и юкстакапиллярных рецепторов легких может вы-

зывать тахипноэ за счет укорочения вдоха. Ограничение дыхательных экскурсий может быть также результатом рефлекторных влияний с рецепторов плевры при ее раздражении, например, плевральным выпотом.

Для гиповентиляционных нарушений рестриктивного типа характерно уменьшение ООЛ, ЖЕЛ, а также других легочных объемов и емкостей. В случае присоединения к рестриктивным расстройствам обструктивных изменений, что нередко наблюдается в клинической практике (например, при диффузном пневмофиброзе), остаточный объем легких увеличивается и может превышать его предельные нормальные значения. 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 легких.

30.1.1.2. Нарушения регуляции дыхания

Расстройства центральной регуляции вентиляции легких возникают в основном вследствие нарушений функций дыхательного центра (ДЦ). Согласно современным представлениям, дыхательный ритмогенез осуществляется системой периодически разряжающихся в форме залпов нейронов латеральной области продолговатого мозга. К структурам, обеспечивающим формирование полноценного эупноэ (от греч. eu — правильно, хорошо, pnoe — дыхание) в состоянии покоя, относят также, кроме указанной системы нейронов, ретикулярные нейроны медиальной области продолговатого мозга, комплексы нейронов моста и более ростральных отделов мозга.

Дыхательный центр благодаря многочисленным афферентным вдохам от различных интеро- и экстерорецепторов формирует адекватные потребности организма режимы вентиляции легких посредством эфферентных посылок к мотонейронам основных и дополнительных дыхательных мышц.

Согласно современным представлениям, ритмическая активность ДЦ возможна лишь при условии непрерыв-

ного притока к нему возбуждающих афферентных сигналов, которые в конечном итоге преобразуются в залпы, передаваемые к дыхательным мышцам. При этом периодическая объемзависимая афферентация (например, с рецепторов растяжения легких) лишь изменяет ритмогенез, участвуя в приспособлении дыхательного акта к метаболическим потребностям организма, но не является необходимым условием ритмической активности ДЦ.

Исходя из изложенных представлений, возможно выделить несколько механизмов расстройств регуляции дыхания, связанных с отклонениями в афферентной регуляции ДЦ и характеризующихся развитием гиповентиляционных и апноических состояний.

Дефицит возбуждающей афферентации. Этот механизм лежит в основе, например, нередко встречающегося в акушерской практике синдрома асфиксии новорожденных. Вследствие незрелости хеморецепторного аппарата ребенок, чаще недоношенный, может рождаться в состоянии асфиксии. Для активации ДЦ в таких случаях обычно используют дополнительные стимулирующие воздействия на кожные экстерорецепторы (похлопывание по ножкам и ягодицам ребенка, обрызгивание тела холодной водой и т.д.), ликвидируя тем самым дефицит возбуждающей афферентации через неспецифическую активацию ретикулярной формации. По-видимому, не случайно, как отмечают многие акушеры, процесс возникновения первых внеутробных дыхательных движений при нормальных родах обычно протекает на фоне общего двигательного возбуждения новорожденного, которое сопровождается криком. Имеются основания предполагать, что такое генерализованное возбуждение способствует формированию первого вдоха и запускает генератор дыхательного ритмогенеза.

Альвеолярная гиповентиляция и остановка дыхания, возникающие при угнетении ДЦ средствами для наркоза, также является следствием дефицита стимулирующих воздействий, необходимых для запуска генератора дыхательного ритмогенеза.

Снижением тонуса ретикулярной формации ствола мозга и повышением порога возбудимости центральных хеморецепторов объясняют развитие дыхательной недо-

статочности при синдроме Пиквика. Одним из наиболее характерных признаков этого синдрома неясной этиологии является патологическая сонливость, наступающая в любое время суток и сопровождающаяся развитием гиповентиляционных и апноических состояний.

Избыток возбуждающей афферентации. «Перевозбуждение» ДЦ может характеризоваться развитием очень частого, но поверхностного дыхания. Альвеолярная гиповентиляция при тахипноэ (от греч. tachys — быстрый, скорый; pnoe — дыхание) является следствием увеличения функционального мертвого пространства. 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 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 отмечалось ранее, в механизме развития частого поверхностного дыхания (например, при крупозной пневмонии) существенное значение имеет раздражение ирритантных и юкстакапиллярных рецепторов легких.

Избыток тормозной афферентации. 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 рефлекторную остановку дыхания на выдохе, повышение системного кровяного давления, брадикардию и даже кратковременное прекращение сердечных сокращений. Этот тормозной тригеминовагусный рефлекс Кречмера возможно полностью предотвратить анестезией слизистой оболочки верхних дыхательных путей или в эксперименте — перерезкой ветвей тройничного нерва.

Имеются сведения о возможности длительной рефлекторной остановки дыхания при применении ингаляцион-

ных наркотических веществ, при грубых термических или химических ожогах верхних дыхательных путей.

Подавление дыхательного ритмогенеза возможно также при возникновении сильных болевых ощущений, сопровождающих акт дыхания (травма грудной клетки, плеврит, воспаление дыхательных мышц, межреберная невралгия и т.д.)

Хаотическая афферентация. Основу развития альвеолярной гиповентиляции могут составлять существенные отклонения от нормы параметров дыхательного цикла (длительности и соотношения фаз инспирации и экспирации, глубины и скорости вдоха и выдоха, доли вдоха в общей длительности цикла и др.) вследствие дезинтеграции автоматической и произвольной регуляции дыхания.

Одной из причин развития такого состояния является поступление к ДЦ и мотонейронам дыхательных мышц различных афферентных влияний, имеющих хаотический (неупорядоченный) характер по критерию обеспечения газообменной функции легких. Возможность формирования хаотической афферентации может быть объяснена в ряде случаев тем, что СВД принимает участие в осуществлении речи — одного из важнейших видов коммуникативной деятельности человека. Развитие альвеолярной гиповентиляции возможно также во время пения, игры на духовых инструментах, у стеклодувов и т.д.

Кроме того, снижение газообменной функции СВД нередко возникает при обширных травмах, ожогах, в остром периоде инфаркта миокарда, висцеральных повреждениях и других видах патологии, при которых формируются мощные потоки афферентной импульсации различной модальности (болевой, психогенной, хеморецепторной, барорецепторной и пр.), нарушающие нормальный дыхательный ритмогенез.

Повреждающие воздействия на ДЦ. Существенное значение в расстройствах регуляции дыхания могут иметь факторы, непосредственно воздействующие на нейронные структуры ДЦ.

Поражения ДЦ, характеризующиеся развитием альвеолярной гиповентиляции, часто наблюдаются при различных органических заболеваниях ЦНС (энцефалитах, нарушениях мозгового кровообращения, дегенератив-

ных изменениях ткани головного мозга, бульбарной форме полиомиелита и др.). Причинами поражения ДЦ могут быть отек, механическая травма, опухоль продолговатого мозга, нарушения обменных процессов, интоксикации.

Грубые нарушения дыхательного ритмогенеза закономерно возникают в условиях тяжелой гипоксии различного происхождения, при шоковых и коматозных состояниях.

Эти расстройства характеризуются, как правило, развитием различных патологических типов дыхания: апнейзиса — дыхания с длительными инспираторными задержками; гаспинга — редкого судорожного дыхания «вздохами», периодических форм дыхания Биота и Чейна—Стокса, дыхания типа Куссмауля и др.

Нарушения эфферентных путей. Прерывание путей, связывающих ДЦ с дыхательными мышцами, может приводить к грубым нарушениям экскурсий грудной клетки и диафрагмы, сопровождающимся развитием альвеолярной гиповентиляции.

Известно, что повреждения шейного отдела спинного мозга, прерывающие связь ДЦ с мотонейронами межреберных мышц, не вызывают значительных изменений характера дыхания. Если же прерываются проводящие пути, связывающие ДЦ с диафрагмальными мотонейронами, то 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, травма или нарушения кровообращения спинного мозга, полиомиелит.

Напротив, при прерывании кортико-спинальных путей утрачивается способность к произвольному контролю дыхания, которое становится неестественно регулярным, «машинообразным», с периодически повторяющимися усиленными вставочными вдохами.

Миогенные расстройства дыхания. Нарушения функции дыхательных мышц возникают не только при поражениях проводящих путей спинного мозга, мотонейронов и нервов, иннервирующих респираторные мышцы, но также при расстройствах нервно-мышечной проводимости. Типичным примером такой пато-

логии является миастения, характеризующаяся стойким снижением лабильности нервно-мышечных синапсов. Развивающиеся при этом слабость и патологическая утомляемость респираторных мышц приводят к снижению газообменной функции СВД и могут приобрести угрожающий для жизни характер. Альвеолярная гиповентиляция и даже прекращение дыхания из-за блокады нервно-мышечных синапсов наблюдаются как осложнения в период после оперативных вмешательств с использованием миорелаксантов в результате чрезмерно пролонгированного их действия или развития явления так называемой рекураризации.

Альвеолярная гиповентиляция миогенного происхождения может наблюдаться у практически здоровых людей с недостаточно развитой дыхательной мускулатурой в условиях выполнения ими значительной физической нагрузки. Особенно легко наступает утомление дыхательных мышц при болезнях мышечной системы (например, при мышечной дистрофии Дюшена).

Тяжелая степень альвеолярной гиповентиляции может возникать при воспалительных процессах в дыхательных мышцах, сопровождающихся мышечной слабостью и миалгией. Самостоятельное значение в возникновении альвеолярной гиповентиляции иногда имеют врожденная или приобретенная атрофия, пороки развития, опухоли и кисты диафрагмальной мышцы.

В зависимости от локализации, характера и степени поражения дыхательных мышц возможны различные нарушения частоты и глубины дыхания, длительности фаз вдоха и выдоха, дискоординация экскурсий верхних и нижних отделов грудной клетки, «парадоксальность» отдельных компонентов дыхательного акта, препятствующие его нормальному осуществлению.

Односторонний паралич диафрагмы проявляется ограничением подвижности верхних отделов брюшной стенки и соответствующей половины грудной клетки. При тотальном параличе диафрагмы возникает так называемое парадоксальное дыхание: при вдохе эпигастральная область западает, а на выдохе выбухает (симптом Черни). Пассивные движения диафрагмы снижают эффективность грудного дыхания, уменьшая объем плевральной полости во время вдоха и вызывая маятникообразное движение воздуха в дыхательных путях.

30.1.2. Альвеолярная гипервентиляция

Данная форма нарушения газообменной функции легких характеризуется избыточным, превышающим текущие потребности организма, выделением углекислого газа из крови вследствие увеличения объема альвеолярной вентиляции. Возникающая при этом гипокапния может сопровождаться некоторым увеличением парциального напряжения O_2 в крови, оттекающей от легких, и незначительным повышением оксигенации гемоглобина.

Различают пассивную и активную формы альвеолярной гипервентиляции. Причиной развития пассивной формы является избыточная вентиляция у больных в случае отсутствия должного контроля за газовым составом крови и кислотно-основным состоянием в ходе проведения аппаратной вентиляции легких, например во время операции или в послеоперационном периоде, при параличе или судорожном состоянии дыхательных мышц, неврологических расстройствах, приводящих к прекращению спонтанного дыхания, и т.п.

Активная нейрогенная по своему происхождению форма альвеолярной гипервентиляции развивается при чрезмерной стимуляции ДЦ избытком поступающей к нему возбуждающей афферентации различной модальности. В зависимости от происхождения такой афферентации возможно выделить несколько вариантов альвеолярной гипервентиляции: психогенный (при эмоциональном возбуждении, невротических состояниях, например, истерии и т.д.); церебральный (при органических поражениях головного мозга: опухолях, воспалении, травмах, кровоизлияниях, сотрясении) и рефлексогенный (при интенсивном раздражении рецепторов: болевых, температурных, барорецепторов и др.).

Альвеолярная гипервентиляция возможна при различных интоксикациях организма, лихорадке, развитии экзогенной гипоксии, а также при воздействии на ДЦ лекарственных препаратов, дающих аналептический эффект.

Гипервентиляция может приводит к серьезным расстройствам жизнедеятельности организма, возникающим прежде всего вследствие изменений электролитного обмена (гипокальциемии, гипернатриемии, гипокалиемии), направленных на компенсацию респираторного алкалоза.

Как показали наблюдения на людях во время операций на головном мозге и в экспериментах на животных, возбудимость коры головного мозга при гипервентиляционной гипокапнии повышается. Раньше всего гипервентиляция влияет на осязание, затем на ощущение давления, холода, тепла, боли и т.д. При развитии респираторного алкалоза часто возникают явления парестезии в конечностях, в области лица, могут появляться болевые ощущения в области левой половины грудной клетки, живота. В условиях продолжительной гипервентиляции возможны эмоциональные и поведенческие расстройства, а при значительной гипокапнии может наступить потеря сознания. Одним из самых характерных проявлений гипервентиляционного синдрома являются судороги и спазмы скелетных мышц. Судороги при гипервентиляции возникают при снижении Pa_{CO_2} примерно наполовину. Значительную роль в возникновении тетануса играет ионизированный кальций, содержание которого в крови в условиях гипервентиляции снижается, а также нарушения обмена магния.

Развивающаяся при альвеолярной гипервентиляции гипокапния понижает устойчивость организма к воздействию гипоксических факторов. Наступающее при гипоксии (например, в условиях развития горной болезни) увеличение вентиляции легких имеет приспособительное значение, направленное на повышение P_{O_2} в альвеолярном воздухе и в артериальной крови. Однако возникающая при этом гипокапния вызывает уменьшение кровоснабжения мозга, для которого CO_2 является важнейшим регулятором тонуса сосудов, а также уменьшение коронарного кровотока наряду с системной артериальной гипотензией. Такие изменения гемодинамики оказывают отрицательное влияние на адаптацию организма к гипоксии, усугубляя функциональные расстройства жизненно важных органов.

Кроме того, уменьшение напряжения углекислого газа в артериальной крови вызывает, согласно закону Бора, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что отражает, в частности, затруднение утилизации кислорода тканями.

Таким образом, при гипокапнии нарушается кровообращение и снижается напряжение O_2 в миокарде и мозге. Известно, что двуокись углерода снижает уро-

вень потребности тканей в O_2. В условиях гипокапнии, вызванной гипервентиляцией легких, расход O_2 увеличивается. Это связано прежде всего с повышением интенсивности окислительных процессов. При активной форме гипервентиляции «потребление» O_2 увеличивается в большей степени, чем при искусственном увеличении легочной вентиляции в связи с усилением работы дыхательных мышц. «Запрос» O_2 интенсивно работающими дыхательными мышцами может достигать 35—50% от всего количества кислорода, поступающего в организм (в норме этот показатель не превышает 1—3%), что оказывает неблагоприятное влияние на кислородный бюджет организма в целом.

30.2. НАРУШЕНИЯ ПЕРФУЗИИ ЛЕГКИХ

Легочное кровообращение, являясь составной частью двух функциональных систем организма — дыхательной и сердечно-сосудистой, включает в себя сосуды малого и большого круга кровообращения. Основной поток крови в легкие направляется через легочный ствол; приток крови по бронхиальным сосудам большого круга кровообращения в норме составляет 1—2% от объема кровотока по легочной артерии.

Функциональное назначение сосудов малого и большого круга кровообращения в системе легочной циркуляции различно. Малый круг как часть системы внешнего дыхания участвует в поддержании адекватного потребностям организма легочного газообмена между альвеолярным воздухом и кровью, обеспечивая продвижение ее через капилляры различных участков легких в достаточно строгом соответствии с объемом их вентиляции. В результате этого поступающая в легкие венозная кровь превращается в артериальную, парциальное напряжение кислорода и углекислого газа в которой приближается по своим значениям к таковому в альвеолярном воздухе. Сосуды большого круга кровообращения (бронхиальные артерии) выполняют трофическую функцию, доставляя к легким метаболические субстраты.

Движущей силой легочного кровотока (перфузии легких) является градиент давления в правом желудочке и в левом предсердии, а основным регулирующим механизмом — легочное сосудистое сопротивление. Аде-

кватность легочного кровотока уровню альвеолярной вентиляции для легких в целом определяют следующие факторы:

1) объем циркулирующей крови;
2) эффективность работы правого и левого желудочков сердца;
3) легочное сосудистое сопротивление, регулируемое с баро- и хеморецепторов газовым составом воздуха, крови, а также разнообразными биологически активными веществами;
4) внутриальвеолярное давление воздуха;
5) действие гравитации.

Все эти факторы тесно взаимосвязаны и любой из них в отдельности, а также различные их сочетания могут быть причиной расстройств легочной перфузии.

Неадекватность легочно-капиллярного кровотока уровню альвеолярной вентиляции чаще всего возникает при развитии гипер- и гипотензии малого круга кровообращения.

Различают две формы легочной гипертензии: прекапиллярную, характеризующуюся повышением сопротивления в мелких сосудах системы легочного ствола или капиллярах (в норме среднее кровяное давление в легочной артерии составляет 12—16 мм рт.ст., т.е. 1,6—2,1 кПа) и посткапиллярную, обусловленную уменьшением оттока крови по системе легочных вен.

Прекапиллярная форма легочной гипертензии развивается при спазме артериол, сдавлении, облитерации или обтурации капилляров легочных сосудов, что приводит к уменьшению объема эффективной легочной перфузии. Острый рефлекторный спазм сосудов возможен при значительном эмоциональном напряжении, стрессорных воздействиях, а также при раздражении рецепторов легочных сосудов эмболом. Известно, что эмболия даже небольшой ветви легочного ствола может привести к резкому рефлекторному уменьшению, вплоть до полного закрытия, просвета других легочных сосудов и повышению давления в малом круге кровообращения.

Резкий подъем давления в легочном стволе вызывает раздражение барорецепторов и включение рефлекса Швачка—Парина, характеризующегося падением системного артериального давления, замедлением ритма

сердечных сокращений, увеличением кровенаполнения селезенки и вазодилатаций в скелетных мышцах. Этот защитный рефлекс, направленный на уменьшение притока крови в малый круг кровообращения и предотвращение отека легких, может при резкой его выраженности привести к остановке сердца и гибели организма.

Констрикторная реакция легочных сосудов может возникнуть в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе (рефлекс Эйлера—Лильестранда). Гипертензия в малом круге кровообращения нередко возникает у человека или животных при их пребывании в условиях высокогорья. Установлено, что степень легочной гипертензии при этом зависит от многих факторов: величины парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, времени пребывания организма в среде, обедненной кислородом, реактивности сердечно-сосудистой системы (в частности, легочных сосудов), выраженности гемодинамических изменений в большом круге кровообращения, вызванных гипоксическим фактором, и др. Механизм развития начальной стадии легочной гипертензии при высотной болезни носит рефлекторный характер. В дальнейшем, по мере развития долговременной адаптации организма к недостатку кислорода, вступают в силу другие патогенетические факторы, направленные на повышение давления в сосудах легких: гипертрофия мышцы правого желудочка сердца и мышечного слоя легочных сосудов как результат длительного повышения их тонуса, увеличение количества эритроцитов вследствие компенсаторной активации эритропоэза и повышение вязкости крови из-за полицитемии. Вазоконстрикторное действие высокогорной (гипобарической) гипоксии на легочные сосуды может потенцироваться низкой температурой воздуха, вызывающей активацию симпатоадреналовой системы.

В экспериментах на крысах показана пролиферация тучных клеток в легких при хронической гипоксии. Это повышает запасы гистамина, а также его количество, высвобождающееся при дегрануляции тучных клеток в условиях гипоксии. Гистамин в свою очередь увеличивает сосудистое сопротивление в легких.

Повышение гемодинамического давления в системе легочного ствола может наступать при сдавлении легочных капилляров вследствие увеличения давления возду-

ха в воздухоносных путях и альвеолах, например во время приступа кашля; хронический кашель может привести к развитию стойкой гипертензии в малом круге кровообращения.

Посткапиллярная форма легочной гипертензии, характеризующаяся застойными явлениями в легких, возможна при сдавлении легочных вен опухолью, спайками, а также при митральном стенозе, кардиосклерозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда и других формах патологии, приводящих к левожелудочковой сердечной недостаточности.

Посткапиллярная форма может осложняться прекапиллярной и наоборот (смешанная форма легочной гипертензии). Нарушение оттока крови из легочных вен приводит к включению так называемого рефлекса Китаева, характеризующегося увеличением прекапиллярного сопротивления (сужением легочных артериол) в малом круге кровообращения при повышении давления в легочных венах. Другим примером развития смешанной формы легочной гипертензии могут быть врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо при дефектах межжелудочковой или межпредсердной перегородок, открытом артериальном протоке и т.д.

Легочная гипотензия развивается при гиповолемии различного происхождения, возникающей при коллапсе, и различных шоковых состояниях. Выраженные расстройства легочного кровообращения развиваются при пороках сердца со сбросом крови справа налево. При таких пороках (к ним относятся тетрада Фалло, некоторые виды транспозиции магистральных сосудов, атрофия клапанов легочной артерии и др.) значительная часть венозной крови поступает в артерии большого круга, минуя легочные капилляры. Нарушения газообменной функции легких при пороках этого типа зависят от величины венозно-артериального сброса, а также развития вторичных расстройств дыхания, возникающих вследствие хронической гипоксии.

В условиях шунтирования легочного кровотока ингаляция чистого кислорода практически не повышает степени оксигенации крови. Сохранение гипоксемии при проведении этой функциональной пробы может являться простым диагностическим тестом для выявления данной формы патологии.

30.3. НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ

Важнейшим условием, определяющим эффективность газообменной функции легких, является степень соответствия легочной вентиляции гемодинамике в малом круге кровообращения. Именно от того, в какой мере соответствуют друг другу вентиляция и кровоток не только в целом, но и в различных участках легкого (на уровне долей, сегментов, субсегментов, отдельных групп альвеол), зависит его функция как газообменного органа. Соотношение между вентиляцией и кровотоком принято характеризовать с помощью так называемого показателя вентиляционно-перфузионных отношений. В норме данный показатель ($\dot{V}_A/\dot{Q}_T$) равен 0,8—1,0, что отражает адекватность минутного объема альвеолярной вентиляции минутному объему кровотока в легких.

Вместе с тем известно, что даже в физиологических условиях существует определенное несоответствие между вентиляцией и перфузией легких. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что парциальное напряжение кислорода в крови, оттекающей из легких, несколько меньше величины P_{O_2} альвеолярного воздуха. В состоянии покоя у взрослого человека альвеолоартериальная разность P_{O_2} составляет 6—10 мм рт.ст. (0,8—1,3 кПа). Кроме гравитации, оказывающей определенное влияние на распределение кровотока в легких, в формировании неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений имеют значение анатомическая и биофизическая гетерогенность отдельных функциональных легочных единиц (одна единица — это объем легких, равный 20 мкл, включающий около 100 альвеолярных ходов и 2000 альвеол), локальные различия тонуса сосудов и бронхов, а также величин транспульмонального давления.

Адекватность легочной вентиляции кровотоку в различных структурно-функциональных единицах обеспечивается главным образом внутрилегочными (местными) механизмами ауторегуляции вентиляционно-перфузионных отношений. К ним относятся, в частности, вазо- и бронхомоторные реакции на изменения газового состава альвеолярного воздуха. В гиповентилируемых участках кровоток соответственно снижается благодаря

возникающей в них гипоксической и гиперкапнической вазоконстрикции, а в участках со снижением (по отношению к вентиляции) кровотоком гипокапническая бронхоконстрикция вызывает уменьшение вентиляции.

Регионарная и локальная неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений может увеличиваться при действии на организм ускорения, при вдыхании чистого кислорода, искусственной вентиляции под положительным давлением и т.д. или уменьшаться, например, при интенсивной мышечной работе, пребывании в состоянии невесомости.

Увеличение неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений в разных участках легких является одним из важных патофизиологических механизмов нарушений газообмена при разнообразных формах легочной патологии.

Снижение соотношения вентиляция/кровоток наблюдается при локальной альвеолярной гиповентиляции. Причиной ее развития могут быть расстройства обструктивного типа, нарушения эластичности легочной ткани, локальное неравномерное действие сил вдоха и выдоха, парадоксальное или маятникообразное дыхание при одностороннем параличе диафрагмальной мышцы, легочно-плевральных сращениях, деформациях грудной клетки и т.д. Во всех этих случаях минутный объем альвеолярной вентиляции данного участка оказывается ниже того же показателя для легких в целом и не соответствует уровню его перфузии, которая, таким образом, становится частично бесполезной. В результате увеличивается объем функционального мертвого пространства и соответственно «венозная примесь» в крови, оттекающей из легких.

Увеличение показателя вентиляционно-перфузионных отношений в тех или иных регионах легких происходит при локальной закупорке, стенозе (облитерации) или спазме сосудов системы легочной артерии, что приводит к частичному обесцениванию альвеолярной вентиляции в данных участках легких и как следствие этого опять-таки к увеличению примеси венозной крови в легочных венах.

Нарастание неравномерности регионарных вентиляционно-перфузионных отношений отмечается в условиях внутрилегочного шунтирования крови, в результате которого венозная кровь переходит по анастомозам из

бронхиальных вен и системы легочной артерии в систему легочных вен, вообще минуя альвеолы. В основе такого изменения перфузии в легких могут быть альвеоловаскулярные и бронховаскулярные рефлексы.

Для выявления регионарных нарушений альвеолярной вентиляции применяют радиоизотопные методы исследования.

30.4. НАРУШЕНИЯ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ

Переход O_2 из альвеолярного воздуха в кровь легочных микрососудов, а CO_2 в обратном направлении осуществляется путем диффузии по градиенту концентрации газов в указанных средах. Кроме альвеолокапиллярного градиента парциальных давлений газов, на суммарный объем диффузионных газовых потоков влияет ряд других факторов, в первую очередь — площадь дыхательной поверхности легких и величина легочного кровотока, участвующего в газообмене.

Объем диффузионного потока (V) прямо пропорционален разности парциальных давлений газа (ΔP) по обе стороны альвеолокапиллярной мембраны и обратно пропорционален сопротивлению диффузии.

Для характеристики сопротивления диффузии газов в легких обычно используют обратную ее величину — проводимость, называемую диффузионной способностью легких (DL). Этот параметр показывает количество миллилитров газа, проходящее через легочную мембрану за 1 мин при трансмембранной разности парциальных давлений газа в 1 мм рт. ст.: $DL = \frac{V}{\Delta P}$ мл/мин/мм рт.ст.

У здорового человека в покое диффузионная способность легких для кислорода (DL_{O_2}) составляет около 15 мл O_2/мин/мм рт.ст. DL_{CO_2} примерно в 20 раз выше, поэтому ограничения диффузии CO_2 в легких практически не существует.

Диффузия O_2 и CO_2 осуществляется не только через альвеолокапиллярную мембрану, но и через стенки артериол и мелких артерий малого круга кровообращения. Высокой диффузионной способностью, наряду с артериолами и мелкими артериями, обладают венулы и мелкие вены. Участие в легочном газообмене некапиллярных микрососудов увеличивает время, в течение которого кровь может подвергаться оксигенации.

Толщина альвеолокапиллярной мембраны варьирует от 0,3 до 2,0 мкм. Ее основу составляет альвеолярный эпителий и капиллярный эндотелий, каждый из которых расположен на собственной базальной мембране и образует непрерывную выстилку соответственно альвеолярной и внутрисосудистой поверхности. Между эпителиальной и эндотелиальной базальными мембранами находится интерстиций, включающий гелеобразное основное вещество и пучки коллагеновых и эластических волокон, тонкие микрофибриллы и фибробласты.

Толщина альвеолокапиллярной мембраны может меняться при физиологических и особенно при патологических сдвигах цитоплазматического метаболизма. На толщину мембраны оказывает влияние конфигурация клеток альвеолярного эпителия и капиллярного эндотелия.

Таким образом, сопротивление диффузии газов определяется анатомическим строением легочной мембраны, физико-химическими свойствами и функциональным состоянием образующих ее структур. Кроме мембранного компонента сопротивления, выделяют внутрикапиллярный компонент, так как процесс диффузии O_2 может считаться завершенным только после того, как его молекулы соединятся с гемоглобином, преодолев слой плазмы, стенку и слой протоплазмы эритроцита.

В условиях патологии легких снижение диффузионной способности их может быть обусловлено изменением качества аэрогематической мембраны или толщины отдельных ее слоев.

Удлинение диффузионного пути кислорода наблюдается при утолщении слоя жидкости на поверхности альвеол, отечности альвеолярной мембраны, увеличении объема интерстициальной жидкости и плазменной фракции крови.

В типичной форме нарушения диффузионной способности наблюдаются, например, при диффузном фиброзирующем альвеолите (синдром Хаммана—Рича), характеризующегося качественными и, возможно, количественными изменениями коллагена в легочном интерстиции, приводящими к утолщению альвеолокапиллярных мембран, а также при «синдроме гиалиновых мембран» у новорожденных, обусловленном недостаточной выработкой сурфактанта.

Диффузия газов закономерно снижается при пневмокониозах — хронических заболеваниях легких, вызываемых длительным вдыханием различных видов пыли и характеризующихся развитием фиброза легочной ткани (силикозе, асбестозе, бериллиозе и др.).

Поражения интерстициальных структур легких обычно сочетаются с уменьшением количества функционирующих альвеол и капилляров, что ведет к сокращению поверхности газообмена.

Снижение диффузии газов закономерно возникает при острых и хронических воспалительных заболеваниях легких. При этом имеют значение инфильтративные изменения легочной ткани, местные нарушения кровообращения, деструкция части альвеол и капилляров, пролиферативные процессы.

Диффузионная способность легких понижается при токсических поражениях легких, развитии интерстициального отека, а также в старческом возрасте в связи со склеротическими изменениями паренхимы легких и стенок сосудов.

Простейшим функциональным тестом для выявления нарушений диффузионной способности легких является произвольная гипервентиляция легких. При этом имевшаяся у больного гипоксемия не устраняется, а усугубляется, так как увеличивается расход поступающего в организм с затруднением кислорода на обеспечение возросшей работы дыхательных мышц.

31. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Профессор В.А. Войнов

31.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ

Для понимания патогенеза некоторых симптомов и синдромов при бронхолегочных заболеваниях, их профилактики и устранения имеет значение изучение метаболических функций легких, т.е. их участия в синтезе, депонировании, активации и разрушении различных биологически активных веществ (БАВ). Благодаря этим

функциям обеспечивается эффективность процесса альвеолярной вентиляции, регуляция легочной и системной гемодинамики, свертываемости крови, «биохимическая фильтрация» физиологически активных веществ в артериальном русле на их пути к головному мозгу.

В сравнении с печенью легкие более активны в отношении метаболизма БАВ. Эта особенность легких имеет ряд предпосылок. Их объемный кровоток превышает печеночный примерно в 4 раза. Только через легкие (за исключением сердца) проходит вся кровь, что создает идеальные условия для превращения циркулирующих в ней БАВ. При различных формах патологии (например, некоторых шоковых состояниях), сопровождающихся перераспределением кровотока в организме («централизация кровообращения») легкие могут иметь решающее значение в обмене БАВ, определяя исход тяжелого состояния.

Именно в легких сосредоточена значительная часть всех сосудистых эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в метаболизме БАВ. Метаболические функции легких в большой мере зависят от состояния эндотелиальных клеток, которые могут приобретать разную форму: веретенообразную, округлую, продолговатую и др. Размеры и форма клеток изменяются не только при различных патологических состояниях, но и в нормальных условиях. Эти изменения могут оказывать существенное воздействие на характер микродинамики в легких, которая в свою очередь влияет на метаболическую активность эндотелия.

В ткани легких обнаружено до 40 типов клеток, из которых наибольшее внимание привлекают клетки, обладающие эндокринной активностью. Их называют клетками Фейтера (Feyter) и Кульчицкого (Kulchitcky), нейроэндокринными клетками или клетками АПУД-системы (англ. apine precursor uptake and decarboxilation — захват и декарбоксилирование предшественников аминов). Эти клетки наиболее развиты в легких плода и новорожденных, чем в легких взрослых. Апудоциты, расположенные поодиночке или группами в эпителии бронхов и бронхиол, имеют обильную иннервацию. Некоторые специфические эндокринные клетки легких сходны с таковыми в гипофизе, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной и щитовидной желе-

зах. В связи с этим неудивительно, что среди нейропептидов, продуцируемых легкими, обнаружены лей-энкефалин, кальцитонин, бомбезин, вазоинтестинальный пептид, вещество Р и др.

Легкие, подобно печени, имеют полный набор ферментных систем детоксикации, обеспечивающих процессы окисления, восстановления, метилирования, ацетилирования и др. Наиболее важной считается смешанная оксидазная система, состоящая из цитохромов, НАДФ·H_2 и флавопротеина. При участии этой системы могут высвобождаться высокоактивные соединения, нейтрализация которых осуществляется обнаруженной в легких эпоксид-гидразной системой.

Метаболическая функция легких тесно связана с активностью лейкоцитов и тромбоцитов. Подсчитано, что в 1 мин через легкие проходит около 70 млрд этих форменных элементов крови. В сосудах легких обнаружены специальные ловушки (catch trap) для полиморфноядерных лейкоцитов. Следствием секвестрации лейкоцитов в этих ловушках может быть увеличение в оттекающей от легких крови различных БАВ, в том числе лизосомальных ферментов лейкоцитарного происхождения.

Итак, особое положение легких в системе кровообращения, большая сосредоточенность в них эндотелиальных клеток, наличие клеток APUD-системы, насыщенность легочной ткани ферментными системами, а также рецепторами, воспринимающими сигналы разнообразных БАВ, тесное взаимодействие легочных структур с лейкоцитами — все это является важными факторами, обеспечивающими высокую эффективность метаболической функции легких.

Основными «сигналами», приводящими к изменениям этой функции, являются изменения уровня альвеолярной вентиляции (прежде всего гиповентиляции), нарушения системной гемодинамики и кровообращения в легких, особенно их гипоперфузия, «метаболическая нагрузка» на легкие, возникающая, как правило, при шоковых и других экстремальных состояниях организма. Расстройства метаболической функции легких закономерно возникает при самых различных формах легочной патологии, в том числе при опухолях, исходящих из клеток, обладающих эндокринной активностью — апудомах.

31.2. ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ НА ГЕМОДИНАМИКУ

Легкие наряду с участием в гидродинамической регуляции кровообращения, осуществляют метаболический контроль за местной и системной гемодинамикой путем синтеза, депонирования, активации и разрушения различных БАВ, оказывающих прямое или опосредованное влияние на тонус гладких мышц сосудистой стенки.

К этим веществам относятся следующие.

Ангиотензинпревращающий фермент — АПФ (син.: карбоксикатепсин, кининаза-II). Этот мембраносвязанный цинксодержащий энзим локализован в небольших углублениях эндотелиальных клеток — кальвеолах. АПФ способен одновременно оказывать влияние на уровень физиологической активности субстанций прессорной и депрессорной систем. Установлено, что АПФ трансформирует до 50% ангиотензина-I в активную прессорную форму ангиотензин-II в крови при однократном ее прохождении через малый круг кровообращения. Вместе с тем АПФ (кининаза-II) инактивирует брадикинин — сильный вазодилататор.

Интенсивность ангиотензинконвертирующей функции легких зависит от уровня их перфузии. Эта функция возрастает при увеличении объемной скорости кровотока в легких и площади контакта ангиотензина-I с эндотелиальной поверхностью. Напротив, увеличение линейной скорости кровотока и, следовательно, уменьшение времени контакта ангиотензина-I с эндотелиальными клетками снижает ангиотензинконвертирующую функцию легких.

Процессы инактивации брадикинина и превращение ангиотензина-I в значительной степени зависят от парциального давления кислорода в альвеолах. При острой гипоксии, возникающей, например, в результате альвеолярной гиповентиляции, наблюдается обратимое увеличение активности АПФ, что сопровождается повышением системного и легочного артериального давления. Установлено, что ангиотензинпревращающая функция зависит от ионного состава крови. Активность АПФ снижается, например, при недостатке ионов хлора. Кроме того, имеют значение низкомолекулярные термо- и кис-

лотостабильные ингибиторы пептидной природы, обнаруженные в сыворотке крови и лимфоцитах.

Норадреналин. В легочном сосудистом русле инактивируется до 30—40% норадреналина. Этот вазоактивный биоамин захватывается клеточной поверхностью, переносится внутрь эндотелиальных клеток, где дезаминируется моноаминоксидазой или метилируется катехол-О-метилтрансферазой. Адреналин проходит малый круг кровообращения без изменения своей активности. Катехоламины вызывают слабовыраженное сужение легочных сосудов.

Серотонин. Легкие являются основным местом инактивации серотонина. Известно, что до 95% всего серотонина в организме синтезируется в апудоцитах желудочно-кишечного тракта. Инактивация серотонина в легких осуществляется не путем ферментативного распада, а путем его захвата и депонирования различными клетками. Источником серотонина в легких также являются тучные клетки. В связи с тем что концентрация серотонина в легочной ткани и в крови значительно повышается при острой гипоксии, предполагается его участие в развитии легочной гипертензии. Серотонин рассматривают как главный фактор, осуществляющий на уровне интрамуральных вегетативных ганглиев взаимосвязь между вентиляцией (просветом воздухоносных путей) и кровообращением в легких. Серотонин является мощным вазоконстриктором для артериальных сосудов легких. В больших концентрациях он вызывает спазм легочных вен. Вместе с тем серотонин — сильный бронхоконстриктор.

Гистамин. В легких имеются благоприятные условия для воздействия гистамина на сосуды малого круга кровообращения, так как тучные клетки расположены в непосредственной близости к ним. Гистамин обладает более значительным, чем норадреналин и адреналин, вазоконстрикторным влиянием на легочные сосуды. Установлено, что антигистаминные препараты уменьшают легочную гипертензию в условиях развития острой гипоксии, а ингибиторы гистаминазы, напротив, повышают уровень артериального давления в легких.

Простагландины. Легкие интенсивно поглощают и инактивируют простагландины, оказывающие существенное влияние на тонус сосудов. Это относится в основном к простагландинам типа Е и F, активность кото-

рых падает на 90% при их однократном прохождении через легкие. Инактивация простагландинов осуществляется внутриклеточными ферментами 15-простагландиндегидрогеназой и 13,14-редуктазой. Избирательность поглощения и инактивации простагландинов в легочной циркуляции обусловлена специфичностью систем их трансмембранного переноса в клетки.

Простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ способны вызывать спазм мелких легочных артериальных сосудов, а простагландин F_1 — их расширять. Кроме того, в легких образуется простациклин (PgI_2) — один из основных метаболитов циклоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, оказывающий выраженное вазодилататорное действие. Другой метаболит арахидоновой кислоты — тромбоксан A_2 обладает свойством вызывать вазо- и бронхоконстрикцию.

Синтезируемые в легких лейкотриены — БАВ липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты также обусловливают развитие спастических реакций гладких мышц сосудов и бронхиол.

Регуляторные пептиды. В структурных образованиях парасимпатического отдела нервной системы (аксонах, ганглиях) легких обнаружены разнообразные регуляторные пептиды. Например, периферические окончания афферентных С-волокон при их активации гистамином, серотонином, ацетилхолином могут освобождать тахикинины. Эти биологически активные пептиды с общей С-концевой последовательностью аминокислот, представленные в легких веществом Р и веществом К (нейромедином), вызывают дилатацию артериальных сосудов и бронхоспазм. Расширение артерий в легких и других органах способны вызывать также кальцитонин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) легочного происхождения.

В легких обнаружены синтез некоторых опиоидных пептидов, в частности лей-энкефалина и наличие опиатных рецепторов. Установлено их участие в регуляции местной гемодинамики. Энкефалины способны ингибировать ацетилхолинэстеразу и тем самым увеличивать холинергические вазодилататорные эффекты. Вместе с тем возбуждая некоторые опиатные рецепторы, энкефалины могут подавлять активность симпатоадреналовой системы.

Метаболическая функция легких оказывает существенное влияние не только на местную, но и системную гемодинамику. Имеются доказательства участия метаболической функции легких в патогенезе цереброишемической и реноваскулярной артериальной гипертензии. Установлено участие кининазной и ангиотензинпревращающей функции легких в патогенезе экспериментального инфаркта миокарда. На начальном этапе его развития обнаружено снижение кининазной и повышение ангиотензинпревращающей функции легких, на поздних стадиях происходят противоположные сдвиги.

Кроме того, оказалось, что изменения концентраций вазоактивных веществ в артериальном кровотоке, зависимые от метаболической функции легких, могут отражаться на состоянии рецепторного аппарата гладких мышечных клеток. Обнаружена обратная зависимость между уровнем эндогенного брадикинина и количеством рецепторов к нему в гладких мышечных клетках артериол. Аналогичная закономерность выявлена и для ангиотензина-II. Связь между легочным метаболизмом брадикинина, ангиотензина-II и сосудистой реактивностью к ним показана при развитии различных форм артериальной гипертензии у животных: увеличение кининазной и снижение ангиотензинпревращающей функции легких при цереброишемической, вазоренальной и спонтанной гипертензии сопровождается увеличением реактивности сосудистого русла к брадикинину и ангиотензину-II.

31.3. ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Метаболическая функция легких оказывает существенное влияния на систему гемостаза, которая, как известно, принимает участие не только в поддержании жидкого состояния крови в сосудах и в процессе тромбообразования, но и влияет на гемореологические показатели (вязкость, агрегационную способность клеток крови, текучесть), гемодинамику и проницаемость сосудов.

В эндотелии сосудов легочной микроциркуляции обнаружены ферменты, рецепторы, ингибиторы и активаторы факторов системы гемостаза. Благодаря особенностям легочного эндотелия обеспечивается обширный

контакт крови, протекающий через легкие, с тканевой поверхностью, несущей на себе разнообразные факторы свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем крови.

Эндотелиальные клетки легочных артерий и артериол содержат активатор плазминогена — предшественника активного фибринолитического фермента. На поверхности эндотелиальных клеток обнаружен так называемый С-белок — фактор с антикоагуляционной активностью. Этот белок участвует в торможении каскада свертывающей системы крови на уровне факторов V, VIII, X. На свободной поверхности эндотелиальных клеток легких человека обнаружен α_2-макроглобулин — специфический ингибитор тромбина и калликреина, ряд ферментов, катализирующих расщепление АДФ — одного из ключевых факторов агрегации тромбоцитов. При распаде этого нуклеотида образуется аденозин, который способен тормозить склеивание клеток крови и, кроме того, он обладает выраженными вазодилататорными свойствами.

Вместе с тем легкие играют важную роль в активации процесса свертывания крови, о чем свидетельствует наличие в них значительного количества тромбопластина.

Особое место в регуляции гемостаза принадлежит калликреин-кининовой системе, находящейся в тесном взаимодействии со свертывающей и фибринолитической системами крови, другими группами БАВ.

Активация калликреин-кининовой системы при различных патологических процессах, включая изменения в легких, носит, как правило, компенсаторный характер и направлена на поддержание жидкого состояния крови, микроциркуляции и гемодинамики в целом. Динамика и степень участия кининов в этих процессах определяется состоянием активирующих (фактор Хагемана, калликреин и др.) и ингибирующих (кининазы, антикалликреиновые протеазные факторы и др.) биохимических компонентов данной системы.

Исключительно важное значение в регуляции калликреин-кининовой системы принадлежит АПФ, обладающему кининразрушающей активностью. При однократном прохождении крови через малый круг кровообращения разрушается до 80 — 90% брадикинина — одного из конечных продуктов калликреин-кининовой системы.

Наряду с легочным АПФ (кининазой-II) брадикинин может инактивироваться кининазой-I или карбоксипептидазой N (аргининкарбоксипептидазой), содержащейся в крови. Следовательно, ферментативная инактивация брадикинина достигается по крайней мере двумя кининазами, содержащимися в тканях легких и крови.

Изменения метаболической функции легких, приводящие к активации калликреин-кининовой системы, могут возникать при патологических процессах в легких, характеризующихся развитием дыхательной недостаточности, а также при шоковых состояниях, вызванных кровопотерей, травмой, септицемией, при пребывании организма в условиях повышенного содержания кислорода, использовании систем искусственного кровообращения.

Наиболее типичной формой патологии, при которой активируется свертывающая система, является так называемый синдром «шокового легкого», характеризующийся диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией крови. Синдром «шокового легкого» в основных чертах моделируется введением животным адреналина, который вызывает развитие отека легочной ткани, образование геморрагических очагов, а также приводит к активации калликреин-кининовой системы крови.

Легкие принимают участие в синтезе и инактивации различных типов простагландинов, оказывающих существенное влияние на систему гемостаза. В частности, легкие секретируют простациклин (PgI_2) — мощный антиагрегирующий фактор. Синтез и высвобождение в кровоток простациклина постоянно происходят в физиологических условиях, значительно варьируя при нарушениях метаболической функции легких.

Различные воздействия (газовая микроэмболия легочных сосудов, гипервентиляция легких, парентеральное введение в экспериментальных условиях некоторых вазоактивных веществ — брадикинина, ангиотензина-II и др.) увеличивают образование простациклина. Установлено, что при гипоксии, сопровождающейся легочной гипертензией, легочный эндотелий закономерно повышает секрецию простациклина.

Этот простагландин, являясь самым сильным активатором аденилатциклазы в тромбоцитах, вызывает повышение внутриклеточной цАМФ и снижение концентра-

ции цитоплазматического кальция. Вследствие этого тромбоциты принимают дискоидную форму, что снижает их адгезивную способность. Простациклин не только ингибирует процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, но также расслабляет гладкие мышцы сосудов, в том числе коронарных артерий и вызывает бронходилатацию. Полагают, что секреция простациклина легкими играет важную роль в защите мозговых и коронарных сосудов от тромбоза и атеросклеротических поражений, так как она обладает некоторой фибринолитической активностью и стимулирует выведение холестерина из стенки сосудов.

Кроме простациклина, легкие синтезируют другие простагландины, влияющие на процессы агрегации и дегрануляции тромбоцитов, тонус легочных микрососудов и бронхиол. В частности, в легких высвобождается простагландин D_2, который, подобно простациклину, обладает антиадгезивным и антиагрегационным действием.

Из эндогенных метаболитов арахидоновой кислоты наибольшей тромбоцитоагрегирующей активностью обладает тромбоксан. Для ткани легких, так же как и для тромбоцитов, характерно преимущественное превращение циклических эндоперекисей в тромбоксан A_2 — наиболее мощный стимулятор агрегации тромбоцитов. Это действие тромбоксана A_2 обусловлено его способностью блокировать активность аденилатциклазы, что снижает уровень цАМФ в клетках и приводит к мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму. Кроме того, тромбоксан A_2 вызывает сокращение эндотелиальных клеток, обнажая базальную мембрану, на которой адгезируются тромбоциты.

Наряду с тромбоцитагрегирующим действием тромбоксан A_2 обладает также свойством вызывать вазо- и бронхоконстрикцию.

Важное значение в механизмах гемостаза играет серотонин. Высвобождение его из апудоцитов легких, а также из тромбоцитов сопровождается их агрегацией и спазмом поврежденного сосуда. Кроме того, серотонин повышает тромбопластическую активность, а также активность II, V, VI факторов свертывания крови.

Таким образом, метаболическая функция легких является важным звеном как местной, связанной с легочной гемодинамикой, так и генерализованной системы регуляции гемостаза.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

32. НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ И КИШЕЧНИКЕ

Профессор В.А.Войнов
Доцент Р.Ф.Юрин

Благодаря системному характеру организации пищеварительных процессов практически не существует изолированных нарушений тех или иных отделов желудочно-кишечного тракта. В клинической практике выделяют заболевания отдельных пищеварительных органов, однако при расстройстве функции любого из них неизбежно происходит перестройка всей пищеварительной системы в целом. Например, нарушения желудочной секреции, как правило, приводят к расстройствам моторики желудка и кишечника, процессов переваривания питательных веществ, всасывания конечных продуктов их гидролиза в кишечнике и т.д.

32.1. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ ФУНКЦИЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Причины, вызывающие нарушения функций системы пищеварения, отличаются многообразием как по своему характеру, так и по происхождению. Это многообразие объясняется высокой реактивностью системы по отношению к различным физиологическим и патогенным внешним воздействиям на организм, а также к изменениям его внутренней среды.

Выделяют несколько групп причин нарушений функций системы пищеварения.

Одна из них представлена различными **факторами нарушения питания:** прием недоброкачественной пищи,

качественно и количественно несбалансированное питание, употребление грубой пищи, недостаточное пережевывание вследствие быстрой еды или отсутствия зубов, частое употребление слишком горячей или холодной пищи, нерегулярный прием пищи и др. За исключением недоброкачественной пищи, которая даже при однократном приеме может вызвать острое нарушение деятельности органов пищеварения (пищевые отравления), все другие перечисленные факторы рассматриваемой группы способны оказать патогенное влияние на органы пищеварительной системы лишь при достаточно длительном их воздействии на организм. Например, при белково-калорийной недостаточности могут нарушаться процессы синтеза белков и регенерации структур в органах, где интенсивно протекает физиологическое обновление клеток, в частности в кишечнике. Чрезмерное потребление отдельных видов пищевых веществ (например, углеводов) может привести к нарушению пищеварения вследствие размножения кишечной микрофлоры, что усиливает процессы брожения. Различные поражения органов пищеварения могут возникать при гиповитаминозах, особенно при недостаточном поступлении в организм витаминов С, РР, группы В. Недостаточная механическая обработка пищи в ротовой полости, нарушения регулярности приема пищи нередко приводят к расстройствам функции желудка (например, к развитию гастрита).

Вторая группа объединяет **инфекционные факторы:** многочисленные патогенные микроорганизмы, вызывающие желудочно-кишечные заболевания (тиф, паратиф, дизентерия и др.) и токсикоинфекции, а также гельминты, простейшие.

Третья группа включает разнообразные повреждающие **факторы физической и химической природы:** механическая травма, ионизирующая радиация, злоупотребление алкоголем, хроническое отравление никотином, различные профессиональные вредности (действие высокой температуры, отравление солями тяжелых металлов, органическими растворителями и т.д.), токсическое действие некоторых лекарственных препаратов, продуктов обмена, накапливающихся в организме (например, при уремии, печеночной недостаточности).

Особую группу составляют факторы, вызывающие **расстройства нервной регуляции деятельности пище-**

варительной системы. Важная роль при этом принадлежит нарушению функционального состояния высших отделов ЦНС, развитию неврозов как причине разнообразных расстройств пищеварения.

В настоящее время показана также роль избытка или недостатка желудочно-кишечных пептидных гормонов, выделяемых АПУД-системой, в качестве причины нарушения различных функций органов пищеварения.

32.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ РАССТРОЙСТВ ФУНКЦИЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Под влиянием рассмотренных выше патогенных факторов возникают разнообразные расстройства деятельности пищеварительной системы. В основном они могут быть сведены (в соответствии с функциями, выполняемыми системой пищеварения) к нарушениям аппетита, секреции пищеварительных соков, моторики и эвакуации, всасывания.

32.2.1. Нарушения аппетита

Расстройства аппетита могут вызвать дисбаланс между потребностью организма в энергетических и пластических материалах и возможностью поступления их в виде пищевых продуктов. Выделяют несколько типовых форм нарушений аппетита.

Снижение или отсутствие аппетита — гипорексия или анорексия (от греч. hypo — под, ниже, an — отсутствие, orexis — аппетит) при объективной потребности в приеме пищи возникает при поражениях органов пищеварения, например воспалении слизистой оболочки полости рта, желудка, кишечника, при различных инфекционных заболеваниях, сопровождаемых интоксикацией организма и лихорадкой, при злокачественных опухолях разной локализации, при некоторых эндокринных заболеваниях. К снижению аппетита могут приводить нейропсихические расстройства (неврозы, психозы), а также некоторые изменения психоэмоционального статуса здорового человека. Длительная анорексия может вызвать тяжелые нарушения обмена веществ и истощение организма.

Повышение аппетита — гиперорексия (от греч. hyper — над, сверх, orexis — аппетит); в крайней степени — булимия (от греч. bus — бык, limos — голод), сопровождаемая чрезмерным потреблением пищи (полифагия) (от греч. polys — много, phagein — поедать) и снижением чувства насыщения, возникает при некоторых эндокринных заболеваниях, например поражении инсулярного аппарата поджелудочной железы, при функциональных и органических поражениях центральной нервной системы. Длительная полифагия может приводить к ожирению, сахарному диабету, атеросклерозу, снижению сопротивляемости инфекции, т.е. расстройствам, являющимся следствием нарушения обмена веществ, срыва энергетических механизмов гомеостаза.

Извращение аппетита — парорексия (от греч. para — отклонение от чего-либо, orexis — аппетит) выражается в стремлении употреблять в пищу несъедобные вещества (мел, известь, уголь и т.д.). Парорексия обусловлена прежде всего изменениями в периферической и центральной частях вкусового анализатора; наблюдается нередко у беременных.

Быстрая насыщаемость — еще одна форма нарушения аппетита, характеризующаяся его исчезновением вскоре после начала приема пищи. Это наблюдается после операций на желудке (пострезекционный синдром), при некоторых интоксикациях (например, алкоголем), при невротических состояниях.

32.2.2. Расстройства функции слюнных желез

Выделяют две формы нарушения слюноотделения — гипер- и гипосаливацию.

Гиперсаливация — повышение слюноотделения (от греч. hyper — над, сверх, salivatio — слюноотделение) возникает при воспалении слизистой оболочки полости рта (стоматите), некоторых интоксикациях (например, хроническом отравлении никотином, ртутью), токсикозе беременных, гельминтозах, действии лекарственных средств, повышающих тонус блуждающего нерва. Известны нейрогенные формы гиперсаливации, возникающие рефлекторно (например, при поражении зубов, невралгии тройничного нерва) или вследствие нарушения функции центральной нервной системы (неврозы, энце-

фалиты). Гиперсаливация может приводить к ощелачиванию желудочного сока и, следовательно, нарушению переваривания пищи в желудке, ускорению эвакуации пищевых масс из желудка в кишечник. При нейтрализации желудочного сока снижаются его бактерицидные свойства, что может привести к развитию инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Кроме того, чрезмерная гиперсаливация может сопровождаться потерей больших количеств слюны, что ведет к гипогидратации организма.

Гипосаливация — уменьшение слюноотделения (от греч. hypo — под, ниже, salivatio — слюноотделение) возникает при хронических заболеваниях больших слюнных желез, нарушении проходимости их выводящих протоков, атрофии желез в старческом возрасте, при инфекционных процессах (особенно если они сопровождаются лихорадкой), действии лекарственных препаратов (например, атропина), некоторых эндокринных нарушениях (например, тиреотоксикозе), обезвоживании организма. Нейрогенная форма гипосаливации, обусловленная нарушением центрального механизма слюноотделения, может возникать при травме или токсико-инфекционных поражениях головного мозга, функциональных расстройствах центральной нервной системы. Гипосаливация вызывает сухость слизистой оболочки рта (ксеростомию), что затрудняет прием пищи, способствует развитию инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта. Гипосаливация часто сопровождается множественным кариесом (от лат. caries — гниение) зубов.

32.2.3. Нарушения функций желудка

32.2.3.1. Расстройства секреторной функции желудка

Нарушения желудочной секреции могут выражаться в форме гипо- или гиперсекреции, т.е. расстройствах, характеризующихся несоответствием между потребностью в желудочном соке и его секрецией. Секреторные расстройства характеризуются не только количественными, но и качественными изменениями: повышенной кислотностью — гиперацидитас (от греч. hiper — над,

сверх, acidum — кислота), пониженной кислотностью — гипоацидитас (от греч. hypo — под, ниже, acidum — кислота), отсутствием свободной соляной (хлористоводородной) кислоты (или кислотности) — ахлоргидрия (от греч. a — отсутствие, chloricum — соляная кислота), анацидитас (от греч. an — отсутствие, acidum — кислота). Качественные изменения касаются и переваривающей активности желудочного сока. Утрата способности желудочных желез выделять соляную кислоту и ферменты носит название ахилия (от греч. a — отсутствие, chylos — сок) желудка.

Гиперсекреция (от греч. hyper — над, сверх, secretio — выделение) характеризуется обычно не только увеличением количества желудочного сока, но и повышением его кислотности и переваривающей активности. Гиперсекреция возникает при язвенной болезни желудка (и особенно, двенадцатиперстной кишки), некоторых формах гипертрофического гастрита, при воздействии ряда лекарственных средств (салициловой кислоты, кортизона и др.). Увеличение желудочной секреции может возникать в результате рефлекторных влияний с внутренних органов, а также при органических и функциональных заболеваниях центральной нервной системы. Гиперсекреторные расстройства нередко характеризуются появлением боли в поджелудочной области, изжоги, возникающей в результате забрасывания кислого содержимого в нижний отдел пищевода. Иногда при гиперсекреции желудочного сока возникают тошнота, повторная рвота большим количеством кислого содержимого желудка. Для гиперсекреции, сопровождаемой повышенной кислотностью желудочного сока, характерно замедление эвакуации пищевых масс из желудка, что ведет в последующем к нарушению кишечного пищеварения. При повышении переваривающей активности желудочного сока, особенно в сочетании со снижением секреции защитной слизи, могут возникать повреждения в виде эрозии (от греч. erosio — поверхностное разрушение ткани) слизистой желудка.

Гипосекреция и ахилия чаще всего наблюдаются при атрофических формах хронического гастрита, полипозах и злокачественных опухолях желудка. Уменьшение желудочной секреции может возникать при нарушении режима питания, недостаточности в пищевом рационе

белков, витаминов, при инфекционных заболеваниях, лихорадке, обезвоживании организма, некоторых эндокринопатиях (например, гипотиреозе), применении лекарственных препаратов, снижающих тонус блуждающего нерва. В возникновении гипосекреторных расстройств большое значение имеют нарушения функции центральной нервной системы. Гипосекреция обычно сопровождается снижением кислотности и переваривающей активности желудочного сока, что приводит к ускорению эвакуации недостаточно обработанных пищевых масс из желудка в кишечник и развитию поноса. При отсутствии соляной кислоты и пепсина экзогенная инфекция проникает в кишечник, развиваются дисбактериоз и инфекционно-токсические поражения желудочно-кишечного тракта. Ахилия желудка нередко сопровождается похуданием, понижением сопротивляемости организма, анемией вследствие нарушения усвоения витамина B_{12}, железа.

3.2.2.3.2. Расстройства двигательной активности желудка

Основу расстройств двигательной активности желудка составляют изменения его мышечного тонуса (гипер- и гипотония), перистальтики (гипер- и гипокинез) и эвакуации (ускорение или замедление перехода содержимого желудка в кишечник). Изменения мышечного тонуса желудка сопровождаются усилением или ослаблением перистолы, т.е. способности его стенок охватывать пищевые массы.

Повышение тонуса желудка может возникать при язвенной болезни желудка, гастритах, патологических висцеро-висцеральных рефлексах. Тоническое сокращение мышц желудка может наблюдаться при повышении кислотности желудочного сока. При гипертонии желудка нередко возникают болевые ощущения, замедляется эвакуация пищевых масс из желудка. Наиболее длительная задержка в желудке его содержимого происходит при повышении тонуса пилорического сфинктера — пилороспазме.

Понижение тонуса желудка возникает в послеоперационном периоде вследствие нарушения нервно-мышечной возбудимости, при инфекционных заболеваниях

и астенических состояниях организма, опущении желудка. При гипотонических состояниях обычно ослабляется перистальтика желудка и нарушается его эвакуаторная функция. Пищевые массы, застаиваясь в желудке, подвергаются процессам брожения, гниения, что создает предпосылки для инфекционно-токсических поражений пищеварительного тракта, грубым нарушениям деятельности всей пищеварительной системы в целом.

Рвота — сложнорефлекторный акт, приводящий к извержению содержимого желудка (иногда вместе с содержимым кишечника) наружу. Рвота является защитной реакцией пищеварительной системы на попадание в нее (или образование в ней) токсических или других повреждающих веществ. Вместе с тем длительная неукротимая рвота может привести к обезвоживанию организма, нарушению электролитного и кислотно-основного баланса, а в тяжелых случаях — к истощению организма. В осуществлении рвоты принимают участие различные группы мышц: диафрагмы, брюшной стенки, желудка, тонкой кишки и др. Приступ возникает при возбуждении рвотного центра, расположенного в продолговатом мозге, вызывающими отвращение зрительными, обонятельными или вкусовыми раздражителями. Рвота может возникать при раздражении вестибулярного аппарата и интерорецепторов различной локализации, органических поражениях головного мозга, токсикозе беременных, инфекционно-токсических заболеваниях, лекарственных интоксикациях (например, при применении некоторых средств для наркоза, сульфаниламидов).

32.2.4. Нарушения кишечного пищеварения

32.2.4.1. Расстройства пищеварения при ахолии

Уменьшение или полное прекращение поступления желчи в кишечник — ахолия (от греч. а — отсутствие признака или свойства, chole — желчь) могут возникать при недостаточности ее образования в печени (например, при гепатите, циррозе) или нарушении желчеотделения вследствие закупорки камнями, сужении, сдавлении или дискинезии желчевыводящих путей.

Недостаточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку вызывает серьезные расстройства кишечного пищеварения. Это обусловлено тем, что желчь усиливает действие ферментов панкреатического сока (трипсина, амилазы), активирует липазу, принимает участие в эмульгировании жиров. Желчь играет важную роль в процессе всасывания жирных кислот, жирорастворимых витаминов — A, D, E, K, аминокислот, холестерина, солей кальция. Она повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника, оказывает бактериостатическое действие на кишечную микрофлору, предупреждая развитие гнилостных процессов. Желчь участвует в пристеночном пищеварении, создавая благоприятные условия для фиксации ферментов на мембранах микроворсинок энтероцитов. Расстройства кишечного пищеварения при недостаточном или полном прекращении поступления желчи в кишечник характеризуются снижением переваривания и всасывания жиров, нарушением расщепления белков и углеводов, ослаблением перистальтики толстой кишки. При ахолии создаются благоприятные условия для развития гнилостных и бродильных процессов в кишечнике, понижается всасывание витамина K, играющего важную роль в процессе свертывания крови. Нередко нарушается темп эвакуации желудочного содержимого в кишечник. Вследствие отсутствия желчных пигментов кал обесцвечивается. При ахолии развивается стеаторея — повышенное содержание в кале жира и жирных кислот.

32.2.4.2. Расстройства пищеварения при панкреатической ахилии

Уменьшение или полное прекращение секреции панкреатического сока (панкреатическая ахилия) возникает при органических поражениях поджелудочной железы (например, хроническом панкреатите, опухоли), закупорке протока поджелудочной железы камнем или сдавлении его опухолью, а также при расстройствах нейрогуморальных механизмов регуляции панкреатической секреции. Функциональная недостаточность поджелудочной железы может возникать при некоторых эндокринопатиях, инфекционных заболеваниях.

При недостаточной секреции панкреатического сока возникают различные нарушения пищеварительной сис-

темы. Диспепсические расстройства являются следствием нарушения переваривания белков, жиров, углеводов и характеризуются снижением аппетита, повышенным слюноотделением, тошнотой, рвотой. Наиболее типичным проявлением этих расстройств считается развитие поносов. Вследствие нарушения процессов переваривания и всасывания может наступить истощение организма.

32.2.5. Нарушения мембранного пищеварения

Недостаточность желчевыделения или уменьшение секреции панкреатического сока приводят в основном к нарушениям полостного пищеварения в тонкой кишке. Расстройства полостного пищеварения в свою очередь могут явиться причиной нарушения мембранного (пристеночного) пищеварения. Последнее осуществляется при контакте пищевых субстратов с ферментами, локализованными на внешней поверхности мембран микроворсинок энтероцитов. Отличительными особенностями мембранного пищеварения являются, во-первых, высокая сопряженность ферментативного расщепления пищевых веществ и их всасывания, обусловленная тем, что завершающий этап переваривания происходит на поверхности мембран, через которые затем осуществляется транспорт конечных продуктов гидролиза. Во-вторых, высокая скорость переваривания пищевых субстратов, которая определяется структурной организацией ферментных систем на мембранах (образованием ферментмембранных комплексов), что увеличивает активность ферментов и вероятность их контакта с субстратами гидролиза. Третьей важной особенностью мембранного пищеварения является то, что оно осуществляется в зоне, недоступной бактериям кишечной аутофлоры, т.е. в стерильных условиях. В процессах мембранного пищеварения принимают участие кишечные ферменты, синтезируемые энтероцитами, а также ферменты панкреатического происхождения, адсорбированные на мембранах микроворсинок.

Основу нарушений мембранного пищеварения составляют три класса явлений. Во-первых, структурные изменения зоны щеточной каймы (уменьшение количества микроворсинок на единицу поверхности, нарушения их

структуры или равномерности расположения), ее примембранного слоя — гликокаликса или нарушения структуры самих ворсинок. Эти изменения возникают при воспалении слизистой оболочки кишечника, его инфекционно-токсических поражениях, опухолях, нарушении питания (например, при дефиците незаменимых аминокислот), воздействии ионизирующей радиации, некоторых лекарственных интоксикациях. Расстройства мембранного пищеварения могут возникать, во-вторых, вследствие приобретенной или наследственной недостаточности энтеральных ферментов: снижения их синтеза, транслокации с места образования на поверхность клеточных мембран или изменения сорбционных свойств последних. Снижение ферментативной активности зоны щеточной каймы возникает при некоторых эндокринопатиях (например, гипофункции надпочечников), лучевой болезни, интоксикациях, уменьшении желчевыделения, голодании. И наконец, в основе нарушений мембранного пищеварения могут лежать двигательные расстройства тонкой кишки и(или) микроворсинок. Например, при ускорении передвижения содержимого кишечника пищевые субстраты не успевают проникать в зону щеточной каймы, что снижает эффективность процессов мембранного пищеварения и деятельности пищеварительной системы в целом. Двигательная активность микроворсинок, т.е. способность их изменять свою длину, в значительной степени определяет процесс проникновения питательных веществ в зону щеточной каймы. Поэтому расстройства моторики микроворсинок, возникающие при изменениях тонуса блуждающего нерва, недостаточном синтезе интестинального гормона — вилликинина, некоторых эндокринопатиях, могут существенно нарушать мембранное пищеварение.

При расстройствах мембранного пищеварения пищевые субстраты не усваиваются организмом, а включаются в бактериальный метаболизм, частично превращаясь в токсичные продукты. При длительно текущих нарушениях таким образом может происходить истощение организма, а также развитие кишечной аутоинтоксикации в результате всасывания из кишечника образующихся в больших количествах продуктов гниения (индола, скатола, биогенных аминов — путресцина, кадаверина и др.).

32.2.5.1. Расстройства пищеварения при нарушениях двигательной активности кишечника

Воспалительные процессы в кишечнике, раздражение его рецепторного аппарата недостаточно переваренной пищей, бактериальными или пищевыми токсинами, некоторыми лекарственными препаратами, неврогенные расстройства могут усиливать перистальтику кишечника. При этом ускоряется передвижение пищевых масс, нарушаются процессы переваривания и всасывания, развивается понос. В случае, если понос способствует освобождению кишечника от токсичных веществ и ли избытка непереваренной пищи, он имеет защитное значение. С другой стороны, тяжелый, длительный понос вызывает обезвоживание организма, нарушения электролитного обмена и кислотно-основного состояния, нередко истощение организма.

Гипокинезия кишечника может быть алиментарного происхождения (прием чрезмерно обработанной пищи, состоящей преимущественно из белков и лишенной грубой клетчатки), а также следствием повышенного переваривания пищевых масс в желудке, воспалительных и других заболеваний кишечника, понижения тонуса парасимпатической нервной системы, приема некоторых лекарственных препаратов, нарушения водно-электролитного обмена. Снижение двигательной активности кишечника ведет к застою его содержимого, развитию запора.

Нарушения пищеварения при длительных запорах происходят вследствие развития гнилостных и бродильных процессов в кишечнике, накопления газов (аммиака, сероводорода, углекислого газа и др.) и последующей интоксикации организма. Скопление газов в кишечнике вызывает вздутие живота, при этом нарушается кровоснабжение кишок, происходит перераздражение их нервных окончаний. Запоры нередко сопровождаются болями в животе, возникающими в результате локальных спастических сокращений кишечника. При резко выраженной гипокинезии может развиться кишечная непроходимость, которая без соответствующего лечения нередко заканчивается смертью.

33. ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ АПУД-СИСТЕМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Профессор В.А.Войнов

С деятельностью *APUD*-системы, локализованной в тканях желудка, кишечника и поджелудочной железы и объединяющей апудоциты — клетки, синтезирующие биогенные амины и различные пептидные гормоны, связана эндокринная функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Название «АПУД», как уже указывалось, представляет собой аббревиатуру английских слов (amine — амины; precursor — предшественник; uptake — накопление; decarboxilation — декарбоксилирование), указывающих на одно из основных свойств апудоцитов: способность образовывать биогенные амины путем декарбоксилирования их накопленных предшественников. Апудоциты обладают высокой чувствительностью к изменениям деятельности пищеварительной системы, что позволяет им оказывать регулирующее и интегрирующее влияние практически на все ее функции — секреторную, моторную, всасывательную и др. Кроме того, интестинальные пептидные гормоны вызывают выраженные трофические эффекты, которые проявляются только в отношении органов ЖКТ. Установлено также, что образующиеся в апудоцитах биологически активные вещества вызывают общие физиологические эффекты, реализуемые путем прямого или опосредованного через ЦНС воздействия на различные функциональные системы организма. Имеются, в частности, убедительные доказательства продукции апудоцитами ЖКТ пептидных гормонов, регулирующих обмен веществ посредством воздействия на гипоталамо-гипофизарную систему и эндокринные железы.

Наиболее многочисленной и хорошо изученной группой апудоцитов в ЖКТ являются Ec-клетки (син: энтерохромаффинные клетки, клетки Кульчицкого). Функцией Ec-клеток являются синтез и накопление биогенных аминов — серотонина и мелатонина, а также пептидных гормонов — мотилина, субстанции P и, по-видимому, катехоламинов. Кроме того, в ЖКТ обнаружены A-, D-, Eg-, G-, K-, M-, P- и другие типы клеток (не

менее 20), синтезирующих полипептидные гормоны. Среди них наиболее изучены инсулин, глюкагон, гастрин, вазоактивный интестинальный полипептид, соматостатин, субстанция Р, холецистокинин — панкреозимин, мотилин.

33.1. ВИДЫ АПУДОПАТИЙ

Нарушения структуры и функций апудоцитов, выражающиеся клиническими синдромами, называют апудопатиями.

По происхождению различают первичные (наследственно обусловленные) и вторичные (приобретенные) апудопатии.

К *первичным апудопатиям* относится, например, МЭА (син.: МЭН-1) — множественные эндокринные аденоматозы (неоплазии) или синдром Вермера—Андердейла. Это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными доброкачественными или злокачественными опухолями, исходящими из апудоцитов поджелудочной железы, продуцирующих глюкагон или вазоинтестинальный полипептид, в сочетании с доброкачественными опухолями аденогипофиза и паращитовидных желез. Клинически МЭА характеризуется развитием пептических язв, диареи, гипогликемии, признаками гиперпаратиреоза.

Вторичные (или приобретенные) апудопатии могут возникать при заболеваниях сердечно-сосудистой или нервной системы, инфекционных болезнях, интоксикациях, опухолях, локализованных вне АПУД-системы, врожденных обменных нарушениях и т.д.

По признаку распространенности различают *множественные апудопатии*, характеризующиеся вовлечением в патологический процесс различных типов апудоцитов, и *солитарные* (от лат.— solitarius — склонность к одиночеству) *апудопатии*, при которых нарушается функция какого-либо одного типа апудоцитов. В настоящее время описаны три формы множественных апудопатий, одна из которых — МЭН-1 связана с расстройством функции апудоцитов поджелудочной железы. Среди солитарных апудопатий наибольшее внимание привлекают апудомы — опухоли, исходящие из клеток АПУД-системы и обладающие гормональ-

ной активностью. Хотя такие опухоли могут иногда продуцировать и несколько гормонов, происходящих из клеток различных типов, однако клинические проявления солитарных апудопатий определяются обычно действием одного гормона.

И наконец, апудопатии различают по функциональному признаку. При этом выделяют *гипер-, гипо-* и *дисфункциональные* формы расстройств. Основу первых двух форм, как правило, составляет соответственно гипер- или гипоплазия апудоцитов; дисфункциональные расстройства характерны для множественных апудопатий.

33.2. ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Гастрин. Этот пептид, состоящий из 17 аминокислот, образуется G-клетками преимущественно в пилорическом отделе желудка под воздействием химических (в основном продуктов гидролиза пищевого белка) и механических раздражителей. Сравнительно недавно установлено, что другой представитель АПУД-системы — бомбезин (у человека — бомбезиноподобный пептид), вырабатываемый Р-клетками, является мощным стимулятором высвобождения гастрина. На этом основании бомбезин иногда называют рилизинг-гормоном гастрина. Соляная (хлористоводородная) кислота, сильным стимулятором секреции которой является гастрин, по типу отрицательной обратной связи тормозит его образование. Гастрин вызывает выделение желудочного сока с высокой кислотностью, но со сравнительно низким содержанием протеолитических ферментов — пепсина и гастриксина. Кроме того, гастрин воздействует на другие процессы в ЖКТ: стимулирует выработку ферментов в поджелудочной железе и усиливает отделение панкреатического сока, увеличивает желчевыделение, угнетает всасывание кишечного содержимого (в частности, тормозит в тонкой кишке абсорбцию глюкозы, натрия и воды, но усиливает выделение калия); стимулирует моторную деятельность желудка и пропульсивную активность кишечника.

В 1955 г. З.Золлингер и Е.Эллисон описал двух больных с рецидивирующими пептическими язвами, вы-

раженной гиперсекрецией соляной кислоты и островковой клеточной опухолью — гастриномой, продуцирующей в повышенном количестве гастрин. Эта триада признаков получила название синдром Золлингера—Эллисона. Установлено, что гастринома чаще локализуется в поджелудочной железе, а также в подслизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Большинство гастринном — это злокачественные опухоли. До 75 % панкреатических и до 50 % дуоденальных гастрином дают метастазы.

Клиническая картина синдрома Золлингера—Эллисона характеризуется быстро развивающимся язвенным поражением (преимущественно в луковице двенадцатиперстной кишки), выраженными болями в подложечной области, сравнительно частыми язвенными кровотечениями, тошнотой, рвотой, диареей.

Глюкагон. Этот пептидный гормон, состоящий из 29 аминокислот, образуется альфа-клетками островков поджелудочной железы. Кроме того, глюкагон с несколько большей молекулярной массой секретируется отдельными клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Глюкагон панкреатического происхождения обладает выраженным гипергликемизирующим действием, которое связано с его способностью резко усиливать гликогенолиз в печени за счет активации фосфорилазы. Энтеральный глюкагон оказывает стимулирующее влияние на выделение инсулина. Таким образом, глюкагон принимает участие в стабилизации уровня глюкозы в крови. При снижении содержания глюкозы в крови происходит выделение глюкагона, что приводит к восстановлению исходного уровня гликемии. Кроме того, глюкагон является липолитическим гормоном, мобилизующим жирные кислоты из жировой ткани. Липолитическое действие глюкагона реализуется через аденилатциклазную систему, активирующую ферменты липолиза.

В литературе описано примерно 100 случаев глюкагоном — злокачественных гормонально-активных опухолей, локализующихся преимущественно в хвосте поджелудочной железы. Глюкагонома приводит к развитию диабетическо-дерматитного синдрома. Этот синдром характеризуется, прежде всего, признаками умеренно выраженного сахарного диабета вследствие развития гиперглюкагонемии и гипоинсулинемии. Наиболее типич-

ными признаками глюкагономы являются изменения кожи в виде появления так называемой мигрирующей некролитической эритемы. Кроме того, наблюдается развитие глоссита, стоматита, похудания, анемии. Известен синдром недостаточности выработки глюкагона у детей, выражающийся развитием спонтанной гипогликемии. Не исключается наследственное происхождение этого синдрома, клинически проявляющегося судорогами, периодами апноэ, повышенной раздражительностью, иногда развитием коматозного состояния.

Инсулин. Этот полипептид, состоящий из 51 аминокислоты, вырабатывается β-клетками островков Лангерганса (панкреатических) поджелудочной железы и является универсальным анаболическим гормоном, оказывая влияние на все виды обмена веществ. Недостаточность секреции инсулина приводит к гипергликемии и развитию сахарного диабета. Избыточное образование инсулина наблюдается, например, при наиболее распространенной (частота 1:100 000) гормонально-активной опухоли панкреатических островков — инсуломе. Клинически инсулома характеризуется развитием так называемой триады Уиппла, включающей: нервно-психические расстройства с потерей сознания натощак или после физической нагрузки; гипогликемию (снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа; быстрое купирование приступа при внутривенном введении глюкозы или приеме сахара.

Нервно-психические нарушения при гипогликемии выражаются в снижении чувствительности, расстройстве зрения, гиподинамии, дискоординации движений, мышечной слабости, головокружении; в тяжелых случаях развиваются судороги, кома, возможен смертельный исход. Гипогликемия проявляется также резкой потливостью, чувством голода, дрожанием, тахикардией.

Соматостатин, или соматотропин-рилизинг. Это ингибирующий гормон, состоящий из 14 аминокислот, вырабатывается не только в ЦНС (преимущественно в гипоталамусе), но и в D-клетках желудка, кишечника и поджелудочной железы, а также в малых количествах почти во всех тканях организма. Кроме основной его физиологической роли (заключающейся в ингибировании высвобождения соматотропного гормона), соматостатин в меньшей степени тормозит выделение инсули-

на, глюкагона, пролактина, кортикотропина, тироксина, кортикостерона, тестосторона, а также гастрина, секретина, холецистокинина, пепсина, соляной кислоты. Универсальное ингибирующее влияние соматостатина на секреторные процессы в разных типах клеток объясняется его воздействием на содержание в них циклических нуклеотидов. Наряду с перечисленными эффектами соматостатин угнетает моторную активность желудка, кишечника и желчного пузыря, а также способен оказывать вазоконстрикторное влияние на мезентериальные сосуды. Если добавить к этому седативное действие соматостатина, его способность связываться с опиатными рецепторами мозга, пролонгировать действие барбитуратов, оказывать влияние на непроизвольные движения, то можно прийти к заключению о чрезвычайно важной роли этого пептида в жизнедеятельности организма.

Описана эндокринная опухоль поджелудочной железы, секретирующая преимущественно соматостатин, — соматостатинома (к настоящему времени описано примерно 45 случаев соматостатином).

Клинические проявления гиперсоматостатинемии весьма полиморфны. Наблюдаются различные сочетания сахарного диабета, желчекаменной болезни, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, желудочной гипо- или ахлоргидрии, железодефицитной анемии, исхудания. У больных обычно наблюдаются явления диспепсии (отрыжка, боли в брюшной полости, дискомфорт после еды), а также стеаторея и диарея, связанные с мальабсорбцией, нарушением желчевыделения и недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Апудопатии, обусловленные недостаточной выработкой соматостатина в ЖКТ, не описаны.

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Этот пептид, состоящий из 28 аминокислот, вначале был выделен из тонкой кишки, а затем обнаружен и в нервных образованиях (больших нейросекреторных гранулах типа Р) всего пищеварительного тракта — от пищевода до прямой кишки, а также в ЦНС, легких и других органах. ВИП тормозит желудочную секрецию, стимулирует выделение поджелудочной железой воды и бикарбоната, активирует секрецию кишечного сока. Вместе с тем, пептид ингибирует всасывание воды и солей в тонкой и толстой кишках, что приводит к ускорению

продвижения пищевого химуса по кишечнику, вызывает релаксацию нижнего пищеводного сфинктера и толстой кишки. Кроме того, ВИП способен вызывать вазодилатацию, расширение бронхиол, стимулировать высвобождение гормонов из поджелудочной железы (инсулина, глюкагона, соматостатина) и передней доли гипофиза; активировать глюкогенез и гликогенолиз и т.д.

Увеличенное образование ВИП наблюдается при випоме — эндокринной опухоли островкового аппарата поджелудочной железы. Эта опухоль приводит к развитию синдрома Вернера—Моррисона, проявляющегося диареей, стеатореей, обезвоживанием организма, похуданием, гипо- и ахлоргидрией, абдоминальными коликами. У больных развиваются гипокалиемия, гиперкальциемия, ацидоз, гипергликемия. Иногда наблюдается тетания, связанная с гипомагнезиемией, артериальная гипотензия, увеличение желчного пузыря вследствие его релаксации, кожная сыпь.

Особо следует подчеркнуть, что избыточное образование ВИП является основной причиной профузного поноса при синдроме Вернера—Моррисона (син: эндокринная холера). Этот синдром развивается не только при випоме, но также при гиперплазии апудоцитов островков Лангерганса, ганглионейробластоме симпатического ствола и др. Увеличение ВИП-синтезирующих апудоцитов в ЖКТ наблюдается также при болезни Крона, что позволяет предполагать участие пептида в патогенезе диареи, возникающей при этом неспецифическом инфекционно-воспалительном заболевании пищеварительной системы.

Субстанция Р. Этот пептид, состоящий из 11 аминокислот, широко распространен в ЦНС, особенно много его в спинном мозге, гипоталамусе, черной субстанции. В ЖКТ субстанции Р обнаружена в мейсснеровском и ауэрбаховском сплетениях, в циркулярной и продольной мышцах кишечника, энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки. В ЦНС этот пептид рассматривается как типичный нейромедиатор; он способен ускорять метаболизм биогенных аминов мозга, модулировать болевую реакцию. На уровне ЖКТ установлено, что субстанция Р усиливает секрецию, но угнетает всасывание электролитов и воды в тонкой кишке, вызывает сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов, вызывает сиалогенный эффект.

Субстанцию Р в повышенном количестве находят в карциноидных опухолях всех отделов пищеварительного тракта и в крови больных с карциноидным синдромом, что указывает на возможность участия пептида в генезе диареи канцероидного происхождения.

Панкреатический полипептид (РР). Этот пептид, состоящий из 36 аминокислот, вырабатывается, в основном, D-клетками поджелудочной железы, найден также в центральной и периферической нервной системе.

Установлено, что РР снижает сократимость желчного пузыря, увеличивает тонус желчного протока и, тем самым, уменьшает желчевыделение. Кроме того, РР тормозит экзокринную секрецию поджелудочной железы и стимулированную пентагастрином секрецию соляной кислоты в желудке, а также тормозит выделение инсулина, вызванное введением глюкозы. Увеличение количества РР в сыворотке крови считается маркером нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, особенно випом, глюкагоном. Зарегистрировано небольшое количество опухолей, выделяющих только РР. Специфическая клиническая картина РР-омы не описана. У больных отмечены боли в верхней части живота, похудание, желтуха, диарея.

Холецистокинин-панкреозимин (ХП). ХП состоит из 33 аминокислот, вырабатывается специализированными клетками двенадцатиперстной, а также тощей и подвздошной кишок. ХП сокращает стенки желчного пузыря и стимулирует внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Это пептид применяется в настоящее время для диагностики заболеваний ЖКТ. Высокие концентрации ХП найдены в периферической и центральной нервной системе. Установлено, что мозговой холецистокинин модулирует чувства насыщения, аппетита.

Мотилин. Этот пептид, состоящий из 22 аминокислот, вырабатывается энтерохромаффинными клетками, в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тонкой кишки. Высвобождение мотилина происходит под влиянием щелочей и находится под контролем холинергической системы. Основной функцией мотилина является регуляция моторной активности желудка и кишечника. Доказано, что прокинетическое действие мотилина определяется его стимулирующим влиянием на холинергические нервные окончания ЖКТ. Моти-

лин усиливает тонические сокращения мышц тонкой кишки, превосходя в этом отношении ацетилхолин примерно в 50 раз, и, потенцируя его действие на ЖКТ, ускоряет эвакуацию пищи из желудка, стимулирует электрическую и моторную активность толстой кишки. Отмечено значительное повышение уровня мотилина в плазме при поносах, возникающих при различных острых инфекциях, болезни Крона, язвенном колите, тропическом спру, некоторых апудомах.

33.3. БИОГЕННЫЕ АМИНЫ ЖКТ И ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Гистамин. Этот биогенный амин содержится в большом количестве в органах ЖКТ, особенно в желудке. Источником гистамина являются тучные и EcL-клетки. Гистамин стимулирует секрецию соляной кислоты, пепсиногена и слизи желудочного сока. При этом считается, что он выполняет роль гуморального посредника холинергических нервных влияний и, по-видимому, гастрина. В кишечнике гистамин угнетает всасывание и стимулирует секрецию воды. Кроме того, гистамин оказывает непосредственное стимулирующее влияние на гладкие мышцы кишечника, главным образом путем возбуждения рецепторов H_1-типа. Гистамин играет ведущую роль в механизмах гастроинтестинальных расстройств при аллергических реакциях немедленного типа («гастроинтестинальной аллергии»), обусловленных выбросом или избыточным образованием IgE, взаимодействующих с тучными клетками. Содержание гистамина в кишечнике увеличивается не только при атопии, но и при некоторых других заболеваниях, сопровождающихся диареей: язвенном колите, целиакии и др. Массивный выброс гистамина из тканевых депо ЖКТ наблюдается при развитии лучевой болезни.

Серотонин. Этот биогенный амин у человека в значительных количествах содержится в тромбоцитах, тучных клетках кожи, в ткани легких, селезенки, почек, печени, в разных отделах ЦНС. Однако до 95 % всего серотонина в организме синтезируется в энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Среди многочисленных и разнообразных эффектов, вызываемых серотонином, отметим лишь его влияние на пищеварительную систему. Серотонин ингибирует выработку соляной кислоты и стимули-

рует секрецию слизи в желудке, угнетает сокращение пилорического отдела желудка и дистальной части толстой кишки, стимулирует сократительную (пропульсивную) активность тонкой кишки, угнетает всасывание и увеличивает секрецию воды и электролитов в кишечнике. Чувствительные к серотонину структуры локализованы как непосредственно на гладких мышцах кишечной стенки (серотониновые рецепторы D-типа), так и на постганглионарных волокнах холинергических нейронов (рецепторы М-типа).

В условиях патологии гиперсекреция серотонина отмечена при карциноидных гастроэнтеропанкреатических опухолях, характеризующихся развитием карциноидного синдрома. Проявления данного синдрома весьма разнообразны; наиболее часто наблюдаются в азомоторные реакции в виде приступообразных приливов: покраснение лица, шеи, груди, верхних конечностей, сопровождающееся артериальной гипотензией, усиленным потоотделением, сердцебиением, головными болями, тошнотой, рвотой, диареей, приступами бронхоспазмов. Кроме серотонина, карциноидные опухоли могут секретировать гистамин, а также различные полипептиды, характерные для АПУД-системы. Гиперсекреция серотонина наблюдается и при других формах патологии: язвенном колите, целиакии, хроническом энтерите, холере, лучевой болезни.

Успехи в изучении АПУД-системы организма в целом и той ее части, которая локализована в ЖКТ, привела к значительному усложнению представлений о механизмах развития различных форм патологии пищеварительной системы. Однако многие вопросы учения об АПУД-системе остаются не вполне ясными, а иногда и противоречивыми. Тем не менее развитие этого учения является весьма перспективным для разработки современной диагностики и методов патогенетического лечения заболеваний органов пищеварительной системы.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

34. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ. ЖЕЛТУХИ

34.1. ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Академик Российской АЕН А.Х.Коган

Печеночная недостаточность (ПН) характеризуется снижением одной, нескольких или всех функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. ПН делится на виды по следующим признакам: 1) по числу нарушенных функций — на парциальную и тотальную, 2) по течению — на острую и хроническую, 3) по исходу — на летальную и нелетальную.

34.1.1. Причины печеночной недостаточности

Можно выделить две группы причин печеночной недостаточности.

К первой группе относятся **патологические процессы**, локализующиеся в печении в желчевыводящих путях: а) гепатиты: вирусные, бактериальные, токсогенные; б) дистрофии (гепатозы); в) циррозы; г) опухоли печени; д) паразитарные поражения ее; в) генетические дефекты гепатоцитов; ж) камни, опухоли, воспаления желчевыводящих путей с выраженным холестазом.

Ко второй группе причин относятся **патологические процессы вне печени**: а) шок, в том числе послеоперационный; б) сердечная недостаточность; в) общая гипоксия; г) поченочная недостаточность; д) белко-

вое голодание; е) гипоавитаминоз Е; ж) дефицит селена; з) эндокринопатии, в частности острая недостаточность надпочечников; и) метастазы опухолей в печень.

34.1.2. Патогенез печеночной недостаточности

Общий патогенез ПН может быть представлен в виде следующей цепи изменений: действие повреждающего фактора → 1) изменение молекулярной архитектоники мембран гепатоцитов → 2) усиление свободнорадикального перекисного окисления липидов → 3) частичная или полная деструкция мембран + повышение их проницаемости → 4) выход из лизосом их гидролаз, что потенцирует повреждение мембран клеток → 5) освобождение поврежденными макрофагами некрозогенного фактора и интерлейкина-1, способствующих развитию воспалительной и иммунной реакции в печени, → 6) образование аутоантител и аутосенсибилизированных Т-киллеров, вызывающих дополнительное аутоаллергическое повреждение гепатоцитов. Каждое из перечисленных патогенетических звеньев может стать на определенной стадии развития печеночной недостаточности доминирующим, что должно быть учтено при выборе лечения.

34.1.3. Проявления печеночной недостаточности и механизмы их развития

Нарушение участия печени в углеводном обмене. Оно заключается в снижении способности гепатоцитов, с одной стороны, превращать глюкозу в гликоген, а с другой — расщеплять гликоген до глюкозы. Это обусловливает характерный признак печеночной недостаточности (ПН) — неустойчивый уровень глюкозы крови. После приема пищи развивается гипергликемия, а натощак — гипогликемия.

Нарушение участия печени в липидном обмене. Оно характеризуется снижением способности гепатоцитов: а) превращать более атерогенную форму холестерина (свободный холестерин) в менее атерогенный холестерин-эстер и б) образовывать фосфолипиды, обладающие антиатерогенным действием. Оба эти изменения ведут к увеличению в крови уровня свободного холестерина и к снижению антиатерогенных фосфолипидов,

что способствует отложению холестерина в стенках сосудов и развитию атеросклероза.

Нарушение участия печени в белковом обмене. Включает три вида изменений: а) снижение синтеза гепатоцитами альбуминов, что ведет к гипоальбуминемии и гипоонкии крови, а на стадии развития портальной гипертензии способствует развитию асцита; б) уменьшение биосинтеза ферментов и белков — прокоагулянтов (протромбина, проакцелерина, проконвертина), что обусловливает развитие коагулопатий, характеризующихся склонностью к кровоточивости. Этому способствует также уменьшение всасывания в кишечнике жирорастворимого витамина К, поскольку ПН сочетается с нарушением желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени; в) снижение активности процесса дезаминирования аминокислот и синтеза мочевины из аминогрупп и аммиака, что ведет к снижению в крови содержания мочевины.

Нарушение биосинтеза гепатоцитами ферментов. Заключается в уменьшении секреции гепатоцитами в кровь образуемых ими ферментов (холинэстеразы, АНДФ, НАД и др.). Кроме того, повреждение гепатоцитов сопровождается увеличением выхода из них в кровь внутриклеточных ферментов: аланин-трансаминазы и глютамат-трансаминазы.

Расстройство обмена витаминов. Состоит в: а) снижении всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, Е, К; б) уменьшении способности гепатоцитов превращать провитамины в активные витамины (например, каротин в витамин А); в) торможении процесса образования из витаминов коферментов (например, из пантотеновой кислоты — ацетил коэнзим А, из витамина B_1 — кокарбоксилазы пирувата). Все перечисленные изменения ведут к развитию эндогенных (печеночных) гиповитаминозов.

Нарушение антитоксической («барьерной») функции печени. Оно характеризуется снижением обезвреживания печенью: а) кишечных ядов — фенольных ароматических соединений (фенола, индола, скатола), биогенных аминов (кадаверина, путресцина, тирамина), аммиана; б) ядовитых метаболитов: низкомолекулярных жирных кислот (валериановой, капроновой), метилированных и аминных производных серосодержащих аминокис-

лот (тауриновой, цистина, метионина), токсического производного пирувата — ацетоина; в) экзогенных ядов (грибкового, микробного, паразитарного происхождения, ядохимикатов и др.). Снижается также инактивация клетками Купфера (звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами) коллоидальных частиц и микроорганизмов.

Нарушение образования и секреции печенью желчи. Это ведет к развитию желтух (см. соответствующий раздел).

Финалом нарастающей печеночной недостаточности является печеночная кома.

34.2. ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

Доцент В.В.Падалко

Печеночная кома (от греч. koma — глубокий сон) развивается как финальный этап нарастающей по тяжести тотальной печеночной недостаточности. Причиной ее является интоксикация организма, повреждение органов и тканей (прежде всего центральной нервной системы) продуктами метаболизма, трансформация, обезвреживание и выделение которых с участием печени грубо нарушено. Печеночная кома характеризуется полной утратой сознания, подавлением всех рефлексов (в том числе сухожильных, роговичных и зрачковых), признаками поражений ткани головного мозга, в результате чего развиваются расстройства дыхания и кровообращения. Обычно указанным нарушениям предшествует прекоматозное состояние, которое может иметь разную продолжительность. Это состояние характеризуется тошнотой, рвотой, потерей аппетита, головной болью, признаками расстройств функций ЦНС (сонливостью, сменяющейся бессонницей, повышенной возбудимостью, нарушением сознания).

Выделяют два варианта механизма развития печеночной комы: шунтовой и печеночно-клеточный.

34.2.1. Шунтовая печеночная кома

Эта разновидность комы возникает как следствие тяжелого поражения печени склеротического (цирротического) характера. Цирроз печени может быть исходом

острого или хронического гепатита, хронической венозно-застойной гипоксии ее, поражения паренхимы печени (желчнобилиарный цирроз) и сопровождается развитием портальной гипертензии. Стойкая длительная портальная гипертензия ведет к развитию портокавальных анастомозов (через геморроидальные, пищеводные, пупочную вены), по которым часть крови, иногда значительная, «сбрасывается», минуя печень, в общий кровоток. Учитывая, что эта кровь содержит большое число необезвреженных в печени метаболитов, развивается состояние интоксикации организма продуктами обмена веществ, в норме инактивирующихся в печени. У этого варианта печеночной комы есть ряд особенностей. Во-первых, она может возникнуть при сравнительно небольшом расстройстве желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. В связи с этим при ней довольно часто желтуха отсутствует совсем или слабо выражена. Во-вторых, ее возникновение во многом связано с состоянием кишечного пищеварения, а также — характером потребляемой пищи. Так, пища, богатая белком, повышает вероятность развития комы из-за всасывания токсичных продуктов распада белков, попадающих в общий кровоток. Среди них — аммиак, карбаминовокислый аммоний, путресцин, кадаверин, метионин и др. В эксперименте кормление мясом собак с фистулой Экка—Павлова (искусственным анастомозом между нижней полой и портальной венами) приводит к развитию состояния, весьма сходного с коматозным. При исключении белков из пищи животные чувствовали себя вполне удовлетворительно.

34.2.2. Печеночно-клеточная кома

Печеночно-клеточная кома возникает при массивном некрозе паренхимы печени, когда существенно снижаются ее гомеостатическая и барьерная функции.

В основе развития комы лежат несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов.

Один из них — **гипогликемия**. В эксперименте показано, что экстирпация печени у животных приводит к их гибели через 5—8 ч от острой гипогликемии. Искусственное поддержание нормального уровня глюкозы в крови продлевает срок их жизни до 20—40 ч.

Другим существенным механизмом развития комы является тяжелый **ацидоз**. Показано, что коррекция кислотно-основного состояния позволяет продлить жизнь животных до 2—3 сут.

Важным патогенетическим звеном комы является **интоксикация организма**. Она обусловлена появлением и нарастанием в крови уровня веществ, оказывающих общетоксическое и, особенно, церебротоксическое действие.

Существенное значение в механизме развития комы имеет **нарушение аминокислотного и белкового обмена.** Пораженная печень не способна поддерживать должное абсолютное количество и соотношение отдельных аминокислот и фракций белка в крови. Избыток одних и дефицит других аминокислот делает невозможным нормальный обмен белков в тканях организма. Проявлением этого является возрастание содержания аминокислот в крови (при снижении уровня плазменных белков) и появление их в моче. В крови увеличивается уровень свободного аммиака. Это обусловлено нарушением преобразования его в мочевину в орнитиновом цикле гепатоцитов. Кроме того, часть мочевины, экскретируемая слизистой оболочкой кишечника, расщепляется в нем уреазами бактерий с образованием аммиака, который всасывается в кровь. Избыток аммиака повреждает клетки органов и тканей, угнетает ферментные реакции в них и, что особенно важно, дезорганизует работу энзимов цикла трикарбоновых кислот. При этом большая часть α-кетоглютаровой кислоты используется на связывание избытка аммиака с образованием глутаминовой кислоты. Возникающий в связи с этим дефицит α-кетоглютарата резко снижает интенсивность процессов окисления, сопряжения окисления и фосфорилирования, что приводит к дефициту АТФ.

Многие поврежденные гепатоциты подвергаются деструкции. Содержащиеся в них вещества попадают в кровь и оказывают патогенное действие на клетки органов и тканей, в том числе — нервной системы. Свой «вклад» в интоксикацию организма вносят и желчные пигменты: в крови нарастает содержание не захватываемого печенью свободного билирубина, токсически действующего на клеточные мембраны.

Нарастает поступление в кровь высокотоксичных продуктов распада ароматических аминокислот (индола,

скатола, фенола), а также — гнилостного разложения белков (путресцина, кадаверина).

В связи с общей интоксикацией организма нарушается системная гемодинамика: снижается сердечный выброс, развивается артериальная гипотензия, падает объем циркулирующей крови. Нарушения в системе свертывания крови (дефицит протромбина, фибриногена и других факторов, изменение ее реологических свойств) создают условия развития кровотечений, кровоизлияний, сладжирования крови в микрососудах органов и тканей. Возникает прогрессирующая общая гипоксия смешанного характера.

34.3. ЖЕЛТУХИ

Доцент В.В.Падалко

Общим признаком, объединяющим желтухи, является окрашивание слизистых оболочек и кожных покровов, что свидетельствует о нарушении обмена желчных пигментов. Последнее не всегда является свидетельством и следствием нарушения функций печени. В связи с многовариантностью патогенеза желтух иктеричная (от греч. ikteros — желтуха) окраска покровов может приобретать характерный для данной формы патологии оттенок. Например, лимонно-желтый оттенок часто возникает при отложении в коже свободного билирубина, а зеленоватый — связанного.

Основным желчным пигментом, находящимся в норме в крови, является непрямой (свободный) билирубин. Он образуется из биливердина, который в свою очередь является продуктом преобразования протопорфирина, входящего в химическую структуру гема. Следовательно, уровень непрямого билирубина зависит от интенсивности гемолиза эритроцитов. Непрямой билирубин токсичен и водонерастворим. Находясь в плазме крови в комплексном соединении с транспортным белком, непрямой билирубин не фильтруется в клубочках почек и отсутствует в моче, даже если его уровень начинает превышать норму.

Гепатоциты активно захватывают непрямой билирубин и превращают его в прямой (связанный). Суть процесса заключается в соединении непрямого билирубина

с двумя молекулами глюкуроновой кислоты, который идет с участием фермента глюкуронил-трансферазы (ГТФ). Образовавшийся прямой билирубин (билирубин диглюкуронид) селективно экскретируется гепатоцитом в желчный капилляр. Однако небольшая часть этого пигмента может транспортироваться обратно в кровеносные капилляры, в связи с чем в крови в норме обнаруживается небольшое количество прямого билирубина. Диффузия его может возрастать при повышении давления в желчных капиллярах.

Выделяясь в составе желчи, в желчевыводящих путях и в верхнем отделе тонкой кишки, прямой билирубин превращается в уробилиноген, а в толстой кишке — в стеркобилиноген. Уробилиноген, всасываясь в тонкой кишке вместе с жирными кислотами, попадает в кровь системы портальной вены, захватывается печеночными клетками и разрушается в них. Этот этап обмена пигментов, как и все другие, происходящие в печеночных клетках, катализируется ферментами и энергозависим. Часть стеркобилиногена, всасываясь вместе с водой в нижнем отделе толстой кишки в геморроидальные вены, попадает через портокавальные анастомозы в систему нижней полой вены. Будучи водорастворимым и не связанным с белком, он легко фильтруется в почках и выводится с мочой, окрашивая ее в соломенно-желтый цвет.

Нарушение обмена желчных пигментов наблюдается при желтухах различного генеза, но в каждом случае имеет свои специфические черты.

В зависимости от происхождения желтух их делят на три вида: гемолитические («надпеченочные»), механические («подпеченочные») и собственно печеночные.

34.3.1. Гемолитическая желтуха

Причиной возникновения гемолитической желтухи является избыточное разрушение эритроцитов, обусловленное внутри- или внеэритроцитарными факторами (подробнее см. раздел «Гемолитические анемии»). Помимо проявлений, обусловленных гемолизом эритроцитов (анемии, гемоглобинурии), отмечается повышение содержания в крови непрямого билирубина. Это является результатом избыточного его образования из гемоглобина и неспособностью нормальной печеночной клетки

захватить и трансформировать избыточно содержащийся в протекающей крови непрямой билирубин. Последнему способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов, ограничивающая активность ферментов гепатоцитов, в том числе участвующих в диглюкоронизации непрямого билирубина. Избыток непрямого билирубина в крови обусловливает окрашивание кожи и слизистых оболочек. Степень окраски и оттенок ее зависят от интенсивности гемолиза. Одновременно с этим в большей мере окрашиваются кал и моча, поскольку в них увеличивается концентрация стеркобилиногена. В случаях желтухи, обусловленной избытком лизиса эритроцитов, в крови и в моче обнаруживается высокий уровень уробилиногена. В общий кровоток уробилиноген попадает, «проскакивая» печеночный барьер (в связи с высокой концентрацией пигмента в крови портальной вены). Последнее обусловлено в свою очередь избытком образования прямого билирубина в печени, а затем — уробилиногена в тонкой кишке, часть которого всасывается там вместе с жирными кислотами.

34.3.2. Механическая желтуха

Ее вызывают еще подпеченочной, застойной или обтурационной желтухой. Причиной ее развития является стойкое нарушение выведения желчи из желчных капилляров, желчного пузыря или его протока в просвет двенадцатиперстной кишки, обусловленное сужением или полным закрытием их просвета. К этому могут привести камни в желчевыводящих путях, воспалительный процесс в них, наличие паразитов в желчном пузыре, дискинезия желчевыводящих путей, опухоли, в том числе головки поджелудочной железы.

Нарушение оттока желчи сопровождается повышением ее давления в желчных капиллярах, их перерастяжением, повышением проницаемости их стенок и обратной диффузией многих компонентов желчи в кровеносные капилляры. В случаях острой полной обтурации желчевыводящих путей возможен разрыв желчных капилляров. При этом желчь, вступая в контакт с печеночной тканью, вызывает ее повреждение и развитие воспалительного процесса, что получило название билиарного гепатита.

Для обтурационной желтухи характерно развитие двух синдромов: холемии и ахолии.

Холемия — «желчекровие» (от греч. chole — желчь + греч. haima — кровь). Это комплекс нарушений, обусловленных появлением в крови компонентов желчи и главным образом желчных кислот, в частности гликохолевой и таурохолевой. Именно им принадлежит основная роль в развитии характерных для холемии признаков и расстройств жизнедеятельности организма. Уже на ранних этапах появляется желтушное окрашивание кожи, склер, вызванное увеличением в крови уровня прямого билирубина. Прямой билирубин появляется в моче, как правило, в сочетании с желчными кислотами (холалурия), что придает моче специфический цвет. В крови повышается уровень холестерина (гиперхолестеринемия), отложение которого под эпидермисом кожи, в частности век, приводит к появлению ксантом. При холемии наблюдается кожный зуд, вызываемый раздражением нервных окончаний желчными кислотами. Развиваются артериальная гипотензия и брадикардия. Артериальная гипотензия обусловлена снижением адренореактивности сосудов и сердца, а также понижением базального тонуса гладких мышц сосудистой стенки. Под влиянием желчных кислот, проникающих через гематоэнцефалический барьер, повышается тонус бульбарных ядер блуждающего нерва, что потенцирует гипотонию и брадикардию. Желчные кислоты оказывают также прямое тормозящее действие на синусно-предсердный узел сердца.

Холемия характеризуется снижением активности тормозных нейронов коры головного мозга, что сопровождается повышенной раздражительностью и возбудимостью. Позднее угнетаются и другие нервные центры головного и спинного мозга. В связи с этим развиваются депрессия, нарушение суточного ритма сна и бодрствования, легкая утомляемость, снижение сухожильных рефлексов.

Синдром ахолии (от греч. a — отсутствие признака или свойства + chole — желчь) характеризуется нарушением в первую очередь полостного пищеварения, возникающего вследствие отсутствия желчи в кишечнике. При этом отмечаются нарушение расщепления и всасывание жиров и жирорастворимых витаминов; наличие

жира в кале (стеаторея); обесцвечивание кала из-за отсутствия в нем стеркобилиногена; дисбактериоз, сочетающийся с усилением процессов гниения и брожения в кишечнике и, как следствие, метеоризм; падение тонуса и подавление перистальтики кишечника, ведущее к запорам, чередующимся с поносами; гиповитаминоз К; нарушение биосинтеза белков, в том числе прокоагулянтов; повышение проницаемости стенок микрососудов, что в сочетании с гипокоагуляцией обусловливает развитие геморрагического синдрома.

34.3.3. Печеночная желтуха

К печеночной желтухе относят печеночно-клеточную (паренхиматозную) и энзимопатическую разновидности желтух.

Паренхиматозная желтуха возникает вследствие прямого поражения ткани печени агентами инфекционно-паразитарного (вирусами, бактериями и их токсинами, малярийным плазмодием и др.) и неинфекционного происхождения (органическими и неорганическими ядами, например, четыреххлористым углеродом, высокими дозами алкоголя; гепатотропными антителами и сенсибилизированными лимфоцитами; опухолями и др.). Характер и выраженность нарушений функций печени зависит от степени повреждения и массы пострадавших гепатоцитов. В значительной части случаев повреждение, начинаясь с изменения структуры клеточных мембран и (или) подавления активности ферментов, нарастает и может завершиться деструкцией печеночных клеток.

Практически при любом варианте повреждения печени нарушается желчесинтетическая и желчесекреторная функция гепатоцитов в зоне поражения. Однако для разных этапов развития патологического процесса присущи свои нюансы нарушения пигментного обмена.

В первой стадии (преджелтушной) ранними специфическими признаками поражения гепатоцитов являются появление в крови и в моче уробилиногена (причиной этого служит повреждение ферментных механизмов захвата и окисления этого пигмента); высокий уровень в крови печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и

др.), легко проникающих через поврежденную клеточную мембрану.

Во второй стадии (желтушной) нарушается процесс конъюгации непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой в связи со снижением активности глюкуронилтрансферазы. Вследствие этого уменьшается количество образующегося билирубина диглюкуронида (прямого билирубина). Параллельно с этим поврежденные гепатоциты начинают выделять синтезируемую ими желчь не только в желчные капилляры, но и в кровеносные. Это обусловливает появление в крови свободных желчных кислот, увеличение в ней уровня общего билирубина за счет прямого, а также появление его в моче. Кроме того, сдавление желчных капилляров поврежденными отечными гепатоцитами затрудняет эвакуацию из них желчи и создает условия для увеличения ее резорбции в кровеносные капилляры печени. В связи с этим уменьшается поступление желчи в кишечник, наблюдаются проявления холемии.

В третьей стадии, в случае тяжелого поражения печени (стадия прекомы), происходит полная утрата способности гепатоцитов захватывать и преобразовывать непрямой билирубин в прямой. В связи с этим уровень непрямого билирубина в крови начинает нарастать. На этом фоне начинает снижаться содержание в крови прямого билирубина и, как правило, исчезает уробилиноген. Последнее является следствием того, что в кишечник практически не поступает прямой билирубин. Нарушение барьерной и других функций печени, появление в крови токсических форм билирубина и других метаболитов приводят к существенному нарушению гомеостаза организма и угрозе развития печеночной комы.

Энзимопатические желтухи обусловлены нарушениями интрагепатоцитарного метаболизма билирубина. В этих случаях речь идет о парциальной форме печеночной недостаточности, связанной с уменьшением или невозможностью синтеза ряда ферментов, участвующих в пигментном обмене. По происхождению эти желтухи в основном наследственные. Вместе с тем некоторые формы наблюдаются после перенесенных ранее заболеваний печени. В зависимости от механизма развития выделяют три формы желтух.

Синдром Жильбера. Это желтуха, в основе развития которой лежит нарушение активного захвата и транспорта непрямого билирубина из крови в печеночную клетку. Причиной ее является генетический дефект синтеза соответствующих ферментов. При этом повышение уровня общего билирубина в крови обусловлено увеличением содержания в ней свободного (непрямого) билирубина.

Синдром Криглера — Найяра. Этот вариант энзимопатической желтухи развивается вследствие дефицита глюкоронилтрансферазы — ключевого фермента превращения свободного билирубина в связанный.

Синдром Дабина — Джонсона. Данный вариант желтухи возникает вследствие дефекта ферментов, участвующих в экскреции билирубиндиглюкуронида через мембрану печеночной клетки в желчные капилляры. В результате этого прямой билирубин поступает не только в желчные капилляры, но частично и в кровь.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

35. НАРУШЕНИЯ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Профессор П.Ф.Литвицкий
Чл.-корр. Российской АМН И.Е.Тареева

Поражения почек в различных странах мира выявляются в среднем у 1,8 % населения. При этом более 2/3 обследованных не подозревают о наличии у них почечной патологии. В структуре общей заболеваемости различные нефропатии составляют около 6 %.

К числу особенностей почечной патологии относят: высокий уровень заболеваемости в возрасте до 35—45 лет (пациенты этого возраста составляют более 60 % от всех, страдающих болезнями почек); затяжной характер течения почечных заболеваний; сравнительно низкая эффективность терапевтических мероприятий при них; частая утрата пациентами трудоспособности; высокая летальность, в том числе в молодом возрасте; значительное и постоянно возрастающее количество пациентов с поражением почек лекарственного генеза (около 10 % от всех причин).

Высокий уровень летальности пациентов с патологией почек объясняется их уникальной ролью в организме. К числу важнейших почечных функций относятся:

1) поддержание в оптимальном диапазоне жизненно важных параметров (кислотно-основного состояния; осмотического давления крови; уровня артериального давления, глюкозы и др.);

2) регуляция гемопоэза (посредством синтеза эритропоэтинов);

3) синтез и выделение в жидкие среды организма (инкреция) биологически активных веществ (простагландинов A, E, J; ренина; кининов; серотонина; эритропоэтинов);

4) мочеобразование и мочевыделение.

Названные (наряду с другими) функции позволяют отнести почки к числу главных органов, обеспечивающих процессы гомеостаза/гомеокинеза в организме.

35.1. ПРИЧИНЫ НЕФРОПАТИЙ

По происхождению заболевания почек подразделяют на две группы: 1) первичные (наследственные и врожденные); 2) вторичные (приобретенные).

К первичным формам почечной патологии относятся, в частности, их поликистоз, семейная дисплазия почек, почечный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм, аминоацидурия, фосфатурия и др. Причиной их являются наследуемые или формирующиеся во время внутриутробного развития плода аномалии в геноме, обусловливающие нарушение синтеза ферментов (ферментопатии), липопротеидных компонентов мембран (мембранопатии), структуры и топографии почек.

Вторичные (приобретенные) формы почечной патологии встречаются наиболее часто. Они являются результатом действия множества факторов.

По природе причинные факторы вторичных нефропатий можно разделить на: и н ф е к ц и о н н ы е (бактерии, вирусы, риккетсии) и н е и н ф е к ц и о н н ы е. Последние в свою очередь составляют три подгруппы: 1) химические (соединения свинца, сулемы, ртути, мышьяка, некоторые лекарственные препараты: антибиотики, сульфаниламиды, диуретики и др.); 2) физические (проникающая радиация, продукты радиоактивного распада, низкая температура, травма почек); 3) биологические («противопочечные» антитела, лимфоциты-killer, макрофаги; иммунные комплексы; аллергены; избыток или дефицит некоторых гормонов и биологически активных веществ: катехоламинов, эндопероксидов, простагландинов, паратгормона и др.).

В нефрологии широко используется дифференцировка причин почечной патологии в зависимости от их характера и уровня действия.

Причины, вызывающие нарушение функций почек

А. «Преренальные».

1. Нервно-психические расстройства:
   а) длительное состояние стресса;
   б) психические травмы и расстройства;
   в) состояния, сочетающиеся с сильной болью (в частности, рефлекторная «болевая» анурия).
2. Эндокринопатии:
   а) избыток или недостаток АДГ, альдостерона, тиреоидных гормонов, инсулина, катехоламинов.
3. Циркуляторные расстройства:
   а) системные:
      — гипотензивные состояния;
      — гипертензивные состояния;
   б) органные:
      — ишемия почки (почек);
      — венозная гиперемия почки;
      — стаз.

Б. Ренальные.

Прямое повреждение ткани почек: их паренхимы, сосудов (артериальных, венозных, лимфатических), интерстициальной ткани инфекционного или неинфекционного характера.

В. Постренальные.

Нарушение оттока мочи по мочевыводящим путям, сопровождающееся повышением внутрипочечного давления (при наличии камней в мочевыводящих путях, отеке их, опухолях в них, аденоме простаты, перегибах мочеточника и т.д.).

Названные причины повреждения почек вызывают различные расстройства: нарушения регуляции артериального давления, кислотно-основного состояния, осмотического давления крови, гемопоэза с развитием анемии, нарушения диуреза и др. Многие из указанных расстройств анализируются в других разделах настоящего издания. Далее рассматриваются в основном нарушения мочеобразовательной и мочевыделительной (т.е. экскреторной в широком смысле слова) функций почек.

35.2. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Нарушения мочеобразования являются результатом парциальных или чаще комбинированных расстройств процессов фильтрации (плазмы крови в клубочках нефронов), реабсорбции (транспорта ионов, жидкости и веществ из первичной мочи в кровь), экскреции (транспорта ионов, жидкости и веществ из крови в канальцевую мочу) и секреции (транслокации ионов и веществ из клеток эпителия канальцев в мочу) в канальцевом аппарате почек.

Общие механизмы расстройств экскреторной функции почек

А. Изменение клубочковой фильтрации:

1. Снижение объема фильтрации плазмы крови в результате:
   а) понижения эффективного фильтрационного давления при:
      — гипотензивных состояниях (артериальной гипотензии, коллапсе и др.);
      — ишемии почки (почек);
      — гиповолемических состояниях;
      — ретенции мочи и др.;
   б) уменьшения площади клубочкового фильтра при:
      — некрозе почки (почек) или ее части;
      — миеломной болезни;
      — хронических гломерулонефритах и других состояниях;
   в) снижения проницаемости мембран клубочков вследствие их утолщения и (или) уплотнения (при хронических гломерулонефритах, сахарном диабете, амилоидозе и других болезнях).
2. Увеличение объема фильтрации плазмы крови в результате:
   а) повышения эффективного фильтрационного давления при:
      — повышении тонуса мышц стенок выносящих артериол клубочков (под влиянием катехоламинов, простагландинов, ангиотензина, вазопрессина);

— снижении тонуса мышц стенок приносящих артериол (под воздействием кининов, простагландинов А, Е и др.);
— гипоонкии крови (например, при печеночной недостаточности, голодании, длительной протеинурии) и других состояниях;

б) увеличения проницаемости мембран клубочкового фильтра (например, вследствие «разрыхления» базальной мембраны капилляров клубочков под влиянием биологически активных веществ — медиаторов воспаления или аллергии: гистамина, кининов, гидролитических ферментов и др.)

Б. Снижение объема канальцевой реабсорбции, экскреции и секреции:

1. Отсутствие, сниженная активность или подавление активности «транспортных» ферментов эпителия, дефицит или аномалии других переносчиков (фосфолипидов, белков), расстройство механизмов реабсорбции ионов, жидкости и веществ (аминокислот, альбуминов, глюкозы, лактата, бикарбонатов).

Отсутствие или депрессия «транспортных» ферментов, белков, фосфолипидов мембран, эпителия канальцев нередко бывают обусловлены генетическими единичными или множественными энзимопатиями. Примерами первых могут служить цистинурия, индолацетурия, вторых — аминоацидурия, фосфатурия, почечный диабет, бикарбонатурия, почечный ацидоз. «Пассивные» механизмы реабсорбции (диффузия, осмос) могут быть нарушены вследствие повреждения мембран эпителия канальцев и базальных мембран последних (при воспалении, аллергических реакциях, дистрофических процессах и др.).

При преимущественном повреждении проксимальных отделов канальцев нарушается реабсорбция органических соединений (глюкозы, аминокислот, белка, мочевины, лактата), а также неорганических агентов — бикарбонатов, фосфора, хлора, калия и др. Альтерация канальцев в области петли нефрона и их дистальных отделов обусловливает расстройство процесса реабсорбции в них в основном натрия, калия, магния, кальция, воды.

2. Нарушение процессов экскреции и секреции эпителием канальцев ионов (калия, водорода), «кислых» и «щелочных» метаболитов, экзогенных веществ.
При преимущественном повреждении эпителия проксимальных отделов канальцев нарушается энергозависимый процесс экскреции органических соединений с «кислыми» и «щелочными» свойствами, конечных продуктов обмена веществ, чужеродных соединений (в частности, используемых с диагностической или лечебной целью: парааминогиппуровой кислоты, гиппурана, диодраста). В случаях с преимущественным повреждением дистальных отделов канальцев нарушается секреция ионов калия, водорода, а также аммиака.

Повреждение ткани почек лишь на начальных этапах патологических процессов сопровождается включением какого-либо одного из описанных выше механизмов расстройств функции почек. По мере развития процесса подключаются и другие звенья патогенеза. Именно поэтому в нефрологии не выделяют каких-либо «специфических», характерных только для одного заболевания механизмов и клинических проявлений. Многие нефрогенные синдромы и симптомы наблюдаются в различной степени выраженности и сочетаниях при разных заболеваниях и поражениях почек.

35.3. ВИДЫ НЕФРОПАТИЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

35.3.1. Виды нефропатий

В настоящее время нет классификации заболеваний почек, основанной на едином подходе. Различными специалистами разработаны и используются классификации, учитывающие преимущественно морфологические, этиологические, патогенетические, клинические и многие другие критерии дифференцировки различных форм патологии почек. Однако во всех классификациях ставится акцент на одном или нескольких признаках: на преимущественном поражении каких-либо структур (с выделением, например, гломерулопатий

или тубулопатий); на причинах, вызывающих нефропатии, или механизмах их развития (инфекционные, паразитарные, иммунные нефропатии и т.п.); на характере терапевтических воздействий («хирургические», «терапевтические» заболевания почек) и т.д. Учитывая это обстоятельство, приводится один из вариантов классификации нефропатий и даются характеристики отдельных групп типовых форм патологии почек с указанием их наиболее частых причин и характеристикой механизмов развития.

Виды почечной патологии

I. **Первичные** (наследственные и врожденные, генетически обусловленные формы):
   1) аномалии развития почек (числа, формы, макро- и микроструктуры);
   2) тубулопатии (преимущественное поражение канальцев почек: почечный несахарный диабет, почечный «псевдогипоальдостеронизм» и др.);
   3) энзимопатии эпителия канальцев (цистинурия, аминоацидурия, почечный сахарный диабет и др.);
   4) нефропатии (семейная нефропатия с глухотой, без глухоты, семейная почечная дистрофия и др.).

II. **Вторичные** (приобретенные):
   1) инфекционного, паразитарного, грибкового и протозойного происхождения (нефриты, пиелонефриты, эхинококкоз, актиномикоз почек и др.);
   2) иммуноаллергического генеза (нефриты, иммуноаллергические нефропатии);
   3) обусловленные прямым повреждением почек (факторами физического, химического, биологического характера: травмы, радиационные поражения; токсогенные, «лекарственные» нефропатии);
   4) сопутствующие («сателлитные») нефропатии (при амилоидозе; эндокринопатиях, например сахарном диабете; нефроуролитиазе; миграции почки; сердечно-сосудистых заболеваниях, например атеросклерозе, гипертонической болезни; болезнях соединительной ткани, например при красной волчанке и др.;
   5) опухоли почек.

3 5.3.2. Характеристика некоторых типовых форм патологии почек

3 5.3.2.1. Нефриты

Нефриты (от греч. nephros — почка + itis — окончание, свидетельствующее о воспалительном характере процесса) — большая группа заболеваний, характеризующаяся диффузным поражением почечной ткани воспалительного или иммуновоспалительного генеза с вовлечением в патологический процесс всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов почек. Впервые нефрит описан Р.Брайтом (отсюда его другое название, употреблявшееся ранее,— болезнь Брайта).

Одной из наиболее распространенных групп болезней этой категории являются гломерулонефриты.

Острый диффузный гломерулонефрит (ОДГ) — заболевание инфекционно-аллергического генеза.

Причиной ОДГ чаще всего является бета-гемолитический стрептококк группы А, как правило, его 12-й штамм. Для него характерна «тропность» к базальной мембране клубочков («нефритогенность»).

Патогенез. Образующиеся в инфицированном организме антитела против стрептококка действуют как на сам стрептококк, так и на структуры мембран клубочков, имеющих, как полагают, сходные с ним антигены. Это обусловливает денатурацию белков и других компонентов мембран, которые сами становятся антигенными. К такому же результату — образованию аутоантигенов — приводит прямое воздействие токсинов стрептококка, а также комплекса «антиген (стрептококка) + антитело + факторы комплемента». Образующиеся в результате этого аутоантигены в свою очередь обусловливают выработку нефроцитотоксических аутоантител, которые потенцируют повреждение ткани почки. Важным фактором, способствующим периодическому обострению процесса, является воздействие неспецифических разрешающих агентов (охлаждения, инфекции, интоксикации), обусловливающих развитие аллергических реакций. Образующиеся при этом иммунные комплексы фиксируются на базальной мембране клубочков и сосудов микроциркуляторного русла, потенцируя и расширяя масштаб повреждения почечной ткани, делая

его диффузным (отсюда название — диффузный гломерулонефрит).

В пользу инфекционного происхождения ОДГ свидетельствует ряд фактов. К их числу относятся: 1) возникновение болезни после какой-либо стрептококковой инфекции (ангины, тонзиллита, фарингита, скарлатины); 2) обнаружение в организме очагов инфекции (в миндалинах, на аденоидах, слизистой оболочке гортани и глотки); 3) выявление в крови противострептококковых антител, в частности антигиалуронидазы, антистрептолизина-О; 4) экспериментальным доказательством инфекционного генеза ОДГ является его моделирование, предложенное Кавелти. Признаки, характерные для ОДГ, выявляются после введения животным (крысам, кроликам) смеси, включающей убитую культуру гемолитического стрептококка и гомогенизированную почечную ткань.

В пользу иммуноаллергического характера патогенеза ОДГ свидетельствуют: 1) развитие его через 14—18 дней после перенесенной стрептококковой инфекции (время, необходимое для образования антител, их комплексов с антигенами и воздействия их на мембраны клубочков); 2) обнаружение в крови нефроцитотоксических аутоантител; 3) выявление неспецифического разрешающего фактора (охлаждения, интоксикации, инфекции); 4) обнаружение на мембранах клубочков комплексов «антиген + антитело + комплемент» (например, с помощью реакции Кумбса); 5) об иммуноаллергическом компоненте патогенеза ОДГ позволяют говорить также результаты экспериментального воспроизведения его признаков после инъекции животным нефроцитотоксической сыворотки, полученной путем введения эмульсии ткани почки (взятой, например, у утки либо у других представителей класса птиц или других животных) крысам или кроликам (модели, предложенные Масуги, Линдеманом).

Хронический диффузный гломерулонефрит (ХДГ) — одно из наиболее частых заболеваний почек. У 10—20 % пациентов он является исходом ОДГ, а у 80—90 % — результатом медленнотекущего, клинически слабо манифестированного «скрытого» течения.

Причинами могут быть: 1) агенты инфекционно-паразитарного характера: микроорганизмы (стрепто-

кокки), паразиты (возбудители малярии, шистосомоза, эхинококкоза), вирусы (кори, гепатита, краснухи, простого герпеса); 2) факторы неинфекционного генеза: а) эндогенного происхождения (например, антигены опухолей: рака легкого, желудка, почки; антигены, образующиеся в результате массированного повреждения тканей, например, при ожоговой болезни, синдроме длительного раздавливания тканей и т.п.); б) экзогенного генеза (наиболее часто лекарственные препараты, содержащие литий, золото; некоторые антибиотики; ненаркотические анальгетики; вакцины; сыворотка крови; алкоголь при частом его потреблении и в больших дозах; органические растворители и др.).

П а т о г е н е з. Инициальным патогенетическим фактором ХДГ считают образование антител к причинному агенту или к антигенам, формирующимся в результате повреждения почечной ткани. Образующиеся при этом иммунные комплексы «антиген + антитело + комплемент» взаимодействуют с компонентами базальных мембран клубочков и сосудов микроциркуляторного русла. Это в свою очередь индуцирует воспалительный процесс, миграцию в поврежденные ткани лейкоцитов с развитием иммуноаллергических реакций, потенцирующих повреждение почечной ткани.

35.3.2.2. Почечная недостаточность

Почечная недостаточность — состояние (синдром), характеризующееся значительным снижением или прекращением экскреторной, а также нарушением других функций почек.

В зависимости от скорости развития почечной недостаточности выделяют ее острую и хроническую формы.

Острая почечная недостаточность (ОПН) — нередкая и чреватая смертью пациента форма патологии почек.

П р и ч и н ы условно разделяют на три группы:

1. «*Преренальные*». Функции самих почек в случае действия указанных ниже причин на начальных этапах ОПН сохранены. Однако они не могут реализоваться главным образом в связи со значительным уменьшением тока крови в почках. В условиях их гипоперфузии снижается эффективное фильтрационное давление в клубочках, и в крови накапливаются продукты (в том числе ток-

сические), в норме удаляющиеся из организма с мочой. Чаще всего причинами ОПН такого рода являются массивная кровопотеря, коллапс, сердечная недостаточность, тромбоз почечных артерий. Эти (и другие подобные) состояния обусловливают выраженную ишемию почек.

2. «*Ренальные*». Факторы этого рода оказывают прямое повреждающее действие на ткань почек. Примерно у 2/3 пациентов с ОПН она является результатом некроза (некронефроза), развивающегося вследствие острой ишемии или токсического поражения нефронов. У 1/3 пациентов с ОПН она формируется как итог значительного снижения экскреторной функции почек, вызванного острым диффузным гломерулонефритом, действием нефротропных агентов (солей тяжелых металлов, антибиотиков, органических растворителей), повреждением сосудов почек (системные васкулиты).

3. «*Постренальные*». ОПН развивается вследствие блокировки оттока мочи по мочевыводящим путям. Чаще всего это связано с обтурацией их (камнями; опухолью; инородными телами, например катетером; тромбом или сгустком крови; воспалительным отеком) или сдавлением извне (опухолями органов брюшной полости, увеличенной маткой при беременности и др.).

П а т о г е н е з. К числу основных звеньев патогенеза ОПН относят: 1) значительное снижение объема клубочковой фильтрации. Это является следствием, с одной стороны, гипоперфузии клубочков в результате ишемии почек «преренального» генеза («критическим» считают уровень давления крови в афферентных артериолах, равный 40—60 мм рт. ст.), с другой — вазоконстрикции почечных артериол, развивающейся в связи с гипотензией и гипоперфузией почек, с третьей — микротромбоза и(или) агрегации клеток крови в микрососудах почек (в наибольшей мере последнее наблюдается при различных видах шока, сопровождающихся образованием избытка факторов коагуляции крови,— септическом, травматическом, геморрагическом); 2) сужение или обтурацию большого числа канальцев почек в результате накопления в поврежденных клетках гидрофильных ионов кальция, отека и набухания эпителия, что уменьшает просвет канальцев; закрытия их клеточным детритом (в связи с повреждением и гибелью эпителия) или цилиндрами, состоящими из белка (при развитии воспаления

или повышении проницаемости клубочкового фильтра), миоглобина (у пациентов с травмами мышц), гемоглобина (у больных с гемолизом эритроцитов); 3) подавление процессов экскреции и секреции, протекающих в эпителии канальцев под действием нефротоксических факторов (препаратов фосфора, солей тяжелых металлов, фенолов, соединений мышьяка и др.); 4) дополнительное (к действию названных выше механизмов) повреждение клубочков, канальцев, интерстициальной ткани в связи с развитием воспалительной и иммуноаллергической реакций в ответ на прямое повреждение указанных структур. Этот механизм нередко обусловливает «переход» острой почечной недостаточности в хроническую.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — состояние (синдром), развивающееся в связи с нарастающей гибелью и значительным уменьшением количества функционирующих нефронов. Считают, что клиническая манифестация ХПН начинается при снижении числа нефронов до 30 % от нормального. Уменьшение их количества до 15—10 % сопровождается развитием коматозного состояния (уремии).

Причины также условно можно разделить на три группы: 1) *«преренальные»* (хронические артериальные гипертензии, медленно прогрессирующий стеноз почечных артерий); 2) *«ренальные»* (хронические заболевания почек — гломерулонефриты, пиелонефриты, поликистоз, тубулопатии и др.; патология других органов, сопровождающаяся вторичным поражением почек,— сахарный диабет, системная красная волчанка, диспротеинозы и др.); 3) *«постренальные»* (обструкция мочевыводящих путей).

Патогенез сводится по существу к прогрессирующему снижению, вплоть до прекращения, процессов клубочковой фильтрации плазмы крови, канальцевой экскреции, секреции и реабсорбции в связи с нарастающей гибелью нефронов и замещением их соединительной тканью.

35-3.2.3. Уремия. Почечная кома

Уремия (от греч. uron — моча, haima — кровь) представляет собой сложный клинический симптомокомплекс (синдром). Он заключается в аутоинтоксикации

организма продуктами обмена веществ и экзогенными соединениями, в норме выводящимися почками.

Уремия нередко приводит к почечной коме. Как и любая другая, почечная кома характеризуется угнетением функции нервной системы и проявляется потерей сознания, гипо- или арефлексией, значительными расстройствами функций органов и физиологических систем организма.

Непосредственной причиной развития уремии является почечная недостаточность (острая или хроническая).

К числу основных факторов повреждения тканей и органов при уремии и почечной коме относят: 1) интоксикацию организма избытком аммонийных соединений (аммиаком, производными аммония), образующихся в процессе трансформации мочевины в кишечнике; 2) токсическое действие продуктов метаболизма ароматических аминокислот: фенолов, индолов, скатолов; 3) повреждение указанными и другими агентами мембран и ферментов клеток. Это сопровождается нарушением энергетического обеспечения клеток органов и тканей; 4) нарастание ацидоза. Последнее является результатом потенцирования процесса накопления кислых в алентностей (обусловленного торможением ацидо- и аммониогенеза, экскреции «кислых» соединений почками) в связи с нарушением окисления их, расстройством гемодинамики («метаболический» ацидоз) и газообмена в легких («респираторный» ацидоз); 5) развитие дисбаланса ионов и жидкости в клетках тканей (как следствие повреждения их мембран, ферментов, нарушения содержания ионов в крови); 6) нарушение электрофизиологических процессов в клетках органов и тканей, в том числе мозга и сердца, что лежит в основе потери сознания при коме, усугубления расстройства функций сердечно-сосудистой, дыхательной и других физиологических систем (подробнее об общие механизмы развития и проявления коматозных состояний см. в разделе «Экстремальные состояния»).

35.3.2.4. Пиелонефрит

Пиелонефрит (от греч. pyelos — почечная лоханка + nephros — почка + itis — воспалительный характер процесса) — неспецифическое инфекционное воспаление слизистой лоханок, чашечек и паренхимы почек.

Причиной пиелонефрита чаще всего являются бактерии. В большом числе случаев у пациентов в моче обнаруживается кишечная палочка. Вместе с тем нередко выявляются и другие микроорганизмы: клебсиеллы, энтерококки, протеи или сразу несколько возбудителей. Не исключается возможность и вирусной инфекции.

Важным условием возникновения пиелонефрита является нарушение оттока мочи, вызванное сдавлением или обтурацией мочеточников, лоханок почек.

Патогенез. Возбудители достигают слизистой лоханок, чашечек и паренхимы почек гематогенным или лимфогенным («нисходящим») путем либо попадают из мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, мочеточников («восходящий» путь инфекции).

Пиелонефрит характеризуется воспалением слизистой оболочки чашечек и лоханок. Нередко наблюдаются участки некроза слизистой оболочки и абсцессы стромы почек. Как правило, повреждается эпителий канальцев, что вызывает обтурацию их просвета клеточным детритом. Указанные изменения сопровождаются нарушением процессов фильтрации, экскреции, секреции и реабсорбции. Острое течение процесса чревато развитием острой почечной недостаточности, хроническое — хронической почечной недостаточности, нефросклероза, артериальной гипертензии.

35.3.2.5. Нефролитиаз, уролитиаз

Заболевания, характеризующиеся образованием плотных конкрементов («камней») из неорганических и органических компонентов мочи в ткани почек, получили название нефролитиаза (от греч. nephros — почка + lithos — камень, минерал); в лоханках, чашечках и мочеточниках — уролитиаза (от греч. uron — моча, мочевыводящие пути + lithos).

Причины нефро- и уролитиаза условно можно разделить на две группы, включающие большую часть наиболее клинически значимых факторов:

1) экзогенные:
   - богатая солями (особенно кальция), «жесткая» питьевая вода;
   - однообразная, гиповитаминизированная пища (важное значение имеет дефицит витамина А);

2) эндогенные:
   а) инфекционные:
   — инфекция мочевых путей;
   — инфекция других органов и физиологических систем (желудочно-кишечный тракт; половая система и др.);
   б) неинфекционные:
   — нарушение обмена веществ (подагра, миеломная болезнь и др.);
   — эндокринопатии (расстройство функции щитовидной, паращитовидных желез).

Важными условиями развития нефро- и уролитиаза являются: 1) уменьшение содержания в моче солюбилизаторов (агентов, поддерживающих соли мочи в растворенном состоянии: мочевины, креатинина, ксантина, цитратов и др.), ингибиторов кристаллизации солей (неорганического пирофосфата), комплексообразователей (ионов магния, цитратов); 2) увеличения в моче уровня нуклеаторов (агентов, запускающих процесс кристаллизации солей в моче: мукопротеинов, солей пировиноградной кислоты, коллагена, эластина, сульфаниламидов); 3) изменение pH мочи (при pH равном 5 в основном осаждаются соли мочевой кислоты, при pH выше 7 — соли фосфата кальция, фосфорнокислого аммиака); 4) повышение в моче содержания «камнеобразующих» солей (в основном кальция); 5) нарушение оттока мочи.

При исследовании «камней» всегда (или почти всегда) обнаруживают два компонента: органический и минеральный. В связи с этим имеется две точки зрения на механизм «камнеобразования». Они сформулированы в виде кристаллизационной и коллоидной теорий. Согласно *кристаллизационной теории*, начало образования камня дает процесс кристаллизации солей, при котором в состав камня включаются (случайно) и органические компоненты (фибрин, коллаген, клеточный детрит и др.). Авторы *коллоидной теории* считают, что вначале формируется органическая матрица, на которой уже «вторично» кристаллизуются соли.

Образование камней может иметь ряд патогенных последствий. К числу наиболее значимых относятся развитие гидронефроза с атрофией почки (почек) и нефросклерозом, пиелита (воспаления слизистой оболочки лоханки), пиелонефрита, абсцессов почки, почечной колики.

35.4. ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Расстройства функций мочеобразования и мочевыделения проявляются множеством изменений в организме. Наиболее значимыми являются следующие:

А. Изменения показателей диуреза, состава мочи и ритма мочеиспускания:

1. Изменение количества выделяемой мочи (диуреза, от греч. diureo — отделять мочу):

— полиурия (от греч. polys — много, множество + uron — моча) — выделение за сутки более 2000—2500 мл мочи. Развивается в результате увеличения фильтрации плазмы крови и (или) уменьшения реабсорбции жидкости в канальцах почек;

— олигурия (от греч. oligos — малый, немногочисленный) — выделение в течение суток менее 500—300 мл мочи, что обычно является следствием уменьшения фильтрации и (или) увеличения реабсорбции жидкости;

— анурия (от греч. an — приставка, означающая отсутствие признака или качества + uron) — прекращение поступления мочи в мочевой пузырь. Как правило, это результат значительного снижения фильтрации, что может сочетаться с увеличением реабсорбции жидкости в канальцах почек.

2. Изменение состава мочи:

а) относительной плотности,

— гиперстенурия (от греч. hyper — много, сверх + sthenos — сила + uron) — увеличение относительной плотности мочи выше нормы (более 1,029 — 1,030). Как правило, является следствием увеличения реабсорбции жидкости в канальцах почек;

— гипостенурия (от греч. hypo — под, ниже — sthenos + uron) — снижение относительной плотности мочи ниже нормы (менее 1,009). Наблюдается при нарушении концентрационной функции почек;

— изостенурия (от греч. isos — равный + sthenos + uron) — мало меняющаяся в течение суток относительная плотность мочи, что свидетельствует о нарушении «концентрационных» процессов в почках;

б) собственно состава мочи:

— колебания (за пределами нормы) содержания нормальных ее компонентов: глюкозы, ионов, воды, азотистых соединений;

— появление в ней отсутствующих в норме компонентов: эритроцитов (гематурия); лейкоцитов (пиурия); белка (протеинурия); аминокислот (аминоацидурия); осадка солей; цилиндров (слепков канальцев из белка, клеток крови, эпителия канальцев, клеточного детрита).

3. Изменение ритма мочеиспускания:

— поллакиурия (от греч. pollakis — много раз, часто + uron — моча) — частое мочеиспускание, может быть обусловлено полиурией и (или) раздражением мочевыводящих путей (воспаление, прохождение мелких конкрементов — «песка» и др.);

— олакизурия (от греч. ollakis — мало, редко + uron) — редкое мочеиспускание. Как правило, это является следствием олигурии;

— никтурия (от греч. nyctos — ночь, темнота + uron) — преимущественное мочеиспускание ночью. У взрослых это может быть результатом нарушения кровоснабжения почек, развития аденомы простаты, поражения почек (амилоидоз), мочевыводящих путей (уретрит, цистит).

Б. Изменение показателей объема и состава крови:

1. Гиперволемия (почечного генеза). Является следствием снижения фильтрации плазмы крови в клубочках и (или) увеличения реабсорбции жидкости в канальцах почек.

2. Гиповолемия (почечного происхождения). Как правило, это результат увеличения фильтрации в клубочках и (или) уменьшения реабсорбции жидкости в канальцах.

3. Азотемия (повышение уровня небелкового азота в крови). Свидетельствует о нарушении экскреторной функции почек (при гломерулонефрите, пиелонефрите, амилоидозе). В норме уровень остаточного азота колеблется в диапазоне от 7,1 до 12,4 ммоль/л. Более половины его составляет азот мочевины, около 25 % — аминокислот, остальное — азот мочевой кислоты (≈ 4 %), креатина (≈ 5 %), креатинина (≈ 2,5 %), эрготианина (≈ 8 %) и других небелковых соединений.

4. Гипопротеинемия (снижение уровня белка в крови, как правило, в связи с нарушением реабсорбции альбуминов).

5. Диспротеинемия (нарушение нормального соотношения отдельных фракций белка в крови — глобулинов, альбуминов в связи с повышенным выведением последних с мочой).

6. Ацидоз (гиперацидемия). Развитие ацидоза обусловлено снижением эффективности ацидогенеза, аммониогенеза, ионнообменного механизма $Na^+ - K^+$, а также экскреции почками соединения с «кислыми» свойствами.

При различных заболеваниях почек могут развиваться также гипер(гипо)фосфатемия, гипер(гипо)калиемия, гипер(гипо)натриемия, гипер(гипо)кальциемия, гипер(гипо)магниемия и другие уменьшения содержания компонентов крови. Характер изменений определяется конкретным заболеванием почек и нарушением процессов фильтрации, реабсорбции, экскреции и секреции в них.

Существенно, что поражение почек сопровождается развитием так называемых «общих нефрогенных синдромов»: почечной артериальной гипертензии, почечных отеков, анемии, тромбогеморрагического и других (этиологию, патогенез и проявления их см. в соответствующих разделах).

35.5. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Лечение расстройств функции почек базируется на принципах, основными из которых являются следующие.

1. Этиотропный, направленный на устранение (снижение степени патогенного действия) причинного фактора. С этой целью используются, в частности, антибиотики, сульфаниламиды; проводится лечение других болезней, вызвавших почечные заболевания.

2. Патогенетический, имеющий целью разрыв звеньев патогенеза болезней почек. С этой целью применяются, например, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, антиаллергические препараты; проводятся мероприятия по «разгрузке» почек (гемодиализ, перитонеальный, гастроинтестинальный диализ). Наиболее эффективным способом очищения крови от токсических веществ, на-

капливающихся при почечной недостаточности, является гемодиализ с использованием специального прибора — искусственной почки (гемодиализатора). Первый такой прибор, использовавшийся в эксперименте на животном, был разработан в 1913 г. В 1960 г. впервые использован гемодиализ для лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью. Работа аппарата «искусственная почка» основана на принципе диффузии из крови в специальный диализирующий раствор через полупроницаемую мембрану небелковых соединений, накапливающихся в избытке в организме в связи с нарушением экстреторной функции почки. Повторное применение искусственной почки позволяет нормализовать на определенное время ряд параметров организма и облегчить состояние пациента, однако гемодиализ не заменяет всех почечных функций. С целью радикального устранения патологии почки (почек) используют пересадку донорского органа.

Первая успешная аутотрансплантация почки у животных выполнена в 1902 г., а у человека (от однояйцевого близнеца) в 1950 г.

3. Симптоматический, направленный на устранение (или облегчение) «вторичных» страданий и последствий, вызванных патологией почек, в частности — анемии, отеков, гастритов, энтероколитов, тромбогеморрагических расстройств, артериальной гипертензии и др.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

36. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ

Профессор Н.И.Лосев

36.1. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В процессе эволюции у животных организмов образовалась физиологическая система, специально предназначенная для регуляции процессов жизнедеятельности. Это нервная система, центральный орган которой у высших животных представлен головным мозгом. В мозг от различных рецепторных структур по афферентным путям постоянно поступает информация о параметрах внутренней среды организма и о среде его обитания. В мозге происходит обработка экстеро- и интероцептивной информации и в соответствии с генетически детерминированной программой и динамичными, временно формирующимися функциональными системами вырабатываются эфферентные управляющие сигналы, регулирующие различные жизненные процессы: двигательные акты, функции внутренних органов, метаболическую активность клеток, координацию роста, формообразования, размножения, поведенческие особенности и др.

Управление скелетной мускулатурой и многими функциями внутренних органов осуществляется посредством электрохимических сигналов в виде быстро распространяющихся нервных импульсов, приводящих к высвобождению из нервных терминалей нейромедиаторов: ацетилхолина, норадреналина и серотонина. Ней-

ромедиаторы выделяются в синаптическую щель и, вступая во взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны, обеспечивают реализацию соответствующей функции.

Другой вид связи и регуляции осуществляется целой системой особых химических посредников, вырабатываемых специализированными клетками и выделяемых в общую циркуляцию,— гормонами (от греч. hormao — *приводить в действие, побуждать*). Анатомически или гистологически определенная структура, вырабатывающая гормоны, представляет собой железу внутренней секреции, эндокринную железу; в некоторых случаях гормоны синтезируются и выделяются клетками, не организованными в единую морфологическую структуру — железу.

Образование и выделение гормонов в большинстве случаев прямо или опосредованно связано с нервной системой, что привело к представлению о единой системе нейроэндокринной регуляции. Между гормонами и нейромедиаторами существует принципиальное сходство, а иногда одно и то же вещество (например, адреналин) или очень сходные вещества могут выполнять функцию нейромедиатора и действовать в качестве гормонов.

Имеются и определенные различия между гормонами и медиаторами. Нейромедиаторы действуют локально в области синапса, активируя рецепторы постсинаптических клеток; гормоны же передают сигналы на более далекие расстояния, обычно через кровь и межклеточную жидкость, и могут оказывать генерализованное действие. В некоторых случаях гормоны оказывают свое действие в непосредственном окружении или поблизости от места своего образования. Передача нервного сигнала и действие нейромедиатора осуществляются очень быстро и продолжаются недолго; передача информации гормонами более медленная, однако воздействие гормональных сигналов намного более длительно. Спектр действия большинства гормонов также намного шире, чем у нейромедиаторов. Быстрая импульсная активность нервной системы и более инертная и длительная секреторная активность эндокринной системы дополняют друг друга в общей интеграции метаболизма и физиологических функций.

36.2. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГОРМОНОВ. МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

По химическому строению большинство гормонов относятся к одной из четырех групп веществ: 1) амины, 2) стероиды, 3) пептиды, или белки, 4) простагландины.

Хотя гормоны в большинстве случаев попадают во все ткани организма, они действуют только на те клетки, у которых имеются специфические для данного гормона рецепторы, — «клетки-мишени». Сродство рецепторов к гормону обычно чрезвычайно велико, и он может оказывать мощное воздействие в ничтожных концентрациях.

По механизмам действия на «клетки-мишени» гормоны подразделяются на две большие группы. Представители одной из них — стероиды и гормоны щитовидной железы — легко проникают внутрь клетки через поверхностную мембрану, а все остальные гормоны проходят лишь с трудом или вообще не проходят через липидную фазу мембраны. Гормоны первой группы взаимодействуют со специфическим цитоплазматическим белковым рецептором, образуя активный комплекс, воздействующий на генетический аппарат и индуцирующий синтез определенных белков. При этом гормон-рецепторный комплекс связывается в ядре с определенной фракцией негистоновых белков хроматина, которые в отличие от гистонов специфичны для каждой клетки.

Большинство гормонов принадлежит ко второй группе и вызывает более быстрые и кратковременные реакции, влияя, как правило, на метаболические процессы. Присоединение гормона к белковым рецепторам, находящимся на поверхности клеточной мембраны, ведет к запуску внутриклеточного каскадного механизма (т.е. к цепи реакций, усиливающих исходный сигнал), что приводит к образованию внутриклеточного регулятора в цитозоле клетки. В этой схеме гормон называют внеклеточным или первым посредником, а молекулу (или комплекс молекул) внутриклеточного регулятора, образующегося после взаимодействия гормона с рецептором — внутриклеточным или вторым посредником. Таким образом, действие большинства гормонов зависит от образования в «клетке-мишени» второго (а иногда и третьего) посредника, который определяет реакцию внутриклеточных процессов на гормон.

Число известных гормонов (и особенно вызываемых ими эффектов) довольно значительно, однако для их реализации требуется очень мало различных посредников. До недавнего времени к ним относили ионы кальция, регулирующие целый ряд физиологических функций, и циклические монофосфаты нуклеотидов: аденозинмонофосфат (цАМФ) и гуанозинмонофосфат (цГМФ). Действие этих двух посредников в конечном счете сводится к регуляции активности ферментов, фосфорилирующих различные белки (чаще всего ферменты). Зависимые от цАМФ и цГМФ протеинкиназы, осуществляя перенос концевой фосфатной группы с АТФ на белок, изменяют его конформацию и биологические свойства (например, повышают ферментативную активность).

Недавно обнаружена еще одна, более сложная система посредников, в которой участвуют липиды мембран.

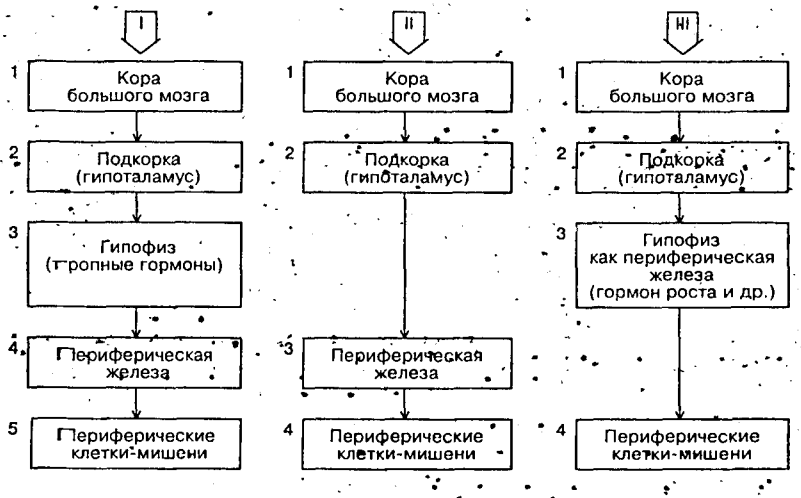
36.3. ОБЩАЯ СТРУКТУРА НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. ТИПЫ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Различают два основных типа структуры нейроэндокринной системы (схема 29).

Первый тип (иногда называемый **церебропитуитарным**) включает 5 звеньев. Высшей регуляторной инстанцией является кора больших полушарий, могущая через посредство нижележащих отделов оказывать существенное влияние на функцию ряда эндокринных желез. Вторым, весьма важным звеном, выполняющим регуляторные функции, служит гипоталамус, определенные ядра которого, обладая способностью к нейросекреции (нейрокринии), образуют вещества, обладающие гормональной активностью. Нейросекреторные клетки занимают как бы промежуточное положение между нервными и эндокринными, а их нейросекреты — между медиаторами и гормонами. При этом некоторые из нейросекреторных клеток гипоталамуса вырабатывают пептидные нейрогипофизарные гормоны (вазопрессин и окситоцин), накапливающиеся в задней доле гипофиза, поступающие оттуда в кровь и адресованные периферическим «клеткам-мишеням», а другие продуцируют олигопептиды, которые поступают в переднюю долю гипофиза и стимулируют или тормозят образование гипофизарных

Схема 29

Гипофиззависимый (I) и гипофизнезависимые (II, III) типы структуры нейроэндокринной системы



гормонов. Стимулирующие олигопептиды получили название р и л и з и н г - ф а к т о р о в (от англ. release — освобождать), или л и б е р и н о в, а тормозящие — название с т а т и н о в.

Следующая, третья, ступень — передняя доля гипофиза (ПДГ) также в основном играет роль промежуточной регуляторной инстанции, продуцируя несколько тропных гормонов, стимулирующих гормональную активность трех «периферических» гипофиз-зависимых эндокринных желез: половых, щитовидной и коры надпочечников.

Четвертое звено представлено указанными эндокринными железами, синтезирующими и выделяющими в кровеносное русло соответствующие гормоны.

Последнее, пятое, звено нейроэндокринной системы включает «клетки-мишени», в которых реализуются гормональные эффекты периферических «гипофиз-зависимых» эндокринных желез.

Второй, «гипофиз-независимый», тип структуры нейроэндокринной системы включает лишь четыре уровня. В нем отсутствует промежуточное аденогипофизарное звено регуляции и последняя осуществляется парагипофизарно, главным образом нервно-проводниковым путем, реализующимся через секреторное, сосудистое и

трофическое влияние нервной системы на периферические железы. В осуществлении функций некоторых эндокринных желез (например, щитовидной, половых) участвуют оба пути регуляции — трансгипофизарный и парагипофизарный.

Характер регуляторных связей в нейроэндокринной системе. Как правило, имеется некоторая относительно постоянная «базальная» секреция гормонов, которая может отклоняться под действием поступающих в эндокринную ткань сигналов в ту или иную сторону.

Эндокринные ткани включены в цепи прямой или обратной связи. В случае прямой связи секреция гормона происходит в ответ на внутренние и (или) внешние сигналы, но результаты секреции не оказывают на нее обратного действия. В системе обратной связи на секрецию железы в данном случае могут влиять какие-либо результаты этой секреции.

Как правило, секреторная активность эндокринных тканей регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Это означает, что повышение концентрации самого гормона или сигналов о результатах реакции на него со стороны «ткани-мишени» оказывает тормозящее или ослабляет стимулирующее действие на синтез или секрецию данного гормона. Уменьшение концентрации гормона или ослабление сигналов о реализации его действия вызывает противоположный эффект.

Петли обратной связи могут замыкаться на разных уровнях и включать разное число звеньев. В простейшем случае — это периферическая железа и ее гормон; в более «длинные» петли могут быть включены передняя доля гипофиза с ее тропными гормонами и гипоталамус с либеринами и статинами. Сигналы об эффектах действия гормона на уровне «клеток-мишеней» также могут иметь различную структуру и сложность.

Большое значение имеет то, что достаточно длительное и интенсивное напряжение какого-либо контура отрицательной обратной связи вызывает в эндокринных структурах не только функциональные, но и морфологические эффекты. Так, длительный дефицит гормона может вызвать гиперплазию соответствующей железы, избыток гормона — ее атрофию. Эти эффекты также могут реализоваться на разных уровнях регуляции (включая гипофиз и гипоталамус).

На некоторые эндокринные клетки непосредственно воздействуют определенные параметры окружающей среды: концентрация определенных электролитов (например, ионы калия и натрия — на клубочковую зону коры надпочечников, кальция — на паращитовидные железы), концентрация глюкозы (на бета-клетки островков поджелудочной железы), осмотическое давление и др.

В отдельных случаях в системе нейроэндокринной регуляции существует также положительная обратная связь.

Выделившиеся из желез гормоны в той или иной степени связываются в крови с определенными белками и циркулируют в двух формах — связанной и свободной. Специфической активностью обладает лишь свободная форма гормона. Соотношение свободной и связанной фракций и прочность транспортной связи различны у разных гормонов и могут в определенных пределах варьировать у одного и того же гормона. Может также в разной степени происходить отщепление связанного гормона от белка-носителя на уровне «клеток-мишеней». Таким образом, транспортная связь гормонов с белками крови может в определенной степени играть роль регуляторного механизма гормональной активности.

Тесная связь между нервной и эндокринной системами, обусловленная очень сходными регуляторными функциями и подчас общностью элементов этих двух систем, предполагает определенный примат нервной системы и в известном смысле вспомогательную роль гормонов в качестве промежуточного химического звена регуляции. Однако нервные структуры, как и другие ткани, состоят из клеток, являющихся «мишенями», в которых реализуются метаболические, кинетические, морфогенетические и поведенческие эффекты гормонов. Поэтому, находясь под управлением нервной системы, эндокринная система в свою очередь оказывает мощное влияние на формирование нервных структур и их деятельность.

36.4. ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ И ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

Из приведенных выше сведений о структуре, функциональной организации нейроэндокринной системы и механизмах действия гормонов вытекает принципиально

важный вывод о том, что эндокринные расстройства могут возникать при **нарушении функции любого звена данной системы** — от коры больших полушарий до пострецепторных процессов в «клетках-мишенях».

Соответственно могут быть выделены три основных патогенетических варианта эндокринопатий:

1) нарушения центральной регуляции функций периферических эндокринных желез;

2) первичные нарушения гормонообразования в периферических эндокринных железах;

3) внежелезистые нарушения (транспорта, активности, рецепции гормонов и пострецепторных процессов).

Этиологические факторы, вызывающие указанные нарушения, весьма многочисленны и разнообразны. Часть из них не имеет какой-либо специфической тропности к эндокринным органам и относится к числу «универсальных» повреждающих воздействий. В других случаях патогенные факторы более специфичны или даже строго специфичны по своей природе или по направленности на определенные объекты нейроэндокринной системы.

Нарушения центральной регуляции. Само понятие «центральной регуляции» в нейроэндокринной системе в некоторой степени относительно. Применительно к гипофиз-зависимым железам к такой регуляции относят кору больших полушарий, подкорковые структуры и переднюю долю гипофиза в ее части, продуцирующей тропные гормоны.

У гипофиз-независимых желез (и частично у самого гипофиза как периферической железы) отсутствуют «тропная» гормональная инстанция (см. схему 29).

Нарушения регулирующей функции коры больших полушарий, приводящие к эндокринным расстройствам, могут быть вызваны механическими повреждениями, воспалительными процессами, расстройствами кровообращения и другими патогенными воздействиями подобного рода. Однако такие воздействия в большинстве случаев затрагивают не только кору большого мозга, но и другие его отделы и определить вклад в общий патогенез эндокринопатий именно коркового компонента бывает затруднительно или даже невозможно.

Значительно более специфичными для кортикального генеза эндокринных нарушений являются функцио-

нальные расстройства высшей нервной деятельности в виде психозов, неврозов, нервно-психических стрессорных состояний различного рода. Такие состояния нередко приводят к нарушениям функции половых желез, щитовидной железы и другим эндокринопатиям. Первичные корковые нарушения при этом обычно реализуются через вовлечение лимбической системы и гипоталамических центров.

Какой-либо выраженной специфичности в этиологии нарушений, регулирующих эндокринную систему функций гипоталамуса, как правило, выявить не удается. Причинами таких нарушений могут быть, наряду с перечисленными выше факторами, кровоизлияния, опухоли, инфекционные процессы в самом гипоталамусе и инфекционно-токсические его повреждения, экзо- и эндогенные неинфекционные интоксикации. Нарушения гипоталамической регуляции могут проявляться у потомков в случаях, когда мать перенесла инфекционное заболевание или подвергалась интоксикации во время беременности. Определенное значение может иметь наследственная предрасположенность.

Все сказанное относится к гипофизу как продуценту тропных гормонов. (Некоторые специфические именно для передней доли гипофиза этиологические факторы будут рассмотрены в соответствующей лекции.)

Нарушения нейроэндокринной регуляции на уровне гипоталамуса и гипофиза могут выражаться в недостаточном или избыточном образовании либеринов, статинов, тропных гормонов и соответствующих нарушениях функции периферических эндокринных желез. При этом нередко нарушается механизм обратной связи, и изменения концентрации гормонов периферических желез не влияют на секрецию рилизинг-факторов и тропинов. Не исключена и возможность противоположных изменений чувствительности гипоталамуса и гипофиза к сигналам обратной связи.

Первичные нарушения функции периферических эндокринных желез. Различные патологические процессы могут развиваться в самой железе и приводить к нарушению образования и секреции соответствующих гормонов.

Важное место среди причин поражения периферических эндокринных желез занимают и н ф е к ц и и. Не-

которые из них (например, туберкулез, сифилис) могут локализоваться в различных железах, вызывая их постепенное разрушение; в других случаях имеется определенная избирательность поражения (например, менингококковый сепсис нередко сопровождается кровоизлиянием в надпочечники, вирусный паротит часто вызывает орхит и атрофию тестикул; орхит может возникать также при гонорее и т.д.).

Частой причиной повреждения желез и нарушений гормонообразования служат опухоли, могущие развиваться в любой железе. Характер эндокринных расстройств при этом зависит от природы опухоли. Если опухоль происходит из секреторных клеток, обычно продуцируются избыточные количества гормонов и возникает картина гиперфункции железы. Если же опухоль не секретирует гормона, а лишь сдавливает и вызывает атрофию или разрушает ткань железы, развивается ее прогрессирующая гипофункция. Иногда опухоли поражают одновременно несколько различных желез, вызывая сложную клиническую картину эндокринных расстройств. Нередко опухоли носят метастатический характер. В некоторых случаях опухоли эндокринных желез продуцируют гормоны, не свойственные данной железе; возможны также эктопические очаги образования гормонов в опухолях неэндокринных органов.

Эндокринные расстройства могут быть обусловлены врожденными дефектами развития желез или их атрофией. Последняя может быть вызвана различными причинами: склеротическим процессом, хроническим воспалением, возрастной инволюцией, гормонально-активной опухолью парной железы, длительным лечением экзогенными гормонами и др. В основе повреждения и атрофии железы могут лежать аутоиммунные процессы (например, при некоторых формах сахарного диабета, заболеваниях надпочечников, щитовидной железы и др.).

В некоторых случаях аутоиммунные процессы могут вызывать и гиперпродукцию гормонов (например, щитовидной железой).

Образование гормонов может быть нарушено в связи с наследственными дефектами ферментов, необходимых для их синтеза, или инактивацией (блокадой) этих ферментов. Таким путем

возникают, например, некоторые формы кортико-генитального синдрома, эндемического кретинизма и ряд других эндокринных заболеваний. Возможно также образование в железе аномальных в некоторых отношениях форм гормонов (например, с измененной конформацией, связанной с мутацией и аминокислотными аберрациями; изменениями в активном центре гормона). Такие гормоны обладают неполноценной активностью или полностью ее лишены. В некоторых случаях нарушается внутрижелезистое превращение прогормона в гормон, в связи с чем в кровь выделяются неактивные его формы. Причиной нарушений биосинтеза гормонов может стать дефицит специфических субстратов, входящих в их состав (например, йода, необходимого для образования гормонов щитовидной железы).

Одной из причин эндокринных расстройств может быть истощение биосинтеза гормонов в результате длительной стимуляции железы и ее гиперфункции. Таким путем возникают некоторые формы недостаточности бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, стимулируемых длительной гипергликемией. В механизмах «истощения» может при этом участвовать и «защитное» уменьшение числа рецепторов бета-клеток, понижающее их чувствительность к глюкозе.

Внежелезистые (периферические) формы эндокринных расстройств. Даже при вполне нормальной функции периферических желез и адекватной потребности организма секреции гормонов могут возникать различные эндокринопатии. Причинами таких внежелезистых «периферических» эндокринных расстройств могут быть нарушения связывания гормонов с белками на этапе их транспорта к «клеткам-мишеням», инактивация или разрушение циркулирующего гормона, нарушения рецепции гормонов, нарушения метаболизма гормонов, нарушения пермиссивных механизмов.

При ослаблении или чрезмерном увеличении способности белков плазмы связывать гормоны могут соответственно неадекватно потребностям изменяться фракция свободного, активного гормона и его эффекты в «клетках-мишенях». Такие явления установлены в отно-

шении инсулина, кортизола, тиреоидных гормонов. В некоторых случаях причиной недостаточного связывания гормонов могут быть поражения печени, где происходит синтез основных белков плазмы, в том числе и вступающих в связь с гормонами.

Инактивация циркулирующих гормонов, по современным представлениям, чаще всего связана с образованием антител к ним. Относительно давно установлена такая возможность в отношении экзогенных гормонов: инсулина, АКТГ, СТГ. В настоящее время показана возможность образования аутоантител к собственным гормонам. Не исключена возможность и других путей инактивации гормонов на этапе их циркуляции.

Важная форма внежелезистых эндокринных расстройств связана с нарушениями рецепции гормона в «клетках-мишенях» (на их поверхности или внутри клетки). Такие явления могут быть следствием генетически обусловленного отсутствия или малочисленности рецепторов, дефектами их структуры, различными повреждениями клетки, конкурентной блокады рецепторов «антигормонами», грубыми значительными изменениями физико-химических свойств межклеточной и внутриклеточной жидкости. Большое значение придается в настоящее время антирецепторным антителам. Эти антитела могут быть направлены к различным частям рецептора и могут вызывать соответственно разного рода нарушения: блокировать механизм «узнавания» гормона и создавать картину гормональной недостаточности; связываться с активным местом рецептора и имитировать гиперфункцию железы, тормозя при этом образование естественного гормона; приводить к образованию комплексов «рецептор — антитело», активирующих факторы системы комплемента и приводящих к повреждению рецептора, и др. Считается, что механизмы выработки антирецепторных антител могут быть связаны с некоторыми особенностями самой иммунной системы. Выработке антител может способствовать наличие стимулов к избыточному образованию гормонов, против которых «клетки-мишени» защищаются усиленным поглощением и разрушением гормон-рецепторных комплексов; при этом могут включаться и иммунные механизмы защиты. Причиной обра-

зования антител может быть вирусная инфекция; считается, что в таких случаях вирус соединяется с гормональным рецептором на поверхности клетки и провоцирует образование антирецепторных антител.

Одна из форм недостаточности гормональных эффектов может быть связана с нарушением пермиссивного «посреднического» действия гормонов. Так, недостаток кортизола, оказывающего мощное и разностороннее пермиссивное действие в отношении катехоламинов, резко ослабляет гликогенолитические и липолитические эффекты адреналина, прессорное действие и некоторые другие эффекты катехоламинов. При отсутствии необходимых количеств тиреоидных гормонов не может нормально реализоваться действие соматотропного гормона на ранних этапах развития организма. Считается, что нарушение пермиссивной «взаимопомощи» гормонов может приводить и к другим эндокринным расстройствам. При этом нарушения могут возникать на разных уровнях, вплоть до пострецепторных внутриклеточных процессов.

Эндокринные расстройства могут иметь в основе нарушения метаболизма гормонов. Значительная часть гормонов разрушается в печени и при ее поражениях (гепатитах, циррозах и др.) нередко наблюдаются признаки эндокринных нарушений. Так, замедление метаболизма кортизола, наряду с некоторыми проявлениями гиперкортизолизма, может тормозить выработку АКТГ и приводить к некоторой атрофии надпочечников. Недостаточная инактивация эстрадиола угнетает секрецию гонадотропинов и вызывает половые расстройства у мужчин. Считается, что возможна и чрезмерная активность ферментов, участвующих в метаболизме гормонов. Так, при избыточной активности инсулиназы может возникнуть относительная инсулиновая недостаточность; при избыточном частичном ферментативном дейодировании тироксина и образовании значительных количеств более активного трийодтиронина — признаки гипертиреоза и др.

Таким образом, причины и механизмы эндокринных расстройств отличаются большим разнообразием. При этом далеко не всегда в основе этих расстройств лежит недостаточная или избыточная продукция соответствующих гормонов, но всегда — неадекватность их перифе-

рических эффектов в «клетках-мишенях», приводящая к сложному переплетению метаболических, структурных и функциональных нарушений.

37. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОФИЗА

Профессор Н.И.Лосев

37.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОФИЗА

Гипофиз (мозговой придаток, питуитарная железа) — эндокринная железа, расположенная у основания головного мозга в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости черепа и связанная с воронкой гипоталамуса промежуточного мозга.

Гипофиз выделяет ряд гормонов, регулирующих активность других эндокринных желез (тропные гормоны) и несколько гормонов, оказывающих непосредственное периферическое действие. Сам гипофиз в свою очередь находится под контролем нейросекреторных ядер гипоталамуса, реагирующих на различные сенсорные сигналы, нисходящие сигналы от высших отделов мозга и участвующие в регуляции целого ряда функций, в том числе гормонообразования в гипофизе, механизмах осморегуляции, терморегуляции, пищеварительных процессов и др. Некоторые гипофизарные гормоны сами образуются в нейросекреторных клетках гипоталамуса. Таким образом, между гипофизом и гипоталамусом существуют теснейшие анатомические и функциональные связи, действующие как в нормальных физиологических, так и в патологических условиях и дающие основания для представления о единой гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системе.

Гипофиз состоит из двух долей. Передняя (ПДГ) доля, или аденогипофиза, имеет эпителиальную природу. Задняя доля гипофиза (ЗДГ), или нейрогипофиз, является как бы выростом мозга и состоит из модифицированных клеток нейроглии («питуицитов»), заполняющих промежуточные пространства между идущими из супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса нервными волокнами и нейрогипофизарными сосудами, на которых эти волокна заканчиваются.

37.2. ГОРМОНЫ АДЕНОГИПОФИЗА, ИХ СВОЙСТВА, РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ

37.2.1. Гормоны аденогипофиза

Аденогипофиз вырабатывает 7 (или 8) гормонов[1]:

1 — фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ)
2 — лютропин (лютеинизирующий гормон, ЛГ; гормон, стимулирующий интерстициальные клетки тестикул, ГСИК)
3 — пролактин (лютеомаммотропный гормон, ПРЛ ЛМТГ)
4 — кортикотропин (адренокортикотропный гормон АКТГ)
5 — тиреотропин (тиреотропный гормон, ТТГ)
6 — соматотропин (соматотропный гормон, СТГ)
7 — липотропин (липотропный гормон, ЛТГ) (пока в некоторой степени гипотетичный)
8 — меланотропин (меланоцитостимулирующий гормон, МСГ)

Из указанных гормонов три — полипептиды (АКТГ ЛТГ, МСГ), два — протеины (ПРЛ и СТГ), три — гликопротеиды (ФСГ, ЛГ, ТТГ).

Первые 7 гормонов вырабатываются в ПДГ. При этом имеется определенная специализация клеток ПДГ по тинкториальным свойствам и по вырабатываемым ими гормонам. По первому признаку различают три группы клеток: 1) хромофобные (или нейтрофильные) — слабо окрашиваемые обычными гистологическими красителями; 2) базофильные (окрашиваемые основными красителями); 3) ацидофильные (или эозинофильные) — окрашиваемые кислыми красителями.

Хромофобные клетки составляют значительную долю (около 50 %) всей клеточной массы аденогипофиза. По некоторым данным, хромофобные клетки являются своего рода исходным резервуаром, из которого могут дифференцироваться другие гормонопродуцирующие клетки. Согласно другим, более поздним данным, они проявляют признаки некоторой мультигормональной секреции.

---

[1] Приводятся названия гормонов, рекомендованные Международной комиссией по биохимической номенклатуре; в скобках — традиционные названия и их сокращения.

Ацидофильные (эозинофильные) клетки в настоящее время подразделяются на две подгруппы: соматотропные клетки, продуцирующие СТГ, и лактотропные, или пролактиновые, клетки, выделяющие пролактин.

Базофильные клетки подразделяются на три подгруппы: тиреотропные клетки (вырабатывают ТТГ), гонадотропные клетки (вырабатывают ФСГ и ЛГ) и кортикотропные клетки (продуцируют АКТГ); специальная подгруппа клеток, вырабатывающих ЛТГ, пока не идентифицирована. Критерием для выделения указанных подгрупп служит размер секреторных гранул.

К базофильному типу относятся и клетки промежуточной части передней доли гипофиза, вырабатывающие МСГ.

37.2.2. Основные эффекты гормонов аденогипофиза

Фоллитропин (ФСГ). В женском организме ФСГ регулирует созревание овариальных фолликулов, в мужском — процесс сперматогенеза.

Лютропин (ЛГ, ГСИК). У индивидов женского пола способствует завершению созревания яйцеклеток, процессу овуляции и образованию желтого тела в яичниках.

У мужских особей способствует дифференциации клеток интерстициальной ткани яичка и стимулирует продукцию андрогенов, главным образом тестостерона.

По химической структуре и физико-химическим свойствам ЛГ весьма близок к ФСГ и необходим для полноценной реализации его гонадотропных эффектов.

Пролактин (ПРЛ, ЛМТГ). Относится, как и ФСГ, ЛГ, к группе гонадотропных гормонов, поддерживая в некоторой степени гормональную деятельность желтых тел и тем самым выполняя функцию тропного гормона. Однако ПРЛ обладает и прямым периферическим действием непосредственно на молочные железы, стимулируя образование молока. Лактогенный эффект в норме проявляется в молочных железах, заранее подготовленных повышенным уровнем эстрогенов, и является главным (хотя отнюдь не единственным) регулятором лактации.

У мужских особей ПРЛ, вероятно, является дополнительным фактором роста предстательной железы.

Кортикотропин (АКТГ). Стимулирует пролиферацию клеток коры надпочечников, особенно в пучковой и сетчатой зонах и является главным стимулятором биосинтеза глюкокортикоидов, а также андрогенных кортикостероидов. АКТГ в известной степени участвует и в регуляции синтеза и секреции минералокортикоида альдостерона (влияя на трофику коры надпочечников и образование предшественников).

Помимо своей основной функции — регуляции гормональной активности коры надпочечников — АКТГ способствует мобилизации жиров из жировых депо и их окислению, усиливает кетогенез, способствует накоплению гликогена в мышцах и транспорту в них аминокислот. В условиях «стресса» АКТГ не только стимулирует образование кортикостероидов, но и их разрушение в печени. АКТГ действует также на меланофоры, вызывая усиление пигментации кожи и ее потемнение.

Тиреотропин (ТТГ). Вызывает пролиферацию фолликулярных клеток щитовидной железы, усиливает ее кровоснабжение, потребление кислорода и глюкозы, метаболизм фосфолипидов, водно-электролитный обмен. Специфическое действие ТТГ состоит в стимуляции гормональной активности щитовидной железы. ТТГ оказывает влияние на все фазы биосинтеза тиреоидных гормонов — тироксина и трийодтиронина. Он стимулирует транспорт йодидов в клетки щитовидной железы, окисление их в молекулярный йод, соединение его с тирозином, синтез гормонов и их секрецию. Возможны и некоторые другие механизмы стимуляции тиреоидных эффектов тиреотропином.

Соматотропин (СТГ, «гормон роста»). Хотя структура названия данного гормона аналогична другим тропным гормонам аденогипофиза, СТГ является не регулятором другой эндокринной железы, а гормоном с прямым воздействием на «клетки-мишени» периферических тканей.

СТГ обладает выраженным белковоанаболическим и ростовым воздействием, в значительной мере определяя темп развития организма и его окончательные размеры. СТГ стимулирует транспорт аминокислот из крови в клетки, их утилизацию в протеосинтезе, рост и развитие скелета, активируя процессы хондро- и остеогенеза и др. Механизмы «ростовых» эффектов СТГ реализуются на рибосомальном уровне, однако не непосредственно, а с

участием группы пептидов, образующихся под влиянием СТГ в периферических тканях, так называемых соматомединов, по некоторым признакам сходных с инсулином.

Наряду с «медленными» ростовыми эффектами СТГ обладает свойством вызывать «быстрые» метаболические эффекты, опосредованные аденилатциклазной системой. К таким эффектам относятся, в частности, усиление липолиза, кетогенеза и гликогенолиза, изменение проницаемости клеточных мембран, торможение утилизации глюкозы в некоторых тканях, общее гипергликемическое действие и др. Некоторые из «быстрых» метаболических эффектов имеют противоположную инсулину направленность и поэтому СТГ иногда называли «диабетогенным» гормоном.

Пока не вполне выяснено, опосредованны ли быстрые (метаболические) и медленные (ростовые) эффекты СТГ одними и теми же или разными рецепторами; считается более вероятным второй вариант.

Из всех гипофизарных гормонов СТГ обладает наибольшей видовой специфичностью.

Липотропин (ЛПГ). В настоящее время наиболее изучен бета-липотропин, полипептид, наряду с некоторыми другими гипофизарными гормонами оказывающий жиромобилизующее действие и стимулирующий использование жира в энергетическом обмене. Этот гормон, помимо липотропной активности, обладает также слабой кортикотропной и заметной меланоцитостимулирующей активностью. Помимо бета-липотропина, в аденогипофизе вырабатываются и другие гормональные вещества — липотропные факторы, оказывающие влияние на жировой обмен; в чистом виде они пока не получены.

Меланотропин, меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Образуется в промежуточной (у человека — рудиментарной) части передней доли гипофиза. Вызывает дисперсию пигментных гранул (меланосом) в меланоцитах, что проявляется потемнением кожи. Пигментный эффект МСГ связан также с его стимулирующим влиянием на ферментные системы меланоцитов, участвующие в синтезе меланина.

Помимо влияния на пигментацию, МСГ способен оказывать влияние на жировой и белковый обмены, на процесс формирования эмбриона, на функции нервной системы и др.

37.2.3. Регуляция функций аденогипофиза

Секреторную активность аденогипофиза контролирует ряд гипоталамических факторов — пептидных гормонов, поступающих из нейросекреторной ткани гипоталамуса непосредственно к железистым клеткам гипофиза. Здесь они стимулируют (рилизинг-факторы, или либерины) или тормозят (статины) их секреторную активность (табл. 14).

Таблица 14. **Гормоны аденогипофиза и гипоталамические факторы, стимулирующие или тормозящие их выделение**

Гормон	Стимулирующий фактор	Тормозящий фактор
Фоллитропин (ФСГ)	Фоллиберин	
Лютропин (ЛГ)	Люлиберин	
Пролактин (ПРЛ, ЛТГ)	Пролактолиберин (?)[1]	Пролактостатин
Кортикотропин (АКТГ)	Кортиколиберин	
Тиреотропин (ТТГ)	Тиролиберин	
Соматотропин (СТГ)	Соматолиберин	Соматостатин
Липотропин (ЛПГ)	(?)	
Меланоцитостимулирующий гормон (МСГ)	Меланолиберин (?)	Меланостатин

[1]Некоторые либерины в настоящее время точно не идентифицированы или само их существование сомнительно (отмечены в таблице вопросительным знаком).

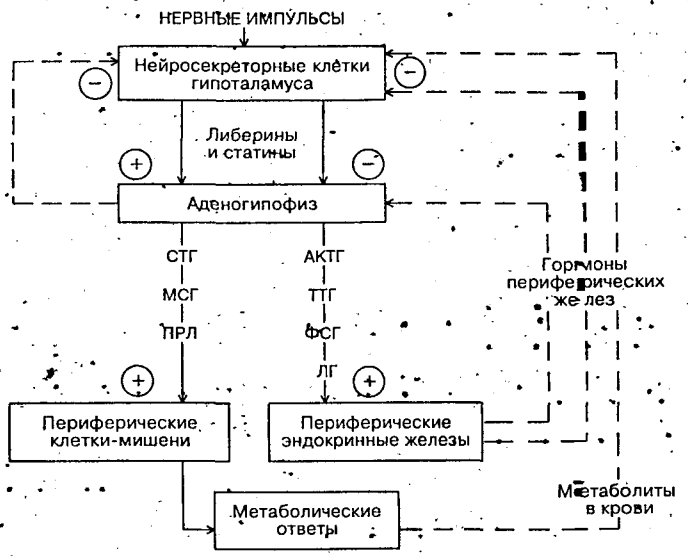
Секреция пролактина, вероятно, регулируется лишь тормозящим фактором (пролактостатином), оказавшимся тождественным с допамином, тонически ингибирующим секрецию пролактина.

Секреция ФСГ и ЛГ, по-видимому, стимулируется одинаковыми либеринами, т.е. фоллиберин и люлиберин идентичны.

В отношении некоторых статинов пока достоверных данных не имеется. Помимо основной системы либеринов и статинов, в регуляции аденогипофиза могут принимать участие некоторые дополнительные факторы и механизмы: внегипоталамические нейропептиды, ангиотензин II, симпатическая нервная система и др.

Схема 30

Упрощенная схема гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной регуляции



Условные обозначения

(+) стимуляция, (−) торможение; тормозные связи обозначены пунктиром.

В целом система гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной регуляции (включая управляемые периферические железы и «ткани-мишени») построена на основе обратных связей и представлена на схеме 30.

37.3. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ АДЕНОГИПОФИЗА

Выделяют несколько групп типовых форм эндокринопатий аденогипофиза: 1) по происхождению: первичные (гипофизарные) или вторичные («гипоталамические»); 2) по уровню продукции гормона и (или) выраженности его эффектов: гипофункциональные (гипопитуитаризм) или гиперфункциональные (гиперпитуитаризм); 3) по времени возникновения в онтогенезе: ранние (развиваются до периода полового созревания) или

поздние (возникают у взрослых индивидов); 4) по «масштабу» поражения и расстройству функции: нарушение продукции и (или) эффектов одного гормона (парциальные эндокринопатии), нескольких (субтотальные) либо всех (тотальные пангипо- или пангиперпитуитаризм).

37.3.1. Гипопитуитаризм

Тотальный гипопитуитаризм. Недостаток всех гормонов чаще всего вызван прямым повреждением гипофиза, нередко также его атрофией. Непосредственными причинами могут служить хромофобные (гормонально неактивные) аденомы ПДГ, состояния после хирургического лечения гипофизарных аденом и послеродовые некрозы аденогипофиза. Пангипопитуитаризм может быть также вызван механической травмой, тромбозом сосудов, кровоизлиянием, инфекциями и интоксикациями, длительным голоданием. Иногда тяжелая гипофизарная недостаточность возникает вследствие патологических процессов в гипоталамусе.

Проявления тотального гипопитуитаризма (гипофизарной кахексии, *болезни Симмондса*) характеризуются резким истощением, преждевременным старением, тяжелыми обменно-трофическими расстройствами, нарушениями функции периферических гипофиззависимых эндокринных желез. Похудание происходит за счет исчезновения подкожного жирового слоя и других жировых отложений, атрофии мышц и внутренних органов. Оно может развиваться постепенно (с потерей массы тела порядка 3—6 кг в месяц), но встречаются и так называемые «галопирующие» формы, когда больные теряют по 20—25 кг в течение одного месяца. Часто возникают диспепсические расстройства: рвота, понос, боли в животе, атония кишечника, отвращение к пище. Возникает выраженная артериальная гипотензия вплоть до коллапса. Истощение в терминальной стадии заболевания может быть настолько резко выражено, что больные напоминают скелет, обтянутый кожей, полностью безразличны к окружающему и к собственной участи, неподвижно лежат в состоянии полной прострации.

Своеобразной формой пангипопитуитаризма является *болезнь (или синдром) Шихена*, возни-

кающая в качестве послеродового осложнения. В основе заболевания обычно лежит значительная и своевременно не возмещенная кровопотеря во время родов, сопровождающаяся спазмом сосудов ПДГ. Считается, что существенное значение при этом имеют изменения нейроэндокринной системы, связанные с беременностью, в частности гиперплазия ПДГ, изменения реактивных свойств и регуляции сердечно-сосудистой системы и, возможно, определенная индивидуальная предрасположенность.

При длительном спазме сосудов могут развиться ишемический некроз гипофиза и типичная картина гипофизарной кахексии. Однако в большинстве случаев расстройства не столь резко выражены, хотя болезнь может затягиваться на годы и давать тяжелые осложнения, связанные с плюригландулярной недостаточностью.

Атрофия гипофиза, сопровождающаяся кахексией, может быть вызвана тяжелым длительным вынужденным голоданием (особенно белковым). Вариантом подобного патогенеза тотального гипопитуитаризма является психогенная анорексия, развивающаяся в начале на почве каких-либо психотравмирующих ситуаций, а затем переходящая в стойкое отвращение к еде. Иногда инициальным фактором является соблюдение особо строгой диеты с целью похудания. Возможно, что во всех подобных случаях требуется предрасположенность как со стороны нервно-психической сферы, так и гипоталамо-гипофизарной системы.

Парциальный гипопитуитаризм. Возникает в результате недостаточности какого-либо одного тропного гормона (хотя строго моногормональные формы патологии почти не встречаются). Наиболее характерные и частые заболевания, в основе которых лежит частичная аденогипофизарная недостаточность, следующие.

Гипофизарная карликовость, или гипофизарный нанизм (от греч. nanos — карлик). Это заболевание, характеризующееся резкой задержкой роста, а также половым недоразвитием в результате недостаточного образования соматотропина и гонадотропинов, возникающего уже на стадии внутриутробного развития. Поэтому масса тела новорожденных обычно значительно меньше нижней границы нормы; в дальнейшем отставание в росте и массе прогрессирует, и физическое развитие рано прекращается.

Рост ниже 130 см принято считать карликовым; встречаются больные ниже 100 см.

Гипофизарная карликовость обычно не сопровождается грубыми нарушениями телосложения; однако у взрослых карликов сохраняются пропорции тела, свойственные младшему детскому возрасту с преобладанием длины туловища над длиной конечностей. Характерно морщинистое лицо, рано приобретающее старческий вид, часто бывает трудно определить по лицу пол карлика и его возраст.

Как правило, наблюдается недоразвитие половой системы: половых желез, половых органов и вторичных половых признаков, приводящее к бесплодию. В психическом развитии существенных нарушений обычно нет, хотя часто отмечается некоторая инфантильность в поведении, снижение памяти и умственной работоспособности.

Каких-либо специфических этиологических факторов гипофизарного нанизма не выявлено, и в качестве причин данного заболевания могут, по-видимому, выступать многие патогенные воздействия и патологические процессы, в том числе — у матери во время беременности.

Гипофизарный гипогонадизм. Ранние формы недостаточности гонадотропинов проявляются у мужских особей в виде евнухоидизма, у женских — гипофизарного инфантилизма.

Для мальчиков и юношей, страдающих евнухоидизмом, характерны высокий рост, длинные тонкие кости конечностей, узкие плечи и относительно широкий таз, слабое развитие скелетной мускулатуры, тонкая бледная кожа. Специфические признаки гипогонадизма проявляются в недоразвитии половых желез, наружных половых органов и вторичных половых признаков, характерен скудный рост волос на лице, высокий тембр голоса. Нередко отмечаются поведенческие особенности, не свойственные мужским особям. Признаки евнухоидизма сохраняются и у взрослых больных, обычно неспособных к деторождению.

Для гипофизарного женского инфантилизма также характерно слабое, субтильное телосложение без выраженных признаков, свойственных женскому организму. Недоразвиты молочные железы, поздно появляются, скудны или вовсе отсутствуют менструации; как прави-

ло, имеются различные нарушения менструального цикла. Характерна легкая психическая ранимость, неустойчивость настроения, склонность к уединению. Выраженные формы гипофизарного инфантилизма сопровождаются неспособностью к зачатию либо различными нарушениями беременности, приводящими к бесплодию.

Каких-либо специфических этиологических факторов гипофизарного гипогонадизма не имеется и в качестве таковых могут выступать различные патогенные агенты, реализующие свое действие на уровне гипоталамуса и гипофиза.

Нейроэндокринное ожирение. Данная форма патологии включает многочисленные варианты, отличающиеся по своим патогенетическим механизмам. В основе некоторых из них лежит недостаточный биосинтез в аденогипофизе жиромобилизующего полипептида липотропина в результате поражения самого гипофиза или гипоталамических центров с вторичным вовлечением гипофиза. Для гипофизарного ожирения характерно избыточное отложение жира на животе, спине и проксимальных отделах конечностей при относительной «худобе» дистальных отделов — предплечий и голеней.

Адипозогенитальная дистрофия (*болезнь Фрелиха*). Это заболевание проявляется двумя основными синдромами — ожирением и гипогонадизмом. Болезнь развивается при врожденных изменениях гипоталамуса и гипофиза или поражениях межуточного мозга различными патогенными факторами в постэмбриональном периоде. Большое значение в этиологии адипозогенитальной дистрофии придается инфекциям (сифилис, токсоплазмоз, вирусные заболевания) и опухолевым процессам. Встречаются случаи этого заболевания без видимых изменений гипоталамуса и гипофиза.

Болезнь Фрелиха чаще возникает у мальчиков. Проявляется диффузным ожирением с преимущественным отложением жира в области груди, живота, таза, бедер и лица, приобретающего характерное «кукольное» выражение. Развитие первичных и вторичных половых признаков резко задержано; при возникновении заболевания в более поздние периоды жизни отмечается обратное развитие гениталий.

Дефицит кортикотропина (АКТГ) и тиреотропина (ТТГ) приводит, соответственно, к

вторичным или третичным (гипофизарным или гипоталамическим) формам гипокортицизма и гипотиреоза. (Данные формы патологии рассматриваются в разделах по патофизиологии надпочечников и щитовидной железы.)

Недостаточность продукции меланотропина клинического значения не имеет.

37.3.2. Гиперпитуитаризм

Гиперпродукция аденогипофизарных гормонов, как правило, носит парциальный характер и выражается в следующих наиболее частых формах.

Гипофизарный гигантизм. Чрезмерная секреция соматотропина на ранних стадиях развития организма приводит к гипофизарному гигантизму. Главное проявление заболевания — усиленный рост, выходящий за пределы высших норм для данного возраста, пола, расы. Известны случаи, когда больные достигали к 10 годам роста 190 см, к 18 годам — 250 см; встречаются гипофизарные гиганты ростом свыше 260 см. Наряду с быстрым удлинением трубчатых костей происходит усиленный рост мягких тканей и внутренних органов. Грубых диспропорций телосложения обычно не наблюдается. Однако чрезмерной относительной длиной отличаются предплечья и голени, голова относительно мала, с удлиненным лицом. Мышечная система в начале заболевания в большинстве случаев развита хорошо, но в дальнейшем возникает мышечная слабость, быстрая утомляемость, иногда мышечная гипотрофия. В некоторых случаях размеры внутренних органов непропорционально велики, в других случаях отстают от роста тела и возникает их относительная функциональная недостаточность (в частности, сердечно-сосудистой системы). В большинстве случаев наблюдается гипергликемия, может развиться сахарный диабет. Со стороны половой сферы обычно отмечаются явления более или менее выраженного гипогенитализма; в более поздних стадиях заболевания наступает бесплодие. Часто отмечаются различные отклонения в психической сфере: снижение интеллекта, инфантильность, нарушения сна, ипохондрические и депрессивные синдромы. Гигантизм может сопровождаться патологией ряда других периферических эндокринных желез.

В основе этиологии гигантизма лежат опухолевые процессы (эозинофильная аденома) и гиперплазия эозинофильных клеток ПДГ, связанная с чрезмерными стимулирующими влияниями гипоталамуса. Нередко прослеживается связь с перенесенными в детстве инфекционными заболеваниями. Определенное значение может иметь наследственная предрасположенность. Нередко этиология гигантизма остается неизвестной.

Акромегалия. Чрезмерная продукция соматотропина у взрослых приводит к развитию этого заболевания, которое характеризуется возобновлением периостального роста костей, вследствие чего происходит их утолщение и деформация. Анаболическое действие СТГ проявляется также в увеличении массы мягких тканей и внутренних органов. Акромегалия, как правило, сопровождается стойкой гипергликемией и часто — сопутствующим сахарным диабетом, обусловленным недостаточностью инсулярного аппарата. Нередко наблюдаются симптомы нарушений функции и других эндокринных желез.

Проявления акромегалии характеризуются многочисленными субъективными симптомами: головной болью, слабостью, сонливостью, болями в суставах, снижением остроты зрения, половыми расстройствами.

Весьма характерны постепенные изменения внешности: обезображивающее укрупнение черт лица и увеличение дистальных отделов конечностей (кистей и стоп). Утолщаются кости черепа, выступают надбровные и скуловые дуги, челюсти выдаются вперед. Увеличиваются нос, губы, уши, язык; грубеет голос, возникают трофические расстройства кожи и др.

Этиология акромегалии в принципе такая же, как у гипофизарного гигантизма.

Как и при вызванном эозинофильной аденомой аденогипофиза гигантизме, многообразные проявления акромегалии связаны как с определяющим значением увеличенного образования соматотропина и некоторых других гормонов, так и непосредственно с ростом интракраниальной опухоли.

Раннее половое созревание и другие нарушения в половой сфере. Данная группа эндокринных расстройств обусловлена чрезмерной секрецией аденогипофизом гонадотропинов. Ранние формы патологии проявв-

ляются в явно преждевременном половом созревании. Уже в возрасте нескольких лет (6—7 и менее) развиваются половые железы, у мальчиков начинается сперматогенез, у девочек — созревание фолликулов, овуляция и менструации, появляются свойственные пубертатному периоду вторичные половые признаки. Размеры тела, умственное развитие и психосексуальное поведение при этом соответствуют паспортному возрасту.

Наиболее частой причиной заболевания являются опухоли промежуточного мозга. В результате, предположительно, происходит «растормаживание» секреции гонадотропинов аденогипофизом. В качестве этиологических факторов могут выступать также инфекционные энцефалиты и дегенеративные энцефалопатии.

Гиперпродукция гонадотропинов у взрослых проявляется главным образом у женщин в виде нарушений овариально-менструального цикла и нормального течения беременности.

Синдром персистирующей лактации. Данное заболевание вызвано избыточной продукцией пролактина. Проявляется у женщин двумя главными симптомами: непрерывным выделением молока из молочных желез, не связанным с беременностью и кормлением ребенка (галактореей), и отсутствием менструаций (аменореей). У мужчин возникает снижение половой активности и, реже, гинекомастия.

Наиболее частой причиной заболевания служит пролактинпродуцирующая аденома гипофиза — пролактинома. Усиленная выработка пролактина может быть связана с супраселлярными опухолями, сдавливающими портальные сосуды и прекращающими доступ в аденогипофиз тормозящего гипоталамического фактора — пролактостатина, или опухолями гипоталамуса, например, краниофарингеомами, разрушающими структуры, образующие пролактостатин. Эти структуры могут быть повреждены и при воздействии других патогенных факторов. Синтез пролактостатина может также подавляться некоторыми фармакологическими препаратами (например, противозачаточными средствами, антагонистами дофамина и др.).

Гиперсекреция меланотропина промежуточной долей гипофиза, приводящая к потемнению кожи, самостоятельного патологического значения не имеет и является лишь признаком некоторых других эндокринных нарушений.

37.4. ГОРМОНЫ НЕЙРОГИПОФИЗА, ИХ СВОЙСТВА, РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ

37.4.1. Гормоны нейрогипофиза и их основные эффекты

Нейрогипофиз секретирует два гормона пептидной природы: антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) и окситоцин. Оба гормона образуются в нейросекреторных клетках переднего гипоталамуса, поступают по их аксонам в заднюю долю гипофиза; выделяются из терминалей и накапливаются в нейрогипофизе, откуда затем поступают в кровоток.

Антидиуретический гормон. Усиливает реабсорбцию воды из мочи в дистальных отделах почечных канальцев и является важнейшим регулятором водного баланса организма. Эпителий дистальных почечных канальцев отличается относительно плохой проницаемостью для воды. Поэтому она не может свободно следовать за реабсорбируемым в канальцах натрием и моча становится относительно гипотоничной. Под влиянием АДГ стенка дистального канальца становится водопроницаемой, вода реабсорбируется по осмотическому градиенту, происходят концентрация мочи и уменьшение ее конечного объема. Это действие АДГ касается лишь факультативной резорбции воды.

Механизм действия АДГ, по современным представлениям; опосредован активацией в клетках канальцевого эпителия и собирательных трубочек аденилатциклазы и увеличенным образованием цАМФ. Повышенное содержание цАМФ увеличивает проницаемость клеточных мембран для воды.

Выраженный вазопрессорный эффект АДГ реализуется лишь при его концентрациях, во много раз (порядка 10^3) превышающих антидиуретические. В физиологических условиях вазопрессорное действие не проявляется (хотя нельзя полностью исключить такое действие в условиях травм и других стрессорных состояний, когда происходит усиленное вымывание гормонов из нейрогипофиза; возможны также клинические состояния, сопровождающиеся повышением чувствительности сосудов к АДГ).

Окситоцин. Вызывает сокращение мышцы матки и миоэпителиальных клеток молочных желез. Действие на

матку проявляется главным образом в процессе родов, принимает участие в их инициировании, а также в последующих стадиях. В период беременности матка защищена от действия окситоцина прогестероном. К концу срока беременности десенсибилизирующий эффект прогестерона ослабевает и окситоцин может проявить свое действие. Некоторое значение имеют вызываемые окситоцином сокращения матки и в процессе оплодотворения.

О функциях окситоцина в мужском организме достаточно достоверных сведений нет.

37.4.2. Регуляция функций нейрогипофиза

Регуляция секреции АДГ. Основным регулирующим фактором является осмотическое давление крови. Оно воспринимается осморецепторным аппаратом, расположенным в той же области гипоталамуса, где образуется АДГ, т.е. главным образом в супраоптическом ядре. При повышении осмотического давления крови секреция АДГ усиливается, стимулируется реабсорбция воды в почечных канальцах и гиперосмия крови устраняется. При понижении осмотического давления крови происходят противоположные процессы.

Опосредованно через реабсорбцию натрия участвует в регуляции секреции АДГ альдостерон, в свою очередь связанный с изменениями объема крови и почечного кровотока (см. лекцию по патофизиологии надпочечников).

На секрецию АДГ оказывает определенное влияние и ряд других факторов: высокая температура стимулирует, а низкая тормозит секрецию; секреция усиливается при воздействии различных стрессорных факторов (боль, психоэмоциональное напряжение, травмы и др.). На секрецию АДГ стимулирующе влияют никотин, морфин, эфир, снотворные средства; ингибирующе — алкоголь, атропин, альфа-блокаторы. Периферическое действие АДГ на уровне рецепции в «клетках-мишенях» блокируется солями лития.

Регуляция секреции окситоцина. Окситоцин принимает участие в репродуктивных процессах и, соответственно, его секреция стимулируется импульсами, связанными с этими процессами: растяжением родовых путей, раздражением наружных половых органов и сосков при кормлении грудью.

37.4.3. Типовые формы нарушений функций нейрогипофиза

Гипосекреция АДГ. Проявлением дефицита АДГ является несахарный диабет. Причины и механизмы его разнообразны, однако при первичных формах нарушения возникают всегда в гипоталамусе, а не в нейрогипофизе. Даже полное отсутствие нейрогипофиза (поражение патологическим процессом или хирургическое удаление) не вызывает постоянного несахарного диабета (если сохраняется возможность поступления гормона из культи ножки гипофиза).

Выделяют несколько различных по этиологии и патогенезу форм несахарного диабета:

1) первичная форма, связанная с опухолями гипоталамуса, воздействием на него различных повреждающих факторов или с дегенерацией гипоталамических ядер неизвестной этиологии (возможно, аутоиммунного характера);

2) семейная (наследственная) форма, встречающаяся в двух вариантах: наследственный ферментный дефект и неспособность к синтезу АДГ (наследуется как аутосомно-доминантный или сцепленный с полом рецессивный признак); другой вариант несахарного диабета, имеющий периферический патогенез, не связан с гипосекрецией АДГ и лишь условно включен в данный раздел; речь идет о наследственном дефекте почечных рецепторов АДГ, блокирующем их чувствительность к гормону;

3) нефрогенная форма, связанная с приобретенной патологией почечных канальцев; разновидностью данной формы является, например, снижение чувствительности дистальных канальцев к АДГ в поздних стадиях первичного гиперальдостеронизма, обусловленная длительным усиленным выделением калия.

Главным проявлением несахарного диабета является постоянная полиурия, достигающая 20 л мочи и более в сутки. Она сопровождается вторичной резко выраженной жаждой (полидипсией), иногда приобретающей доминантный поведенческий характер (больные могут пить любую грязную воду, собственную мочу и т.п.). Необходимость в частых мочеиспусканиях (особенно ночью) и постоянном питье могут вызывать у больных крайне тягостное субъективное состояние. В случае не-

возмещения потери воды легко может возникнуть дегидратация организма. Как и при других эндокринопатиях, помимо непосредственных последствий нарушений секреции гормона, общая картина заболевания может в большой степени зависеть от конкретных причин, его вызвавших.

Гипосекреция окситоцина. Может возникать при первичных формах несахарного диабета; однако характерных проявлений не имеет. Лишь в некоторых случаях появляются затруднения при грудном кормлении.

Гиперсекреция АДГ. Данная форма патологии описана под названием «гипергидропексический синдром» (*синдром Пархона*), или «синдром разбавленной гипонатриемии» (*синдром Шварца—Бартера*).

Указанный синдром может возникать после некоторых повреждений мозга (в частности, после нейрохирургических вмешательств), при повышении внутричерепного давления, возможно, после инфекционных заболеваний, а также в результате эктопической продукции АДГ или подобных ему веществ опухолями неэндокринных органов (особенно легких).

Заболевание проявляется олигурией, гипергидратацией и связанной с гемодилюцией гипонатриемией.

Гиперсекреция окситоцина. Такая эндокринопатия у человека не описана.

38. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Профессор Н.И.Лосев
Доцент С.П.Бурцев

Надпочечники (син. надпочечные железы: неточный син. адреналовые железы; лат. glandulae suprarenales, epinephra, hypernephra) представляют собой парные эндокринные органы, расположенные в забрюшинном пространстве над верхними полюсами почек. Каждый надпочечник (НП) состоит из внутреннего мозгового вещества (лат. medulla — мозг) и наружного коркового вещества (лат. cortex — кора). Мозговое вещество и корковое вещество различны по происхождению, строению, функции и характеру продуцируемых гормонов. Корковое вещество (кора) НП происходит из мезодермы и образует несколько стероидных гормонов — кортикосте-

роидов; мозговое вещество происходит из эктодермы и продуцирует биогенные моноамины — катехоламины.

Кора надпочечников имеет жизненно важное значение; функция мозгового вещества может заменяться синтезом катехоламинов вненадпочечниковой хромаффинной тканью.

Гормоны НП обладают большим разнообразием биологических свойств и весьма широким спектром действия на обменные процессы, участвуют в регуляции многих физиологических функций в обычных условиях и в процессе адаптации организма к меняющимся условиям, в том числе при воздействии экстремальных факторов.

Гормоны коры НП действуют в «клетках-мишенях» аналогично другим стероидным гормонам. Проникнув в клетку, они после связи с цитозольным специфическим рецептором в виде комплекса «гормон-рецептор» транспортируются в ядро клетки и, после связи с акцептором хроматина инициируют образование информационной РНК (иРНК) и протеосинтетические реакции.

38.1. КОРКОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ

Корковое вещество НП состоит из трех зон: клубочковой (zona glomerulosa), пучковой (zona fasciculata) и сетчатой (zona reticularis).

Клубочковая зона синтезирует минералокортикоиды, главным из которых является альдостерон; другие минералокортикоиды играют лишь второстепенную роль. Основная точка приложения действия альдостерона — почки; он действует также на слюнные железы, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему. В почках альдостерон стимулирует канальцевую реабсорбцию натрия и экскрецию ионов калия, водорода, аммония и магния. Резорбируемая фракция натрия относительно невелика, однако этот процесс играет важнейшую роль в поддержании электролитного гомеостаза организма, а также имеет существенное значение в регуляции объема экстрацеллюлярной жидкости. Подобное воздействие (хотя и значительно более слабое) оказывает альдостерон и на внепочечный транспорт натрия и калия. Через натрий альдостерон оказывает значительное влияние на резистивные сосуды, способствуя повышению их тонуса.

В регуляции биосинтеза и секреции альдостерона участвуют несколько механизмов: ренин-ангиотензинновая система через образование ангиотензина-II, связанное с изменением объема крови и ее давлением; непосредственная субстратная регуляция через концентрацию натрия и калия; определенное влияние на образование альдостерона оказывают АКТГ и, возможно, некоторые другие факторы.

Пучковая зона продуцирует глюкокортикоиды (ГК) — гидрокортизон (кортизол) и кортикостерон, главная роль принадлежит кортизолу.

ГК обладают разнообразными метаболическими и физиологическими (патофизиологическими) эффектами. Метаболические воздействия ГК проявляются главным образом в сфере углеводного и белкового обмена; они участвуют также в жировом, водно-электролитном обмене и некоторых других метаболических процессах.

ГК способствуют всасыванию углеводов в кишечнике, тормозят их превращение в печени в жиры, способствуют накоплению гликогена в печени, ослабляют утилизацию глюкозы в мышцах, соединительной ткани, лимфоидной ткани. Особо важное значение имеет способность ГК стимулировать процессы глюконеогенеза из аминокислот, жирных кислот и глицерина, т.е. мобилизовать резервные источники углеводов при израсходовании их непосредственных запасов.

Своеобразно влияние ГК на белковый обмен. Они активируют синтез многих ферментных и неферментных белков в печени и в то же время обладают выраженным ингибирующим синтез и катаболическим действием в отношении белков мышц, соединительной ткани, лимфоидной и других тканей.

Сложное действие оказывают ГК на жировой обмен Помимо торможения липогенеза и усиления мобилизации жира из депо и кетогенеза, они оказывают пермиссивное действие на жиромобилизующий эффект катехоламинов, а при длительном избытке способствуют избыточному отложению жира с характерной его топографией.

Роль ГК в поддержании артериального давления в основном обусловлена их пермиссивным свойством, участвующим в реализации действия катехоламинов на сосудистые стенки и миокард, а также стимуляцией синтеза катехоламинов.

Еще ряд свойств, присущих ГК, проявляется главным образом в патологических условиях или при длительном воздействии значительных доз экзогенных гормонов.

1) *Противовоспалительное действие ГК* обусловлено их сильно выраженным стабилизирующим действием в отношении мембран клеток и их органелл (лизосом, митохондрий и др.), торможением освобождения гистамина, серотонина, синтеза кининов и простагландинов, адгезии и эмиграции лейкоцитов, влиянием на активность комплемента и др.

2) *Противоаллергическое и иммуносупрессивное* (депрессивное) *действие ГК* включает ряд их противовоспалительных свойств. Кроме того, ГК тормозят образование лимфоцитов и способствуют их разрушению, инволюции лимфоидной ткани и лимфопении. Одним из проявлений действия ГК служит также эозинопения.

3) ГК ограничивают и подавляют *размножение и активность фибробластов* и образование коллагена. В связи с этим (а также с катаболическим эффектом в белковом обмене) ГК могут тормозить заживление механических и других повреждений тканей (ран и др.).

4) В пищеварительной системе ГК *вызывают усиленную секрецию соляной кислоты и пепсина* и могут способствовать возникновению язвы.

Регуляция продукции и выделения ГК. Выделение ГК в течение суток происходит неравномерно, достигая максимума к 7—8 ч утра и спадая до минимума около полуночи.

Продукция ГК полностью находится под контролем АКТГ, в свою очередь контролируемого гипоталамическим кортикотропиносвобождающим фактором (CRF). В гипоталамусе происходит интеграция информации, поступающей из лимбической системы, ретикулярной формации и высших отделов ЦНС. Выделение CRF — стимулируется также адреналином мозговой части надпочечников. Между уровнем ГК и CRF (возможно, и непосредственно АКТГ) в норме существует отрицательная обратная связь.

1.3. **Сетчатая зона** НП синтезирует мужские сексуальные (андрогенные) гормоны — дегидроэпиандростерон и некоторые другие кетостероиды, а также следовые количества женских половых гормонов — эстрогенов.

Андрогенные гормоны влияют на развитие мужских наружных половых органов и вторичных половых признаков, а также на другие внешние признаки мужского организма (строение тела, лица, тембр голоса) и некоторые свойственные мужским особям особенности поведения. Кроме того, андрогены обладают выраженным анаболическим действием, усиливая синтез белков (особенно скелетных мышц).

Секреция андрогенов находится под контролем АКТГ. Однако в отличие от кортизола в системе регуляции их синтеза не реализуется в заметной степени обратная связь и при повышении их уровня ингибирования синтеза CRF и АКТГ не происходит.

38.1.1. Гипофункциональные состояния коры надпочечников

Острая тотальная недостаточность. Может возникать при двустороннем грубом повреждении коры НП в результате травмы, кровоизлияния, связанного с родовой травмой, общей капилляропатией или неадекватным применением антикоагулянтов, при тромбозе сосудов (вен), ДВС-синдроме, тяжелых инфекциях (особенно при менингококковом сепсисе). Удаление пораженного гормонально активной опухолью НП также может привести к острой недостаточности в связи с атрофией парного НП.

При отсутствии эффективного лечения быстро развиваются прогрессирующая мышечная слабость, тяжелая артериальная гипотензия, диспепсические явления и наступает смерть от острой недостаточности кровообращения.

Хроническая форма недостаточности НП (*болезнь Аддисона*). Может быть связана с двусторонним туберкулезным процессом, метастазами опухолей, токсическими поражениями НП (например, при хронической интоксикации некоторыми инсектицидами — ДДТ и др.), амилоидозом и др. Часто встречаются так называемые идиопатические гипокортикализмы, обусловленные атрофией НП аутоиммунного происхождения. У части таких больных имеются антитела против всех стероидогенных клеток и гипокортицизм комбинируется у них с гипогонадизмом. Нередко встречаются комбинации с

другими аутоиммунными заболеваниями (тиреоидит, сахарный диабет и др.).

Парциальные формы гипокортицизма обычно связаны с ферментными дефектами.

Вторичные (центральные) формы недостаточности НП могут быть вызваны дефицитом АКТГ вследствие повреждения аденогипофиза или (редко) гипоталамуса. Гипофизарный гипокортицизм может быть компонентом пангипопитуитаризма при тяжелых поражениях гипофиза.

Имеются случаи резистентности к кортизолу, связанные с аномалиями глюкокортикоидных рецепторов.

Хронический гипокортицизм проявляется астенизацией, апатией, снижением работоспособности, мышечной слабостью, артериальной гипотензией, анорексией, похуданием. Нередко наблюдается полиурия в сочетании с почечной недостаточностью. Периферический (первичный) гипокортицизм сопровождается характерной пигментацией кожи и слизистых оболочек, связанной с повышенным уровнем АКТГ.

В зависимости от причины и эффективности лечения хронические формы недостаточности НП могут продолжаться длительное время или переходить в острую форму (так называемый аддисоновский криз).

В основе проявления тотального гипокортицизма лежит недостаточность эффектов всех гормонов НП.

Мышечная слабость связана с нарушением электролитного баланса (дефицит альдостерона) и гипогликемией (дефицит ГК), а также уменьшением мышечной массы (вследствие дефицита андрогенов). Артериальная гипотензия связана с гипонатриемией, выпадением пермиссивного эффекта ГК и вследствие этого снижения реактивных свойств сосудистой стенки к прессорным влияниям. Гипотензия может усугубиться ослаблением сократительной функции сердца.

Потеря натрия сопровождается полиурией, гипогидратацией, сгущением крови. Наряду с артериальной гипотензией ухудшение реологических свойств крови приводит к уменьшению клубочкового кровотока, эффективного фильтрационного давления и общего объема фильтрации. Отсюда наряду с полиурией может возникать недостаточность выделительной функции почек. Пищеварительные расстройства связывают с недостаточ-

ной секрецией пищеварительных соков и интенсивным выделением слизистой оболочкой кишечника иона натрия (недостаток альдостерона), что приводит к профузным поносам и также способствует гипогидратации.

Гипоальдостеронизм. Изолированная (парциальная) недостаточность продукции альдостерона встречается сравнительно редко. Она может возникнуть вследствие нарушения механизмов, стимулирующих его секрецию (система ренин — ангиотензин), первичного ферментного дефекта в клубочковой зоне коры НП с нарушением последних этапов биосинтеза альдостерона при нормальном образовании кортизола и кортикостерона. Встречается также врожденный так называемый псевдогипоальдостеронизм, обусловленный низкой чувствительностью эпителия почечных канальцев к альдостерону. Изолированный гипоальдостеронизм может возникнуть после удаления одного из НП по поводу опухоли альдостеромы, когда в другом НП клубочковая зона атрофируется.

Проявления гипоальдостеронизма определяются недостаточной продукцией альдостерона на фоне нормальной или повышенной секреции других гормонов, в частности глюкокортикоидов. Отмечаются быстрая утомляемость, мышечная слабость, артериальная гипотензия, периодические обморочные состояния, брадикардия до полной атриовентрикулярной блокады (приступы Адамса—Стокса), гипонатриемия и гиперкалиемия.

38.1.2. Гиперфункциональные состояния коры надпочечников

38.1.2.1. Гиперальдостеронизм

Различают две формы избыточной секреции альдостерона: первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

Причиной **первичного гиперальдостеронизма** (*синдром Конна*) обычно является гормонально-активная опухоль, происходящая из клубочковой зоны.

Проявления первичного гиперальдостеронизма сводятся к трем основным группам симптомов: сердечно-сосудистым, почечным, нервно-мышечным. Избыточное выделение альдостерона нарушает водно-электролитный баланс организма. Основными проявлениями этих нарушений служат почечная задержка натрия и потеря ка-

лия. Для восполнения дефицита калия в крови и внеклеточной жидкости последний выходит из клеток. Взамен потерянного клетками калия внутрь клеток поступают Na^+, Cl^-, H^+. Накопление натрия в клетках стенок сосудов приводит к их гипергидратации, сужению просвета, увеличению периферического сопротивления и повышению артериального давления. Артериальной гипертензии способствует также увеличение чувствительности сократительных элементов сосудистых стенок к действию прессорных аминов. При длительном течении заболевания значительное повышение артериального давления возникает как правило. В результате гипертензии часто встречаются (особенно у детей) изменения глазного дна, приводящие к нарушению зрения вплоть до слепоты. Нередко наблюдаются нарушения ритма сердца, характерные для гипокалиемии изменения ЭКГ.

В начальной стадии болезни суточный диурез понижен. Позднее олигурия сменяется стойкой полиурией, которая обусловлена дегенерацией эпителия почечных канальцев и снижением их чувствительности к АДГ. Полиурией отчасти объясняется тот факт, что при синдроме Конна отеки возникают довольно редко. Имеет существенное значение также то, что осмолярность межклеточной жидкости изменяется мало, а внутриклеточная повышается.

Как правило, имеются нарушения в нервно-мышечной системе: мышечная слабость, парестезии, судороги; иногда вялые параличи.

Вторичный гиперальдостеронизм может возникать при некоторых физиологических состояниях: сильное физическое напряжение, менструация, беременность и лактация, высокая внешняя температура с интенсивным потоотделением и др.

Патологический гиперальдостеронизм возникает при трех группах заболеваний, сопровождающихся гиповолемией, ишемией почек и нарушением функции печени.

К первой группе относятся острая кровопотеря, различные формы сердечной недостаточности, нефрозы с выраженной протеинурией и гипопротеинемией. В этих случаях усиленная продукция альдостерона связана с активацией ренин-ангиотензинной системы в ответ на гиповолемию.

Активация данной системы возникает и при заболеваниях почек, сопровождающихся их ишемией.

Повышение уровня альдостерона при заболеваниях печени (главным образом при циррозе) связано с тем, что этот гормон, как и многие другие, метаболизируется в основном в печени; определенное значение имеет и уменьшение образующихся в печени глюкуроновых соединений альдостерона и соответственно увеличение его свободной активной фракции.

Вторичный гиперальдостеронизм также проявляется задержкой натрия, артериальной гипертензией, гипергидратацией и некоторыми другими симптомами, свойственными первичному гиперальдостеронизму. Однако при нем в отличие от синдрома Конна в крови имеется высокий уровень ренина и ангиотензина и развиваются отеки, что связано с особенностями этиологии и патогенеза этих двух видов гиперальдостеронизма.

3.8.1.2.2. Гиперпродукция глюкокортикоидов

Причины гиперкортицизма. Избыток глюкокортикоидов может иметь центральное регуляторное происхождение: «вторичное» — гипофизарное, связанное с избытком АКТГ, или «третичное» — гипоталамическое, связанное с избытком кортиколиберина.

Происхождение второй формы гиперкортицизма — первично гландулярной — связано непосредственно с корой надпочечников.

Кроме того, встречаются эктопические очаги продукции АКТГ-подобных веществ в первичных опухолях и метастазах бронхогенного рака, рака щитовидной, поджелудочной железы, матки, яичников и некоторых других.

Болезнь Иценко—Кушинга. Центральный гиперкортицизм представлен болезнью Иценко—Кушинга. В качестве причины данного заболевания с достоверностью была выявлена гормонопродуцирующая опухоль передней доли гипофиза — базофильная аденома. В дальнейшем было установлено, что в ряде случаев болезнь связана не с опухолью гипофиза, а с чрезмерной продукцией соответствующими ядрами гипоталамуса кортикотропин-активирующего фактора (кортиколиберина, рилизинг-фактора, CRF). Избыток этого фактора при-

водит к усиленному образованию базофильными клетками передней доли гипофиза АКТГ, чрезмерной стимуляции пучковой и сетчатой зон ПН и двусторонней гиперплазии этих желез. Основные проявления болезни Иценко — Кушинга связаны при этом с гиперпродукцией глюкокортикоидов. Определенное значение имеют также избыточное образование андрогенов и минералокортикоидов.

Проявления болезни Иценко—Кушинга (И — К). Болезнь И—К чаще наблюдается у женщин молодого и среднего возраста, хотя встречается и в любом другом возрастном периоде.

Симптоматика болезни весьма многообразна, будучи связанной с избыточностью многочисленных эффектов глюкокортикоидов, а отчасти и других гормонов КН. Некоторые из этих симптомов достаточно определенно могут быть увязаны с теми или иными свойствами кортикостероидов, другие проявления заболевания пока однозначному объяснению не поддаются.

Из неспецифических симптомов больных беспокоят общее недомогание, слабость, повышенная утомляемость, головная боль, боли в ногах, спине, сонливость, жажда.

Весьма характерен внешний вид больного: круглое, «лунообразное», багрово-красное лицо, умеренный гипертрихоз (у женщин), диспластическое ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, шеи, верхней половины туловища при непропорционально худых конечностях.

Весьма характерны атрофические западающие багрово-красные или фиолетовые «полосы растяжения» («стрии») на коже живота, плеч, молочных желез, внутренней поверхности бедер.

Часто выявляется остеопороз — поражение белковой матрицы костей с вторичной их деминерализацией, нередко приводящее к так называемым патологическим переломам позвонков, ребер и др.

«Стрии» и костные изменения связывают с белковокатаболическим и антианаболическим действием избытка глюкокортикоидов.

Как правило, значительно страдает сердечно-сосудистая система. Развивается стойкая высокая артериальная гипертензия с вторичными нарушениями, свойственны-

ми данному виду патологии: расстройством мозгового кровообращения, ретинопатией, сморщенной почкой, перегрузочной формой сердечной недостаточности. В генезе кардиальных нарушений существенное значение может иметь так называемая электролитно-стероидная кардиопатия, связанная с локальными электролитными сдвигами в различных участках миокарда — увеличением внутриклеточного натрия и уменьшением калия. Таким образом, перегрузочная форма сердечной недостаточности сочетается с миокардиальной. Основная роль в сердечно-сосудистых расстройствах при болезни И—К принадлежит нарушениям электролитного баланса, в частности задержке натрия. Определенное значение имеет также пермиссивное действие ГК в отношении прессорных влияний на резистивные сосуды.

Наряду с указанными проявлениями при болезни И—К часто имеется снижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, гнойничковым поражениям кожи, инфекциям мочевыводящих путей и др. Эти явления связаны с иммунодепрессивным действием избытка ГК.

Как правило, при болезни И—К наблюдается пониженная толерантность к глюкозе, гипергликемия и нередко — сахарный диабет. В основе данных нарушений лежат гипергликемизирующее и «контринсулярные» свойства ГК.

Имеют место также нарушения свертывающей системы крови, кровотечения, тромбоэмболии; в периферической крови обнаруживаются лимфопения, эозинопения, эритроцитоз.

Нередко возникают различные нарушения в половой сфере, неврологическом и нервно-психическом статусе.

Первично-гландулярная (периферическая) форма гиперкортизолизма. Данная форма патологии, как было указано выше, может быть вызвана кортикостеромой — гормонально-активной опухолью коры НП, исходящей из пучковой зоны и продуцирующей кортизол, или злокачественной опухолью. Название этого варианта гиперкортицизма иногда не дифференцируют от центральной гипофизарной формы заболевания. Однако в связи с явными различиями в этиологии, патогенезе, некоторых решающих диагностических признаках и терапевтических подходах в настоящее время признается целесообразным использовать понятие и термин «болезнь

Иценко—Кушинга» применительно к центральным, гипоталамо-гипофизарным формам гиперкортицизма, а периферическую, первично-гландулярную форму обозначать термином «синдром Иценко—Кушинга».

Внешние проявления синдрома И—К весьма сходны с симптоматологией болезни И—К. Принципиальное различие, однако, заключается в том, что для болезни И—К характерно сочетание гиперкортицизма с высоким уровнем АКТГ и двусторонней гиперплазией НП. При синдроме И—К продукция АКТГ по механизму обратной связи подавлена первичным избытком ГК и уровень АКТГ в крови понижен.

В клинике широко используется специальная проба с дексаметазоном — весьма активным аналогом глюкокортикоидов (в 30 раз активнее кортизола). При болезни И—К введение относительно небольших его доз подавляет активность коры НП (через торможение выделения АКТГ); при доброкачественной или злокачественной опухоли (синдроме И—К) такой эффект отсутствует.

Принципиальным отличием синдрома и болезни И—К является также то, что во втором случае обнаруживается двусторонняя диффузная гиперплазия НП, а при синдроме И—К (аденоме или карциноме) — одностороннее увеличение с атрофией другого НП, вызванной избытком ГК, продуцируемых опухолью.

Эктопический гиперкортицизм. При этой патологии проявления в основном те же, что при болезни и синдроме И—К. Как и при синдроме И—К, высокий уровень АКТГ супрессивными дозами кортикоидов подавить не удается. Многие клинические проявления заболевания могут быть, конечно, связаны с характером, локализацией и стадией опухолевого процесса.

Своеобразная форма гиперкортицизма, не связанная с нарушением гормонообразования в коре НП, иногда встречается **при поражениях печени** (циррозах и др.). В нормальных условиях большая часть образовавшегося в НП кортизола (до 80 %) комплексируется в крови со специфическим кортикостероид-связывающим глобулином — транскортином, до 10 % связаны с альбуминами, и не более 10 % кортизола плазмы находится в свободном состоянии и проявляет свою биологическую активность. При поражении печеночных клеток синтез транскортина нарушается, что может привести к увеличению

свободной фракции кортизола в крови и возникновению так называемого кушингизма — симптомокомплекса, сходного с синдромом И—К, хотя обычно менее ярко выраженным.

38.1.2.3. Гиперпродукция гормонов сетчатой зоны коры надпочечников. Адреногенитальный (кортикогенитальный) синдром (КГС)

Данный вид нарушения функций коры НП встречается в двух основных формах: врожденной вирилизирующей (от лат. virilis — мужской, свойственный мужчине; син. андрогенизирующий, маскулинизирующий) гиперплазии коры НП и гормонально-активной опухоли — андростеромы (андробластомы).

Врожденная форма кортикогенитального синдрома. Заболевания этой группы связаны с нарушениями синтеза гормонов в коре НП, в результате чего в кровь поступает избыточное количество стероидов с андрогенными свойствами. Основные проявления патологии обусловлены вирилизирующим и анаболическим действием данных гормонов.

В этиологии врожденного КГС главную роль играет наследственность. Заболевание нередко носит «семейный» характер и особенно часто проявляется у однояйцевых близнецов. Вместе с тем развитию данного заболевания могут способствовать различные неблагоприятные факторы во время беременности матери: токсикоз, применение гормональных препаратов и др.

В основе врожденного КГС лежат дефициты ферментов 21-гидроксилазы, 11-гидроксилазы и, возможно, 3-дегидрогеназы, участвующих в многоэтапном синтезе кортикостероидов.

Проявления и патогенез врожденных КГС. Различают три клинические формы заболевания:

1) простая вирилизирующая форма (наиболее частая);

2) вирилизм с гипотоническим синдромом («сольтеряющая» форма);

3) вирилизм с гипертензивным синдромом (встречается редко).

Считается, что две первые формы связаны с дефицитом 21-гидроксилазы, а третья форма — с дефицитом 11-бета-гидроксилазы. Во всех случаях нарушается синтез

кортизола, кортикостерона и альдостерона, что сопровождается накоплением андрогенных предшественников и увеличением образования гипофизарного АКТГ. Последнее обусловлено по механизму обратной связи дефицитом кортизола; в то же время андрогены тормозящим влиянием на синтез АКТГ не обладают. Избыток АКТГ дополнительно стимулирует сетчатую зону, усиливая образование андрогенов и вызывая гиперплазию НП. Из-за дефицита необходимых для синтеза кортизола ферментов стимулирующее влияние АКТГ на пучковую зону и синтез кортизола реализоваться при этом не может.

Проявления КГС наиболее ярко выражены у особей женского пола и в большинстве случаев обнаруживаются сразу после рождения (хотя имеются и случаи значительно более позднего проявления признаков болезни). Как правило, дети с этим заболеванием рождаются крупными в результате анаболического действия андрогенов. Если гиперпродукция андрогенов возникла на раннем этапе развития плода, изменения наружных половых органов у девочек выражены настолько резко, что бывает трудно установить пол новорожденного (женский псевдогермафродитизм). В случаях, когда избыток андрогенов проявляется только после рождения, наружные половые органы имеют нормальный вид и их изменение происходит постепенно по мере нарастания дисфункции НП. Ранним признаком вирилизации у девочек является также появляющееся в возрасте 2—5 лет, а иногда и раньше ненормального, избыточного оволосения — гипертрихоз (или гирсутизм): рост волос на лобке, в подмышечных впадинах, на лице, спине, конечностях. В более поздние сроки избыток андрогенов сказывается и на строении тела девочек. В связи с усилением анаболизма вначале отмечается быстрый рост, однако в результате преждевременного окостенения эпифизов трубчатых костей рост вскоре прекращается и в конечном итоге обычно имеется низкорослость. Характерны чрезмерное развитие скелетной мускулатуры и большая физическая сила. При отсутствии или неэффективности лечения андрогенизация прогрессирует и девочки приобретают еще более мужеподобный вид: усиливается рост волос на лице (усы, борода) и теле, грубеет голос. Молочные железы не развиваются, менструации не наступают. У взрослых женщин также наблюдается амено

рея, атрофия матки и молочных желез, телосложение приближается к мужскому типу, часто появляется облысение. Имеются также определенные отклонения в поведенческих особенностях.

Мальчики с врожденной гиперплазией НП обычно рождаются с нормальной дифференциацией наружных половых органов. В дальнейшем происходит раннее ложное половое созревание по изосексуальному типу: явно преждевременно развиваются вторичные половые признаки и наружные половые органы (макрогенитосомия). В то же время из-за торможения избытком андрогенов образования гипофизарных гонадотропинов половые железы остаются недоразвитыми и сперматогенез может полностью отсутствовать. Весьма характерен внешний вид больных: низкий рост, короткие нижние конечности и сильно развитая мускулатура (так называемый «ребенок-геркулес»).

При гипотензивной (сольтеряющей) форме КГС в связи с резким уменьшением продукции альдостерона, наряду с описанными выше характерными признаками КГС, наблюдаются серьезные нарушения электролитного баланса: утеря натрия: гиперкалиемия, гипогидратация и как следствие — артериальная гипотензия. Нередко развиваются кризы с судорогами и расстройствами гемодинамики вплоть до коллапса, иногда — со смертельным исходом.

КГС с гипертензивным синдромом характеризуется значительным избытком дезоксикортикостерона, что ведет к стойкому повышению артериального давления. Имеются также отчетливые признаки вирилизации вплоть до псевдогермафродитизма у девочек и макрогенитосомии у мальчиков.

Сравнительно нередко встречаются стертые формы КГС, проявляющиеся нерезко выраженными симптомами гиперпродукции андрогенов: умеренным гипертрихозом, нарушением менструального цикла и др.

Приобретенная форма КГС. Андростерома. Данная форма КГС вызывается гормонально-активной опухолью, происходящей из сетчатой зоны НП и продуцирующей большое количество андрогенов.

Опухоль может носить доброкачественный или злокачественный характер и развиться в любом возрастном периоде.

Проявления заболевания у женщин весьма характерны и совпадают с врожденным КГС. При раннем возникновении опухоли у мальчиков также имеются характерные признаки КГС. У взрослых мужчин с нормально развитыми вторичными половыми признаками при возникновении андростеромы бывает трудно выявить прогрессирование вирилизма, в связи с чем заболевание часто своевременно не диагностируется.

В отличие от врожденного КГС при андростероме обычно нет значительного повышения содержания АКТГ в плазме, но резко увеличено выделение с мочой 17-кетостероидов (иногда до 1000 мг в сутки!).

38.2. МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ

Мозговое вещество НП синтезирует и выделяет два гормона, являющихся производными аминокислоты тирозина: катехоламины адреналин и норадреналин. В нормальных условиях надпочечники выделяют значительно больше адреналина (около 80 %).

Метаболические и физиологические эффекты катехоламинов многообразны. Они оказывают выраженное прессорное гипертензивное действие, стимулируют работу сердца, влияют на гладкую мускулатуру, регуляцию углеводного обмена, катаболизм белков, окислительные процессы, гормональную активность некоторых эндокринных желез и многое другое.

Метаболические и физиологические эффекты адреналина и норадреналина во многом совпадают, хотя между ними имеется и ряд отличий.

Эти отличия, однако, сказываются лишь на некоторых деталях реально встречающихся эндокринных расстройств и в этом плане существенного значения не имеют.

Недостаточность гормонообразования мозгового вещества НП как самостоятельная форма эндокринопатий практически не встречается. Даже двустороннее удаление мозгового вещества обычно не сопровождается видимыми расстройствами. Это связано с тем, что в организме помимо мозгового слоя НП имеется достаточное количество хромаффинной ткани, способной продуцировать адреналин.

Чрезмерная секреция катехоламинов возникает при опухоли, исходящей из мозгового вещества НП,— фе-

хромоцитоме и некоторых других (редких) опухолях хромаффинной ткани.

Усиленное выделение гормонов может провоцироваться психической или физической нагрузкой, болевым раздражением и другими «стрессорными» факторами. В некоторых случаях гиперсекреция гормонов связана с незначительными воздействиями (например, изменениями положения тела, пальпацией железы) или происходит непрерывно.

Для данного заболевания характерны прежде всего сердечно-сосудистые расстройства: тахикардия, спазм периферических сосудов и резкое повышение артериального давления. При пароксизмальной форме больные ощущают тревогу, страх, резкие пульсирующие головные боли, боли в подложечной области; возникают обильное потоотделение, мышечная дрожь, возможны тошнота, рвота, нарушения дыхания, временное прекращение выделения мочи.

В крови отмечается гипергликемия, обусловленная усилением гликогенолиза под влиянием избытка адреналина. При сохраненном диурезе или после его восстановления возникает глюкозурия. В связи с чрезвычайным увеличением периферического сопротивления и перенапряжением левого желудочка может возникнуть его острая недостаточность с застоем крови в малом круге и отеком легких.

В случаях с постоянно повышенным артериальным давлением возникают изменения сосудов (в частности, глазного дна) и другие нарушения, свойственные тяжелой прогрессирующей артериальной гипертензии. При наличии стойкой гипергликемии также могут возникать соответствующие осложнения, включая сахарный диабет.

39. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профессор Н.И.Лосев

Щитовидная железа (glandula thyroidea) — эндокринная железа, расположенная в передней области шеи на уровне гортани и верхнего отдела трахеи, состоит из двух долей (правой и левой), соединенных перешейком. Часто (в 30—50 % случаев) имеется добавочная (пирамидаль-

ная) доля, связанная с перешейком или с левой долей и направленная по срединной линии гортани наверх.

Структурной единицей щитовидной железы (ЩЖ) является фолликул — округлый замкнутый пузырек, заполненный гомогенной массой — так называемым коллоидом. Стенки фолликулов выстланы секреторным (фолликулярным) эпителием. В паренхиме ЩЖ различаются три вида клеток: А, В и С, отличающихся друг от друга в структурном и функциональном отношении. Основную массу клеток железы составляют тироциты (фолликулярные клетки, или А-клетки), вырабатывающие тиреоидные гормоны.

В-клетки — более крупные, чем тироциты; в их цитоплазме выявлены биогенные амины, в том числе серотонин. Число их увеличивается с возрастом; в большом количестве они встречаются, начиная с 50—60 лет.

Парафолликулярные клетки (или С-клетки) синтезируют гормон кальцитонин; эти клетки никогда не контактируют с коллоидом.

39.1. ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. БИОСИНТЕЗ, РЕГУЛЯЦИЯ И МЕТАБОЛИЗМ

39.1.1. Гормоны щитовидной железы

Главными гормонами ЩЖ являются йодистые производные аминокислоты тирозина — тироксин (тетрайодтиронин, T_4) и трийодтиронин (T_3).

Синтез этих гормонов складывается из двух параллельно идущих процессов. Тироциты захватывают из крови и в высокой степени концентрируют ионы йода. Одновременно в зернистой эндоплазматической сети накапливаются поступающие из крови исходные аминокислоты и происходит синтез первичного полипептида. Здесь же начинается присоединение к полипептиду углеводов, образующиеся комплексы перемещаются в пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), там завершается их гликозилирование и образование нейодированного гликопротеида — тиреоглобулина. Путем экзоцитоза последний выделяется через апикальную мембрану тироцитов в просвет фолликула. Тем временем поглощённый в ионизированной форме йод подвергается в субапикальной зоне цитоплазмы тироцитов окислению

при участии фермента пероксидазы и также транспортируется в фолликул. На границе апикальной части тироцита и коллоида происходит йодирование тиреоглобулина с образованием тироксина и трийодтиронина и их депонирование в фолликулах в связанной форме.

Мобилизация гормонов из депо и выделение их в кровоток начинается с обратного поглощения тироцитами коллоида путем фагопиноцитоза, последующего расщепления коллоида протеазами лизосом и завершается поступлением T_4 и T_3 в кровеносные и частично в лимфатические капилляры, оплетающие фолликул.

Кроме йодированных тиреоидных гормонов щитовидная железа синтезирует к а л ь ц и т о н и н — не содержащий йода белковый гормон, образующийся парафолликулярными (С-) клетками. Эти клетки по своему происхождению являются видоизмененными нейронами и содержат значительные количества нейроаминов — норадреналина и серотонина. Одновременная способность вырабатывать белковый гормон служит основанием для включения парафолликулярных клеток ЩЖ в АПУД-систему.

Функция В-клеток определяется накоплением в них биогенных аминов и, по-видимому, потенцированием активности фолликулярного эпителия.

39.1.2. Регуляция секреции гормонов щитовидной железы

Специфическим регулятором образования и секреции T_3 и T_4 является тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), в свою очередь находящийся под контролем гипоталамического тиролиберина. При этом функционируют контуры отрицательной обратной связи между концентрацией тиреоидных гормонов (возможно, и некоторыми параметрами их периферических эффектов) и продукцией ТТГ и тиролиберина.

ТТГ, поступающий к щитовидной железе с током крови, воспринимается специфическими мембранными рецепторами тироцитов и стимулирует ряд процессов в фолликулярных клетках и полости фолликулов: активный транспорт йодидов в тироцит и их окисление, образование гликопротеидов, органификацию йода (соединение его с тирозином), конденсацию моно- и дийодтиро-

зина с образованием T_3 и T_4, протеолиз йодированного тиреоглобулина и мобилизацию свободных гормонов.

Кроме ТТГ, секреция тиреоидных гормонов активируется непосредственно симпатическими импульсами (хотя и не столь интенсивно, как тиротропином). Таким образом, регулирующие влияния гипоталамуса на ЩЖ могут осуществляться как через гипофиз, так и парагипофизарно.

На активность ЩЖ оказывают стимулирующее влияние богатая белками пища, внешнее охлаждение, темнота, морской климат, беременность, роды, лактация; противоположное действие вызывают углеводная пища, высокая температура, яркий свет, горный климат. Тиреотропная активность гипоталамуса и гипофиза ослабляется под воздействием йодидов.

Секреторная активность парафолликулярных клеток ЩЖ, продуцирующих кальцитонин, не регулируется гипофизом и прямо зависит от содержания кальция в крови. Противоположное паратиреоидному гормону действие кальцитонина участвует в поддержании постоянного уровня кальция в организме.

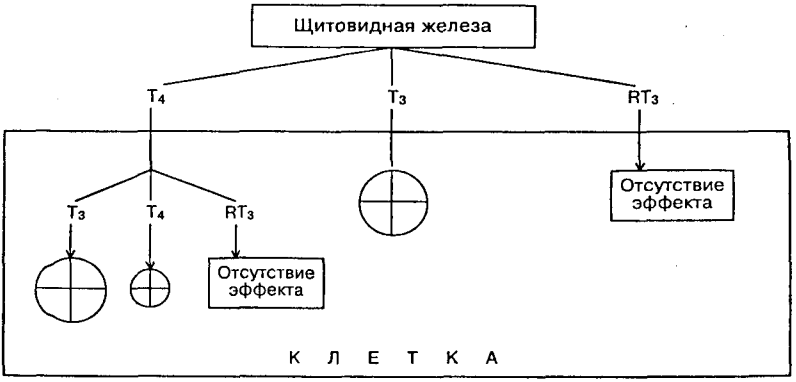
39.1.3. Метаболизм тиреоидных гормонов, их основные эффекты и механизм действия

Почти весь T_4, поступающий в кровь, обратимо связывается с белками сыворотки. Между связанными и свободным T_4 устанавливается динамическое равновесие; при этом гормональная активность проявляется только у свободной фракции. T_3 связывается с белками крови слабее, чем T_4. Рецепция гормонов происходит внутри клеток. Проникнув в клетку, значительная часть T_4 теряет один атом йода, переходя в T_3. Точкой приложения T_4 и T_3 (как поступившего из крови, так и образовавшегося из T_4) является ДНК, где гормон стимулирует транскрипцию и образование РНК.

В настоящее время распространена точка зрения, согласно которой основным действующим в ядре клетки гормоном является T_3, проникающий в ядро без предварительной связи с цитозольным рецептором и реагирующий непосредственно с рецепторами клеточного ядра.

Почти по всем показателям активности тиреоидных гормонов T_3 значительно (в 3—10 раз) превосходит T_4.

Метаболическая активация и инактивация тиреоидных гормонов в клетке



Однако как в самой щитовидной железе, так и в «клетках-мишенях», наряду с синтезом активной формы T_3 (3, 5, 3'-трийодтиронина), образуется некоторое количество так называемого «обратимого» 3,3', 5'-трийодтиронина RT_3, практически лишенного специфической гормональной активности, но способного занимать ядерные рецепторы. Таким образом, поступивший в клетку тироксин частично может оказывать в ней свое специфическое действие непосредственно, частично становится более активным, превращаясь в T_3, и частично инактивируется, превращаясь в RT_3 (схема 31).

В клетках происходит дальнейшее дейодирование и разрушение гормона; при этом освобождающийся йод частично реутилизируется для синтеза новых тиреоидных гормонов.

39.2. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Гормоны щитовидной железы обладают многочисленными метаболическими, физиологическими и морфогенетическими эффектами.

Метаболические эффекты. Весьма ярко выражено влияние тиреоидных гормонов на о к и с л и т е л ь н ы е п р о ц е с с ы. Во многих (хотя и не во всех) органах и тканях увеличивается потребление кислорода.

Особенно выражено это действие в сердце, печени, почках, скелетной мускулатуре, диафрагме, коже. Отсутствует или незначителен эффект в головном мозге, селезенке и лимфатических узлах, половых железах, матке.

Закономерно повышается теплопродукция (калоригенный эффект тиреоидных гормонов). Механизмы данного эффекта не вполне выяснены. Считалось, что в его основе лежит разобщающее действие T_4 и T_3 на процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях. В настоящее время точка приложения T_3 и T_4 на уровне митохондрий не подвергается сомнению. Однако разобщающее действие гормона подтверждено лишь для их концентраций, намного превышающих физиологические.

Основное значение в калоригенном эффекте придается общему повышению интенсивности связанных с образованием и освобождением энергии процессов, усиленной сердечной деятельности, активации синтеза Na^+-K^+ зависимой АТФазы и ионного транспорта через биологические мембраны.

Весьма важное влияние оказывают тиреоидные гормон на белковый обмен. В физиологических концентрациях они контролируют (через влияние на генетический аппарат) синтез ряда клеточных белков (в том числе ферментов), оказывая в целом выраженное протеоанаболическое действие. Существенное значение имеет при этом также стимулирующее действие на секрецию и эффекты соматотропного гормона. Высоким концентрациям T_3, T_4 свойственно, напротив, белковокатаболическое действие: активация протеаз, распада белков, глюконеогенеза из аминокислот, повышение уровня остаточного азота и усиленное выделение его с мочой.

Влияние на жировой обмен характеризуется усилением мобилизации жира из депо, активацией липолиза и окисление жиров, а также торможением липогенеза из углеводов.

Для липоидного обмена характерно, наряду с активацией синтеза холестерина, усиление его использования и выделения печенью; при этом превалируют два последних процесса и в итоге тиреоидные гормоны способствуют снижению уровня холестерина в крови.

На углеводный обмен гомоны щитовидной железы оказывают действие, подобное адреналину: усиливают распад гликогена, тормозят его синтез из глюкозы и ресинтез из молочной кислоты; они способствуют также (как упомянуто выше) протеолизу и глюконеогенезу из белков. Кроме того, они стимулируют всасывание углеводов в кишечнике, оказывая в целом гипергликемизирующее действие.

Тиреоидным гормонам присуще влияние и на ряд других метаболических процессов: водно-электролитный баланс, обмен медиаторов, ферментов, витаминов и др.

Физиологические эффекты. Из физиологических эффектов T_3 и T_4 наиболее выражены активация симпатоадреналовой и сердечно-сосудистой систем. В значительной степени (хотя и не полностью) именно усиление симпатоадреналовых влияний обусловливает гипердинамическое состояние системы кровообращения. Большое значение имеют T_3 и T_4 для функционирования высших отделов ЦНС, в частности для осуществления психических процессов. Тиреоидные гормоны влияют также на систему кроветворения, стимулируя гемопоэз, на пищеварительную систему, усиливая сокоотделение и аппетит, на скелетную мускулатуру, печень, половые железы, надпочечники и другие эндокринные железы.

Первостепенное значение имеют гормоны щитовидной железы (T_3 и T_4) для процессов морфогенеза: соматического развития и формирования центральной нервной системы, прежде всего головного мозга. Особенно важно это действие тиреоидных гормонов на ранних этапах формирования организма — в периоде эмбриогенеза и в раннем постнатальном периоде.

39.3. ГИПОТИРЕОИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ГИПОТИРЕОЗЫ)

39.3.1. Общая этиология и патогенез гипотиреозов

Различают первичные (периферические), вторичные (центральные гипофизарные) и третичные (центрально-гипоталамические) гипотиреозы.

Причины периферических гипотиреозов могут быть весьма разнообразными:

1) врожденная гипо- или аплазия железы;
2) повреждение ткани железы каким-либо патогенным агентом;

3) отсутствие или блок ферментов, необходимых для синтеза гормонов;
4) недостаток необходимого специфического субстрата (йода);
5) внежелезистые причины (транспортная связь, инактивация гормона, дефицит или блокада ядерных рецепторов).

Причиной центральных гипотиреозов могут быть опухолевые и другие поражения гипоталамуса и аденогипофиза, приводящие соответственно к недостаточной продукции тиролиберина и (или) тиротропина.

Дефицит ТТГ может быть одним из компонентов пангипопитуитаризма (см. раздел «Нарушения функций гипофиза»).

39.3.2. Основные формы гипотиреозов

Врожденная микседема (спорадический кретинизм). Наиболее часто данное заболевание обусловлено врожденным пороком развития — атиреозом или гипоплазией щитовидной железы, связанными с неблагоприятными воздействиями на организм матери во время беременности. Возможными причинами врожденной микседемы иногда могут быть врожденные ферментопатии или периферическая ареактивность. В результате возникает наиболее тяжелая форма гипофункциональных заболеваний щитовидной железы — тиреопривный кретинизм. Такие люди медленно развиваются, отличаются малым (нередко близким к карликовому) росту, короткой шеей, короткими руками и ногами, выпяченным животом. Голова у них относительно большая с «квадратным» черепом, спинка носа западает, лицо одутловатое с бессмысленным выражением, язык увеличен и высовывается изо рта. Часто наблюдаются незарастания родничков, нарушения развития зубов. Слабо развиты первичные и вторичные половые признаки. Особенно ярко выражены расстройства со стороны психики — вплоть до идиотии и полного отсутствия какой-либо интеллектуальной деятельности.

Врожденный спорадический кретинизм, за исключением самых тяжелых форм, в большей или меньшей степени поддается рано начатой заместительной терапии тиреоидными гормонами (иногда в сочетании с ТТГ).

Эндемический кретинизм. Известное с давних времен врожденное и наблюдаемое в ряде поколений заболевание, распространенное среди популяций населения, объединенных проживанием в территориально ограниченных (главным образом гористых) местностях. Относительно давно было выяснено, что в большинстве эндемических очагов причиной развития кретинизма является резко выраженный недостаток йода в среде обитания и, следовательно, в воде и пище. Такая этиология эндемического кретинизма подтверждается благоприятным эффектом искусственного введения йодидов в рацион жителей эндемических районов.

Вместе с тем имеется ряд фактов, не позволяющих считать экзогенный дефицит йода единственно возможным фактором эндемического кретинизма. В частности, не всегда удается ликвидировать эндемические очаги кретинизма с помощью йодидов. Дальнейшие исследования показали, что встречаются случаи, когда в пище содержится необходимое количество йодидов, но щитовидная железа не может в достаточной степени поглощать и концентрировать ион йода. В других случаях йодиды активно поглощаются и концентрируются, но тиреоциты лишены способности окислять йодид и атомарный йод и тем самым блокируются образование моно- и дийодтирозинов и дальнейший синтез T_3 и T_4. Выяснилось, что подобные случаи обусловлены попаданием в организм так называемых тиреостатических веществ. К ним относится целый ряд химических соединений — некоторые из них естественного происхождения — в частности токсические вещества, содержащиеся в сточных водах скотных дворов и т.п., другие представляют собой синтетические вещества — производные тиомочевины, тиоурацила, роданиды, тиоцианаты, сульфаниламиды и др. Некоторые из подобных веществ находят применение при лечении гипертиреозов.

Снижение концентрации тиреоидных гормонов в крови при недостатке йода или действии тиреостатиков влечет за собой регуляторное увеличение секреции ТТГ, направленное на активацию щитовидной железы. Однако при дефиците йода или блокаде более поздних стадий биосинтеза гормонов в щитовидной железе реализуется лишь морфогенетическое действие ТТГ, приводящее к гипертрофии, а при длительном воздействии — к

гиперплазии тиреоидных клеток и образованию одной из разновидностей зоба (струмы) щитовидной железы.

Внешние проявления эндемического гипотиреоза во многом сходны с описанной выше врожденной спорадической микседемой (спорадическим кретинизмом). Существенные отличия заключаются лишь в наличии зоба (при спорадическом кретинизме он может встретиться лишь в единичных, редких случаях врожденных периферических форм заболевания) и частого синдрома глухонемоты. Степень соматических нарушений, а также психической неполноценности при эндемическом кретинизме варьирует в довольно широких пределах: от умеренной умственной отсталости до тяжелой олигофрении.

Микседема взрослых. Выраженные формы гипотиреоза у взрослых называют микседемой.

Первичные формы микседемы могут развиться в результате различного рода патогенных воздействий, приводящих к повреждению железы (ранее неоднократно упоминавшихся).

Среди таких повреждающих факторов особо следует указать радиоактивные изотопы йода, попадающие в среду обитания в повышенных количествах при различного рода авариях ядерных реакторов, испытаниях ядерного оружия и т.п. Среди других радионуклидов йод представляет особую опасность для щитовидной железы, так как именно в ней изотопы йода концентрируются в весьма высокой степени и могут вызвать тяжелое повреждение, в то время как другие органы и ткани остаются почти интактными. Причиной микседемы могут стать и не вполне адекватные лечебные меры: избыточная резекция железы, передозировка тиреостатических препаратов, чрезмерные дозы терапевтического облучения.

В настоящее время весьма большое значение придается аутоиммунному механизму возникновения микседемы. Причиной первичного повреждения щитовидной железы, после которого из нее в кровь проникают получившие антигенные свойства альтерированные белки или тиреоглобулин, по-видимому, могут быть в числе прочих патогенных факторов вирусы; однако нередко конкретная причина заболевания остается неясной.

Внешние проявления микседемы весьма характерны. Больные вялы, сонливы, апатичны. Отме-

чается медлительность мышления, ослабление памяти. Речь обычно медленная, невнятная, глухая; рефлексы и поведенческие реакции на внешние раздражители также замедленны. Умственная и физическая работоспособность значительно понижены.

Черты лица у больных грубеют, становятся невыразительными. Кожа у больных микседемой сухая, холодная; волосы ломкие, легко выпадают; часто возникают гиперкератоз и другие трофические расстройства. Часто возникают умеренное ожирение и отечность. Отеки при микседеме носят своеобразный характер. В отличие от сердечных, почечных и других отеков отечная жидкость связывается с тканевыми коллоидами, пропитывает ткани и образует слизеподобное вещество — муцин, содержащий гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты, отсюда название микседемы (от греч. муха — слизь + oedema — отек). Скапливаясь в коже, муцин приводит к ее утолщению, уплотнению, припухлости. Кожа не собирается в складки и не оставляет ямок при надавливании.

Температура тела держится на субнормальных цифрах; субъективно больные ощущают холод.

Как правило, имеются значительные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Пульс редкий, слабого наполнения, сократительная способность миокарда значительно ослаблена, полости сердца расширены, все показатели работы сердца снижены, развивается ряд морфологических изменений сердца, электрокардиографических показателей.

Часто наблюдаются расстройства деятельности пищеварительной системы: гипосекреция желудочного сока и ахлоргидрия, затруднение всасывания (в частности, углеводов), снижение аппетита, тошнота, метеоризм, запоры, парезы и параличи кишечника.

При микседеме часто имеются нарушения функций других физиологических систем — половой, иммунной, кроветворной, опорно-двигательного аппарата и др.

Постоянным симптомом микседемы является понижение основного обмена, которое при тяжелых формах заболевания может достигать минус 50—60 %. Уменьшается скорость синтеза и распада белков, жиров и углеводов, интенсивность многих других метаболических процессов, понижено выделение азота с

мочой. Как правило, в крови обнаруживается высокий уровень холестерина.

Наряду с выраженной формой гипотиреоза — микседемой — нередко встречаются и стертые его формы с преобладанием неспецифических проявлений: плохого аппетита, запоров, головных болей, общей вялости и др.

Микседема взрослых обычно хорошо поддается заместительной терапии гормональными препаратами.

Крайне тяжелым осложнением микседемы (обычно у больных, длительное время не получавших заместительной терапии) является гипотиреоидная (микседематозная) кома. Провоцирующими моментами для развития комы могут служить переохлаждение, физические травмы, инфекции. У больных резко ухудшается состояние, усиливается брадикардия, снижается артериальное давление, утрачивается сознание. Одним из ключевых явлений микседематозной комы служит резкое снижение температуры тела — до 24—23 °С. Поэтому данный вид комы иногда называют гипотермической.

Прогноз при микседематозной коме неблагоприятный; летальность при этом осложнении достигает 90 %.

39.4. ГИПЕРТИРЕОИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ГИПЕРТИРЕОЗЫ)

39.4.1. Общая этиология и патогенез гипертиреозов

В отношении этиологии и патогенеза гипертиреозов по сравнению с гипотиреозами имеется значительно меньше достоверных знаний.

Наиболее часто гипертиреоз связан с развитием различных форм зоба; чаще всего — диффузного токсического зоба и многоузлового (узловатого) гипертиреоидного зоба.

Значительно реже гипертиреоз возникает при тиреотоксической аденоме и раке щитовидной железы, некоторых формах тиреоидита, тиреотропной аденоме аденогипофиза или при нарушении тиреоидо-гипофизарно-гипоталамических обратных связей, эктопических очагах продукции и при введении избыточных доз экзогенных тиреоидных гормонов. Некоторую роль может, вероятно, играть рыхлая связь гормонов с транспортными белками крови, избыточная активация тироксина в «клетках-мишенях» (путем повышения образования T_3 и

уменьшения RT_3), а также чрезмерная парагипофизарная активация щитовидной железы через симпатическую нервную систему.

39.4.2. Основные формы гипертиреозов

Диффузный токсический зоб (базедова болезнь). В настоящее время почти общепризнано, что базедова болезнь является клиническим проявлением аутоиммунного заболевания. При этом вследствие изолированного дефекта иммунного надзора организма синтезируются стимулирующие щитовидную железу иммуноглобулины, специфически реагирующие с содержащимися в щитовидной железе антигенами. Вначале тиреоидный стимулятор получил название LATS — «длительно действующий тиреоидный стимулятор», причем предполагалось, что он представляет собой модифицированный ТТГ. Однако было выяснено, что LATS синтезируется не в аденогипофизе и иммунологически далек от ТТГ. В настоящее время группа тиреостимулирующих антител (иммуноглобулинов) обозначают как TSIg. Их действие на щитовидную железу практически полностью совпадает с ТТГ, однако проявляется быстрее и продолжается более длительное время.

Предполагается, что у лиц, страдающих базедовой болезнью, имеется генетически детерминированный дефект определенной популяции Т-супрессоров, что приводит к усиленному размножению продуцирующих TSIg В-лимфоцитов. Считается, что указанные аутоиммунные механизмы принимают также участие в развитии некоторых форм экзофтальма.

Узловатый гипертиреоидный зоб. Принципиально отличается от базедовой болезни. В основе этого заболевания лежит доброкачественная (как правило, поликлональная) опухоль — аденома. При данном заболевании в секреторной ткани щитовидной железы (как потенциально в любой железистой ткани) образуется очаг локальной неконтролируемой обычными механизмами пролиферации тироцитов (вначале, возможно, один, а затем, как правило, несколько). Эти очаги постепенно, обычно в течение длительного срока (годы и десятилетия), возникают в различных участках железы и, отличаясь по своим биологическим особенностям (в основ-

ном скорости роста), достигают различных размеров, образуя многоузловой гипертиреоидный зоб.

Наряду с автономными, возникающими у отдельных клеток особенностями деления и роста, на формирование узлов могут оказывать влияние и экстратиреоидальные факторы: ТТГ, соматомедины и другие стимулирующие рост полипептиды.

Считается, что в основе усиленного синтеза тиреоидных гормонов в узловатом зобе лежит способность фолликулярных клеток к (в некоторой степени) автономному, не подверженному тормозящим регуляторным влияниям синтезу гормонов. Если в процессе образования узлов ускоренной пролиферации подвергаются тироциты, наделенные такой «автономией» в высокой степени, они дают начало образованию «нетормозимых» фолликулов и способствуют развитию гипертиреоза.

Проявления. Клиническая картина при различных видах гипертиреозов имеет некоторые особенности, однако в основных своих чертах совпадает.

Характерными для выраженных форм гипертиреозов являются психоневрологические и поведенческие особенности: неустойчивость настроения, повышенная раздражительность, чувство беспокойства, необоснованного страха, возбужденная речь, неспособность сосредоточиться, нарушения последовательности мышления, психастения, тревожный сон.

Как правило, наблюдается тремор пальцев рук, языка; нередко — дрожание всего тела. У больных отмечается повышенная потливость, плохая переносимость высокой внешней температуры. Часто возникают диспепсические явления (нарушения аппетита, понос, тошнота, иногда рвота).

Больные, как правило, теряют массу тела; в тяжелых случаях исхудание может достигать степени кахексии.

Гипертиреоз сопровождается повышением основного обмена, умеренной гипертермией. Азотистый баланс часто отрицательный, в крови повышены содержание остаточного азота и аминокислот. Тиреоидные гормоны способствуют мобилизации жира из депо, их окислению и тормозят липогенез из углеводов; уменьшение запасов жира в депо является одной из причин похудания.

Закономерны нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Постоянным признаком гипертиреоза

является тахикардия (до 120—150 и более ударов в минуту); в тяжелых случаях нередко возникает пароксизмальная или постоянная тахисистолическая форма мерцания предсердий. Гемодинамические нарушения характеризуются стабильным увеличением скорости кровотока и объема циркулирующей крови. При достаточно длительном гипертиреозе развивается симптомокомплекс, получивший название «тиреотоксическое сердце». Субъективно при этом часто ощущаются непостоянные боли в области сердца, нередко в форме стенокардии, возникают характерные изменения ЭКГ. При фазовом анализе сердечного цикла выявляются отчетливые признаки гипердинамического состояния, на поздних стадиях заболевания нередко сменяющегося явлениями утомления и гиподинамии.

В патогенезе «тиреотоксического сердца» принимает участие ряд факторов. До сравнительно недавнего времени весьма существенное значение придавалось опосредованному через катехоламины действию тиреоидных гормонов на миокард. В настоящее время многие кардиальные симптомы тиреотоксикоза рассматриваются как результат непосредственного вмешательства гормонов щитовидной железы в метаболизм и функцию миокардиальной клетки, в частности в процессы преобразования энергии и обновление белковых структур миокарда. Большие концентрации гормонов приводят к значительному ослаблению дыхательного контроля, повышению калорической стоимости производимой сердцем работы, усилению белково-катаболических процессов в миокарде. Удельное потребление миокардом кислорода значительно повышается; в то же время уменьшаются запасы гликогена и креатинфосфата, нарастает содержание молочной кислоты, аминокислот и полипептидов. Таким образом, при выраженных гипертиреозах создаются весьма неблагоприятные для сердца условия: сочетание постоянной тахикардии и гипердинамии с рядом метаболических расстройств в самом миокарде; в результате довольно быстро может развиться сердечная недостаточность. Значительное осложнение ситуации может вызвать мерцательная аритмия.

Почти постоянными признаками гипертиреоза является наличие более или менее выраженного зоба и так называемые глазные симптомы: от широко раскрытых

глазных щелей, усиленного блеска глаз, отставания верхнего века от радужки до выраженного экзофтальма (пучеглазия). Патогенез экзофтальма недостаточно ясен. Нередко отмечается увеличение объема ретробульбарной клетчатки за счет накопления в ней мукополисахаридов, инфильтрация соединительной ткани орбиты лимфоцитами и плазматическими клетками, варикозное расширение вен орбиты и другие изменения глазницы. Определенной закономерной связи этих явлений с тиреоидными гормонами и АКТГ установить не удается; высказываются предположения о существовании особого экзофтальмического фактора, возможно аутоиммунной природы.

При неблагоприятном течении гипертиреоза может возникнуть так называемый тиреотоксический криз — тяжелое, нередко угрожающее жизни состояние с резкой тахикардией, высокой температурой, двигательным возбуждением и резким усилением тканевого катаболизма. Иногда такое состояние провоцируется инфекционными заболеваниями, хирургическими вмешательствами и др.

39.5. СВОЙСТВА КАЛЬЦИТОНИНА, РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ

Кальцитонин понижает уровень кальция и фосфата в крови. Этот эффект реализуется главным образом в костях. Его сущность заключается в ингибировании спонтанной резорбции кальция и резорбции, стимулированной паратгормоном. В отношении кальциемии и резорбции кости кальцитонин и паратгормон являются в известном смысле антагонистами. Кальцитонин способствует проникновению кальция в кости, его отложению и понижению уровня в крови. По-видимому, кальцитонин обладает и некоторыми другими метаболическими и физиологическими свойствами. Стимулятором секреции кальцитонина служит гиперкальциемия. При нормальном уровне кальция секреция данного гормона ничтожно мала или практически полностью отсутствует. Контур регуляции включает простую обратную связь, в которой парафолликулярные клетки являются одновременно рецептором и эффектором.

Нарушения секреции кальцитонина. Синдром дефицита кальцитонина неизвестен. Сущест-

вующие по данному вопросу представления носят в основном предположительный характер.

Избыток секреции кальцитонина несомненно существует при опухолях щитовидной железы, растущих из парафолликулярных клеток. Однако гипокальциемия при этом не наблюдается и бесспорные формы патологии, обусловленные избытком кальцитонина, пока не описаны.

40. НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профессор И.И.Лосев

40.1. ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИХ ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА, РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ

Внутрисекреторной частью поджелудочной железы являются панкреатические островки (Лангерганса) — скопления клеток, распложенные в экзокринной части железы. Островки имеют размеры около 0,3 мм и составляют около 1,5 % объема железы; у человека их насчитывается около одного миллиона.

Островки Лангерганса состоят из четырех видов клеток. Преобладающими являются бета-клетки, составляющие 60—80 % всех островковых клеток и продуцирующие гормон инсулин. Около 20 % островковых клеток представлено альфа-клетками, вырабатывающими второй панкреатический гормон — глюкагон. В островках находятся также в небольших количествах не содержащие секреторных гранул гамма-клетки и дельта-клетки, вырабатывающие панкреатический гастрин.

Первостепенное значение в физиологических условиях и при патологии имеет инсулин. Значение глюкагона и тем более панкреатического гастрина намного меньше. В последнее время между ацинарными клетками обнаружена еще одна разновидность эндокринных клеток, принадлежащих к APUD-системе и вырабатывающих так называемый человеческий панкреатический полипептид (hPP).

Инсулин. Инсулин представляет собой простой полипептид с молекулярной массой около 6000, состоящий из двух линейных цепей: А — с 21 аминокислотами

и В — с 30 аминокислотами, соединенными двумя бисульфидными мостиками. В цепи А имеется еще один «внешний» бисульфидный мостик. Структура инсулина у разнообразных животных в основном совпадает.

В настоящее время принята точка зрения, согласно которой вначале синтезируется одна цепь аминокислот с последующим свертыванием молекулы и образованием бисульфидных связей. В этом процессе участвует так называемый соединительный пептид, или пептид С, состоящий из 33 аминокислот и соединяющий цепи А и В. После свертывания образуется предшественник инсулина, или проинсулин, с молекулярной массой свыше 9000. Проинсулин обладает около 10 % биологической активности инсулина. Соединительный пептид С отщепляется от инсулина в гранулах бета-клеток перед секрецией в кровь и поступает в нее в количестве, эквимолекулярном инсулину. (Определение уровня пептида С является более надежным индикатором секреции бета-клеток, чем определение собственно инсулина, так как последний в отличие от С-пептида частично задерживается в печени, может подвергаться воздействию циркулирующих противоинсулиновых антител и подвергаться другим воздействиям, искажающим истинную картину.) Разъединение цепей А и В приводит к полной инактивации инсулина.

В настоящее время имеются данные в пользу того, что инсулин может образовать в плазме полимеры с молекулярной массой до 150 000, что не приводит к утрате его специфических свойств.

Кроме инсулина, его полимеров и проинсулина в плазме крови и в экстрактах различных тканей тела обнаружен ряд инсулиноподобных пептидов, не связанных в своем происхождении с островковым аппаратом и не подвергающихся инактивации противоинсулярными антителами. Концентрация этих веществ в крови не находится в корреляции с инсулином и не меняется при сахарном диабете.

Эффекты инсулина весьма комплексны и касаются ряда органов и тканей, оказывая свое действие на различных метаболических и структурных уровнях. При этом во многих случаях инсулин не является строго необходимым для регулируемых им метаболических процессов, но в широких пределах оказывает влияние на их

скорость и интенсивность. Важнейшим действием инсулина является регуляция утилизации глюкозы в тканях. Особенно ярко этот эффект выражен в печени, мышцах и жировой ткани. Некоторые ткани (головной мозг, половые железы) могут утилизировать глюкозу независимо от инсулина. В инсулинзависимых тканях он стимулирует транспорт глюкозы в клетки, ее фосфорилирование, синтез из глюкозы гликогена (гликогеногенез), образование жиров (липогенез) и их депонирование в жировых клетках (промежуточные продукты метаболизма глюкозы способствуют трансформации ацетил-коэнзима А в жирные кислоты, их эстерификация с альфа-глицерофосфатом и хранению), тормозит гликогенолиз, косвенно способствует нормальной функции цикла Кребса (через включение ацетилкоэнзима А).

Инсулин оказывает также важное антилиполитическое действие, ингибируя в жировой ткани липазу и препятствуя ее активации другими гормонами (адреналином, глюкагоном).

На белковый обмен инсулин оказывает анаболическое действие, способствуя транспорту аминокислот в клетки и, вероятно, стимулируя синтез РНК. Антикатаболическое действие инсулина основано на его способности тормозить глюконеогенез из белков и аминокислот.

В целом инсулин оказывает общеанаболическое действие: нормальный уровень инсулина в жидкостях тела и тканях является условием нормального синтеза протеинов, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот в большинстве клеток.

Механизмы внутриклеточного действия инсулина комплексные, и имевшиеся на разных этапах изучения вопроса представления о некоем едином механизме действия инсулина не оправдались. Согласно более современным взглядам, существуют по крайней мере 4 механизма реализации внутриклеточных эффектов инсулина:

1) активация или торможение клеточных ферментов;

2) активация транспорта глюкозы и аминокислот в клетки;

3) влияние на синтез РНК и протеосинтез;

4) ингибирование клеточной аденилатциклазы и понижение внутриклеточного цАМФ.

Каждый из этих механизмов (а вполне вероятно и некоторые другие) отражает и объясняет лишь отдельные аспекты действия инсулина.

Так, например, после взаимодействия со специфическими рецепторами гепатоцитов активируется транспорт в клетки глюкозы и аминокислот; инсулин оказывает стимулирующее влияние на биосинтез важнейших ферментов печени: глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы. Участие в протеосинтезе не сводится лишь к транспорту аминокислот: установлено, что инсулин способствует встраиванию аминокислот в белки; при этом оба указанных эффекта независимы. Выяснилось, что антигликогенолитическое и антиглюконеогенетическое действия инсулина связаны с понижением в гепатоцитах уровня цАМФ и т.д.

В целом современное состояние взглядов на механизмы действия инсулина можно резюмировать примерно следующим образом. Инсулин связывается с рецепторами на поверхности «клеток-мишеней» (прежде всего печени, мышц и жировых клеток), изменяя характеристики плазматических мембран и облегчая транспорт глюкозы и аминокислот. Одновременно происходит ингибирование аденилатциклазы плазматической мембраны и понижается содержание цАМФ; при этом, вероятно, происходит стимуляция фосфодиэстеразы. Имеются также данные в пользу того, что в клетке возникает другой «второй посредник», отличающийся от цАМФ и включающий в клетке анаболические реакции: образование гликогена, белков, жиров и нуклеиновых кислот из низкомолекулярных предшественников, не исключается также непосредственное взаимодействие инсулина с клеточными органеллами, особенно с ядром.

Регуляция секреции инсулина происходит на основе простой обратной связи, регулирующим фактором в которой является уровень гликемии: секреция инсулина повышается при гипергликемии и понижается при гипогликемии. При этом бета-клетки являются одновременно хеморецепторами и эффекторами. К данной основной регуляции присоединяется модулирующее влияние некоторых гормональных факторов (СТГ, гормоны надпочечников: стероиды и катехоламины; вероятно, в интраинсулярной регуляции участвуют глюкагон и соматостатин, а также Ca^{2+} в связи с кальмодулином.

Определенное влияние на секрецию инсулина могут оказывать и нервные факторы (в частности, блуждающий нерв).

Косвенное участие в регуляции секреции инсулина принимают адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны (соответственно АКТГ и ТТГ), вызывающие гипергликемию. Предполагается, что существуют также интраинсулярные регуляторные связи между альфа-, бета и гамма-клетками, в основе которых лежит непосредственное (не связанное с гипергликемией) стимулирующее действие глюкагона на секрецию инсулина, тормозящее действие инсулина на синтез глюкагона и тормозящее действие обнаруженного в дельта-клетках (идентичного гипоталамическому) соматостатина на продукцию как инсулина, так и глюкагона. К другим эндогенным факторам, оказывающим стимулирующее воздействие на секрецию инсулина, относятся некоторые аминокислоты (особенно лейцин и аргинин), ионы натрия, холинергические вещества. Блокирует секрецию инсулина также высокий уровень внутриклеточного калия.

Несмотря на наличие многих дополнительных факторов, влияющих на секрецию инсулина, главным регулятором, безусловно, служит глюкоза. Первой фазой является ее взаимодействие с рецепторами на поверхности бета-клеток. Вслед за тем происходит активация аденилатциклазы плазматической мембраны и повышается внутриклеточное содержание цАМФ. Одновременно увеличивается содержание Ca^{2+} в цитозоле клеток. Считается, что повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} обусловлено торможением его выхода из клеток и мобилизацией из внутриклеточных органелл, в частности митохондрий. Повышение уровня внутриклеточного кальция (действующего в связи с белком кальмодулином) является условием для стимулирующего воздействия цАМФ на секрецию инсулина. Следующим этапом является усиленный транспорт клеточными микроканальцами гранул, содержащих инсулин и С-пептид, к поверхности клеток и их экзоцитоз.

Глюкагон; основные свойства, регуляция секреции. Образующийся в альфа-клетках островков Лангерганса глюкагон, подобно инсулину, представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислот. В крови он

циркулирует в свободной, не связанной с белками форме. Метаболическая деградация глюкагона происходит главным образом в печени.

Эффекты глюкагона сравнительно просты и во многом напоминают действие адреналина, являясь как бы зеркальным отображением соответствующих эффектов инсулина. Глюкагон повышает уровень глюкозы в крови, стимулируя гликогенолиз и усиливая процессы глюконеогенеза из аминокислот в печени. Он обладает также выраженным липолитическим действием в жировых клетках. Существенное значение в регуляции гликемии имеет его стимулирующее действие на секрецию инсулина: косвенная стимуляция через гипергликемию и быстрая прямая стимуляция.

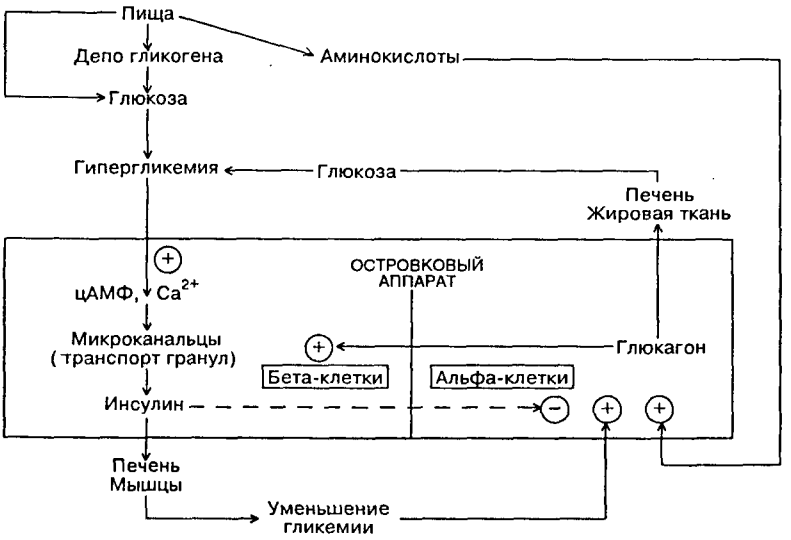
Механизмы действия глюкагона. Фиксируясь на специфических рецепторах плазматической мембраны «клеток-мишеней», главным образом печени, глюкагон активирует аденилатциклазу и повышает содержание цАМФ в клетках. В свою очередь цАМФ активирует фосфорилазу печени, катализирующую распад гликогена. Повышенное содержание цАМФ в клетках печени вызывает также активацию протеинкиназы, катализирующих фосфорилирование гистонов печени; таким образом, глюкагон участвует в регуляции биосинтеза ферментов печени.

Липолитическое действие глюкагона также опосредовано аденилатциклазной системой и по механизмам подобно другим липолитическим факторам, особенно адреналину и АКТГ. Однако в мембране клеток жировой ткани, видимо, имеются самостоятельные рецепторы для катехоламинов, АКТГ и глюкагона.

Главным регулирующим фактором секреции глюкагона является уровень глюкозы в крови с противоположным по отношению к инсулину знаком. Секреция глюкагона стимулируется также повышением уровня аминокислот, что препятствует гипогликемизирующему действию белковой пищи (поскольку повышенный уровень аминокислот усиливает и секрецию инсулина). Высокая секреция инсулина, как было указано ранее, на основе местных регуляторных механизмов (в пределах островков) подавляет секрецию глюкагона. Упрощенная схема регуляции секреции инсулина и глюкагона и связей между ними приведена на схеме 32.

Схема 32

Взаимоотношения инсулина и глюкагона в регуляции гликемии



Условные обозначения: ⊕ стимуляция; ⊖ торможение

40.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

40.2.1. Гипоинсулинизм

Дефицит инсулина или нарушения реализации его эффектов в клетках (гипоинсулинизм) является основой одного из самых частых эндокринных расстройств — сахарного диабета, заболеваемость которым имеет отчетливую тенденцию к возрастанию. Так называемый скрытый диабет выявляется примерно у половины лиц 70-летнего возраста.

Общая этиология и патогенез сахарного диабета. Сахарный диабет, устар.— сахарное мочеизнурение (diabetes mellitus, от diabetes — проникать сквозь + mol — мед) был в основных своих внешних проявлениях описан в глубокой древности. Укоренившееся название связано с тем, что первоначально сущность заболевания сводили к двум его характерным проявлениям: выделению значи-

тельно повышенных количеств мочи и постоянному присутствию в ней сладких веществ. Постепенно симптоматика диабета становилась все более расширенной, однако никаких реальных данных о причинах болезни и механизмах ее развития в течение многих веков не имелось. Безуспешными были, как правило, и попытки лечения диабета. Лишь в самом конце XVIII века впервые встречается упоминание о повреждении при диабете поджелудочной железы и лишь спустя еще 100 лет удалось получить экспериментальную модель сахарного диабета полным удалением у собак поджелудочной железы. Вскоре было установлено, что поджелудочная железа является не только внешне-, но и внутрисекреторной и что ее эндокринная функция осуществляется ранее обнаруженными островками Лангерганса. В начале XX века из них был извлечен инсулин, вскоре получен в кристаллическом виде и в большинстве случаев вполне успешно использован для лечения больных, страдающих диабетом. В середине XX века была установлена его химическая структура, а затем удалось синтезировать искусственный инсулин.

Выяснилось, что в основе сахарного диабета всегда лежит гипоинсулинизм, что он может быть вызван различными этиологическими факторами и реализоваться разными патогенетическими механизмами.

Сахарный диабет может быть вызван первичной абсолютной инсулиновой недостаточностью, т.е. нарушением синтеза и секреции гормона бета-клетками. Это может быть обусловлено различными факторами, повреждающими и даже разрушающими бета-клетки: хроническим панкреатитом (20—40 % таких больных страдают сахарным диабетом), опухолями поджелудочной железы (признаки диабета выявляются у 8—10 % этих больных), диабетом страдают 30—80 % больных гемохроматозом (наследственное заболевание, характеризующееся повышенным всасыванием в кишечнике железа и его накоплением в различных тканях, в том числе и в панкреатической железе). Повреждение железы (в том числе островкового аппарата) может быть вызвано ее кальцификацией, склерозом сосудов, инфекционными процессами, кистами и др. Своеобразная форма нарушения способности бета-клеток адекватно отвечать на стимулирующее действие глюкозы наблюдается при длительной гипергликемии, приводя-

щей к снижению чувствительности мембранных рецепторов к глюкозе и даже к уменьшению их числа.

В последнее время особое значение придается специфическим аутоиммунным механизмам повреждения бета-клеток. При этом причиной первичной альтерации этих клеток, по-видимому, могут быть вирусные и другие инфекционные заболевания, возможно — некоторые токсические воздействия. Исходя из общих закономерностей развития аутоиммунных процессов, можно предположить, что почти любой из упомянутых выше повреждающих факторов может привести к изменению антигенных свойств бета-клеток и включению механизма выработки аутоантител против различных клеточных структур, в том числе и рецепторов. Возможно также, что в основе аутоиммунного повреждения бета-клеток в некоторых случаях лежат какие-то первичные изменения в иммунной системе, в том числе наследственно обусловленные.

В ряде случаев несомненно значение наследственных факторов в возникновении сахарного диабета. Считается, что имеются различные варианты генетически обусловленных нарушений, ведущих к недостаточной секреции активного инсулина и развитию сахарного диабета: уменьшение биосинтеза инсулина, биосинтез инсулина ненормального строения, в том числе с иммунологически идентичными нормальному гормону свойствами, но утратой значительной части специфической активности, нарушения в системе аденилциклазы и др.

Сахарный диабет может развиться и в тех случаях, когда бета-клетки выделяют нормальное количество полноценного инсулина, но до «клеток-мишеней» он доходит в дефиците. Считается, что такое явление может быть связано с чрезмерной задержкой и инактивацией инсулина в печени, образованием некоторых белковых ингибиторов, избыточной продукцией «контринсулярных» гормонов и выработкой аутоантител к иммунологически отличающемуся от нормального и даже к нормальному инсулину, уменьшение свободной, активной фракции инсулина в результате слишком прочной его связи с белками крови, утолщение базальной мембраны капилляров, препятствующее выходу инсулина в межклеточное пространство и др.

Подобного рода состояния можно отнести к внепанкреатическим (небета-клеточным) формам сахарного

диабета В основе некоторых из них лежит абсолютная (других — относительная) инсулиновая недостаточность (хотя интерпретация содержания этих терминов бывает в ряде случаев вообще затруднительной).

Третий вариант сахарного диабета имеет явно периферический генез и обусловлен снижением чувствительности тканей («клеток-мишеней») к инсулину. При этом в крови имеется достаточное количество или даже избыток инсулина, бета-клетки часто гипертрофированы, однако имеются бесспорные признаки диабета.

По последним сведениям, данный вариант сахарного диабета представляет собой разнородную группу заболеваний, в которых инсулинорезистентность вызвана различными рецепторными и пострецепторными нарушениями. Различают следующие группы собственно рецепторных нарушений.

1. Количественные нарушения рецепторов инсулина:
   а) усиленная деградация;
   б) нарушение биосинтеза рецептора.
2. Качественные нарушения рецепторов инсулина:
   а) нарушение фосфорилирования рецептора;
   б) ненормальная связь рецептора с гормоном.

Кроме того, выявляются пострецепторные формы, когда все процессы, вплоть до связи инсулина с плазматическими рецепторами «клеток-мишеней», происходят нормально, но на каком-то из внутриклеточных звеньев реализации гормонального эффекта (начиная с ингибирования аденилатциклазы и понижения содержания цАМФ) возникают нарушения. Среди причин периферических рецепторных и пострецепторных форм диабета часто играет роль хроническое переедание, приводящее к избыточной стимуляции бета-клеток и гиперинсулинизму, длительное воздействие которого приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину в результате убыли инсулиновых рецепторов.

Существенную роль могут играть и генетические дефекты, приводящие к метаболическим нарушениям, прямо или косвенно влияющим на периферические рецепторные и пострецепторные процессы.

Установлена также возможность участия антирецепторных антител в деградации инсулиновых рецепторов.

Классификация сахарного диабета. Было предложено немало классификаций диабета, в основу которых

были положены различные критерии: степень и внешние проявления нарушений, стадия развития заболевания, возраст больного, наличие жировых отложений и др. В настоящее время распространено деление сахарного диабета на два основных типа: тип I и тип II.

Тип I называют также инсулинзависимым, или инсулинопеническим. Такой тип диабета возникает в результате недостаточной секреции инсулина бета-клетками. Уровень инсулина в крови у таких больных после нагрузки глюкозой не повышается или увеличивается лишь незначительно. Тяжелая форма сахарного диабета I типа поражает молодых людей (ювенильный диабет) и значительно реже нетучных взрослых индивидов. Легкие формы в большинстве случаев встречаются у нетучных взрослых.

Сахарный диабет I типа в настоящее время рассматривается как аутоиммунное заболевание. Он часто встречается в комбинации с другими аутоиммунными заболеваниями (гипертиреоз, тиреоидит и др.). Определенную роль играют генетические факторы.

Диабет типа II называют инсулиннезависимым, или инсулиноплеторическим. В крови у таких больных содержится нормальное или повышенное количество инсулина, сохраняется реакция на гипергликемию. Данный тип диабета обусловлен нечувствительностью клеток к инсулину и практически полностью совпадает с периферической формой гипоинсулинизма, описанной ранее.

Разделение диабета на I и II типы, несомненно, имеет существенное значение для познания механизмов этого заболевания и очевидные важные клинические аспекты. Однако из такой классификации выпадают некоторые описанные ранее формы диабета, возникающие при нормальной секреции инсулина и нормальной чувствительности к нему клеток, но при нарушении промежуточных этапов гормональной регуляции. Вызывает также некоторые сомнения безоговорочное признание в качестве основы всех случаев первичной недостаточности бета-клеток их аутоиммунную альтерацию. Несомненно, что аутоиммунные процессы могут включаться при самых разнообразных повреждениях клеток; однако их инициальная и решающая роль в прогрессировании патологии едва ли может считаться столь универсальной.

Приведенная классификация не отражает также выделения таких форм, как предиабет, скрытый диабет, субклинический диабет и другие, которые могут иметь разные названия, но отражают реально существующие и важные для своевременного выявления состояния.

Наконец, вызывает определенные сомнения сам термин «инсулиннезависимый диабет». В основе любой формы сахарного диабета лежит г и п о и н с у л и н и з м, т.е. недостаточность эффектов именно и н с у л и н а, могущая возникать в результате нарушений на различных уровнях — от высших регуляторных механизмов до рецепторных процессов (см. раздел «Патофизиология эндокринной системы»). Следует, вероятно, обратить внимание и на то, что, кроме диабета II типа, ни одна периферическая форма эндокринных расстройств не получила названия «гормононезависимой».

Основные проявления сахарного диабета и их патогенез. Сахарный диабет характеризуется многочисленными и разнообразными метаболическими, структурными и функциональными нарушениями. Часть их них является непосредственным следствием выпадения или ослабления специфических эффектов инсулина, другая часть возникает вторично как результат свойственных диабету метаболических расстройств. Нередко эти два рода нарушений связаны длинной цепочкой сопряженных промежуточных явлений, значительно растянутых во времени.

Кардинальным признаком всех форм диабета является г и п е р г л и к е м и я. Главной причиной гипергликемии является уменьшение утилизации глюкозы в тканях: ее транспорта в клетки, фосфорилирования, превращения в гликоген и депонирования в печени и мышцах, превращения в жир, включения в цикл трикарбоновых кислот и пентозомонофосфатный шунт. Вторым важным источником гипергликемии служит глюкоза, образующаяся из белков в процессе глюконеогенеза, растормаживающегося при дефиците инсулина. Еще одной причиной гипергликемии служит усиление гликогенолиза.

Второй кардинальный признак сахарного диабета — г л ю к о з у р и я. В моче здоровых людей глюкоза не содержится и может появляться на короткое время лишь после приема больших количеств быстро всасывающихся их кишечника углеводов, интенсивной физической нагрузке, сильном психоэмоциональном напряжении и некото-

рых других преходящих состояниях организма. Полная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах происходит, если ее уровень в крови не превышает нормальный При повышенном содержании возникает глюкозурия

У здорового человека за сутки через клубочки фильтруется около 150 г глюкозы и вся она реабсорбируется в канальцах. У больных диабетом за сутки фильтруется 300—600 г и более. С мочой же выделяется лишь часть профильтрованной глюкозы: 50—300 г Следовательно, канальцы почек больных диабетом ежедневно реабсорбируют значительно большие количества глюкозы по сравнению с нормой. Длительная реабсорбция чрезмерного количества глюкозы ведет к истощению их ферментной активности. В результате реабсорбции глюкозы может ослабляться, и при неизмененном уровне гипергликемии глюкозурия может нарастать.

Количество глюкозы, выделяемое с мочой, зависит не только от реабсорбционной способности почечного эпителия, но и от общего осмотического давления первичной мочи, обусловленного присутствием в ней, наряду с глюкозой, других веществ

Фильтрация глюкозы в почках существенно зависит от состояния почечной мембраны, в частности при склерозе почечных сосудов фильтрация снижается.

Третий кардинальный признак диабета — полиурия В норме суточный диурез составляет 1500—2000 мл, при диабете он возрастает до 3000—10 000 мл и выше. Полиурия при диабете носит осмотический характер. Основной ее причиной служит гипергликемия. На каждый грамм выделяемой больным диабетом глюкозы приходится от 15 до 40 мл мочи. Осмотической полиурии способствует также выделение почками содержащихся при диабете в избытке продуктов белкового обмена, кетоновых тел, натрия и др.

Гиперкетонемия. В норме в крови содержатся кетоновые тела (ацетоуксусная, бета-оксимасляная кислоты и ацетон). При диабете их содержание может повышаться, нередко значительно. Концентрация кетоновых тел в крови зависит от их поступления из печени и утилизации тканями. При диабете резко усиливаются липолиз и поступление свободных жирных кислот в печень, где они окисляются. В процессе их окисления образуется большое количество ацетил-КоА, который в нормальных условиях через несколько этапов мог бы

снова превратиться в жирные кислоты или подвергнуться окислению в лимонном цикле. Однако при дефиците инсулина резко ослабляются и липогенез, и окисление ацетил-КоА, который накапливается в печени в больших количествах и превращается в кетоновые тела.

Кетонурия. В нормальных условиях с мочой выделяются следовые количества кетоновых тел; при диабете за сутки их может выделиться несколько десятков граммов. Высокая кетонурия является признаком резкого увеличения тяжести заболевания.

Гиперазотемия является следствием усиленного катаболизма белков, интенсивного дезаминирования аминокислот в печени в процессе глюконеогенеза, образования больших количеств аммиака, мочевины и других азотистых соединений и поступления их в кровь. Увеличивается и выделение продуктов распада белков с мочой.

Гиперлипидемия. В крови здоровых людей общее содержание липидов составляет 0,6—1 %. При диабете оно повышается до 5—10 % и выше. Причинами гиперлипидемии являются усиление липолиза, усиление синтеза холестерина в печени из кетоновых тел, затруднение утилизации жиров на периферии. Дефицит инсулина приводит, в частности, к недостаточному синтезу фермента липопротеидлипазы, необходимой для нормального метаболизма жиров, входящих в липопротеиновые комплексы. Бета-липопротеиды и другие липопротеиды не расщепляются, циркулируют в крови, а затем откладываются в сосудистых стенках. При диабете затруднен также переход неэстерифицированных жирных кислот в мышцы и другие ткани.

Гиперлактацидемия. Содержание молочной кислоты в крови при сахарном диабете возрастает в 1,5—2 раза по сравнению с нормой за счет усиленного ее поступления из различных органов и тканей, связанным с нарушением ресинтеза гликогена из лактата и затрудненным метаболизмом в цикле трикарбоновых кислот. Наряду с гиперкетонемией повышенное содержание молочной кислоты способствует развитию ацидоза.

Полидипсия. Увеличенная жажда при диабете обусловлена обезвоживанием организма вследствие полиурии, гиперосмией крови и сухостью слизистой оболочки полости рта и глотки вследствие недостаточного слюноотделения.

Осложнения диабета. Среди многочисленных осложнений сахарного диабета наибольшее значение имеют диабетические макро- и микроангиопатии, нейропатии, нефропатии, нарушения зрения.

В основе этих нарушений лежат многообразные расстройства углеводного, липидного, белкового и других видов обмена.

Так, избыток глюкозы в крови может привести к увеличению содержания углеводного компонента в гликопротеидах и изменению их структуры, что приводит к утолщению базальных мембран сосудов и играет решающую роль в развитии диабетических микроангиопатий.

Нарушение нормальных путей метаболизма глюкозы может привести к ее превращению в сахароспирт сорбит. Последний, накапливаясь в тканях хрусталика и нервных клетках, способствует развитию катаракты и диабетических нейропатий.

Избыток глюкозы может вызвать гликозилирование белков — неэнзиматическую связь с углеводами, приводящую к нарушению их свойств (например, гликозилирование гемоглобина).

Нарушение белково-липидного обмена способствует развитию макроангиопатий и атеросклерозу сосудов.

Наиболее грозным осложнением сахарного диабета является диабетическая кома в двух ее разновидностях: кетонемическая и гиперосмолярная (см. раздел «Экстремальные состояния»).

40.2.2. Гиперинсулинизм

Эта форма нарушений эндокринной функции поджелудочной железы встречается редко. Причиной выраженного гиперинсулинизма являются опухоли, развивающиеся из бета-клеток — инсуломы, а также незидиомы и карциномы, вырабатывающие избыток инсулина. Эти опухоли не подчиняются механизмам обратной связи и выделяют инсулин независимо от уровня гликемии; часто они выделяют также проинсулин.

Основным проявлением гиперинсулинизма является синдром острой гипогликемии, могущий привести к крайне тяжелому состоянию — гипогликемической коме (см. раздел «Экстремальные состояния»).

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

41. ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Академик Российской АМН Г.Н.Крыжановский

Патофизиология нервной системы изучает общие закономерности и базисные механизмы развития патологических процессов, лежащих в основе различных нервных расстройств, возникающих при разных повреждениях нервной системы. Сюда относится также изучение типовых патологических процессов в нервной системе, реализующихся на различных уровнях ее структурно-функциональной организации, начиная от молекулярно-клеточного и кончая системными отношениями. Определенные комбинации и модификации типовых процессов и базисных механизмов составляют патогенез того или иного нервного расстройства, изучение которого является предметом невропатологии и психиатрии. Указанные особенности составляют различие между патофизиологией нервной системы и невропатологией и психиатрией.

41.1. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Каждый патологический процесс в нервной системе начинается с ее повреждения, которое вызывается действием физических и химических факторов разной природы. Эти повреждения выражаются в различных деструктивных и дезинтегративных явлениях, в разрушении существующих морфологических и функциональных связей, в нарушениях химических процессов.

Однако указанные явления сами по себе еще не являются механизмами развития патологического процесса, они представляют собой необходимое условие и причину развития патологического процесса. Само же развитие осуществляется иными, эндогенными механизмами, возникающими вторично после и вследствие повреждения. Эти эндогенные механизмы присущи самим поврежденным и измененным структурам нервной системы. Возникновение эндогенных механизмов представляет собой стадию эндогенизации патологического процесса, без которой процесс не может развиваться.

Вторично возникающие эндогенные механизмы обладают уже не только деструктивными и дезинтегративными характеристиками. Они представляют собой интегративные процессы, но эти процессы имеют патологический характер. Они заключаются в возникновении новых, патодинамических, организаций, формирующихся из первично и вторично измененных нервных структур.

Вследствие указанных особенностей, патологические процессы в нервной системе, возникнув в результате действия патогенного агента, могут в дальнейшем развиваться без дополнительных экзогенных патогенных влияний самими эндогенными механизмами. Такой ход событий может иметь место на всех структурно-функциональных уровнях нервной системы. Так, дегенеративные процессы в нейроне, вызванные ишемией или массированным воздействием возбуждающих аминокислот (например, глутамата и др.), могут продолжаться и возрастать по интенсивности и после прекращения ишемии, в условиях реоксигенации, и приводить к гибели нейрона (так называемая отсроченная гибель нейрона). Временная ишемия всего мозга может вызвать комплекс вторичных патологических процессов в мозге, которые, взаимодействуя друг с другом, обусловливают возникновение прогредиентно развивающейся энцефалопатии без дополнительных патогенных воздействий. Агрегат гиперактивных нейронов, представляющий собой генератор сетевого типа, может продуцировать патологически усиленное возбуждение, не нуждаясь в дополнительной стимуляции, благодаря особенностям его структурно-функциональной организации. Способностью к самоподдержанию и саморазвитию обладают патологические

системы, лежащие в основе нейропатологических синдромов.

Из сказанного не следует, однако, что продолжающееся действие этиологического фактора не имеет значения для дальнейшего развития патологического процесса: напротив, оно способствует этому развитию, вызывая новые патологические изменения, нарушая механизмы защиты и компенсации и ослабляя саногенетическую деятельность антисистем. Поэтому терапия нервных расстройств должна быть направлена как на нормализацию деятельности измененных нервных структур, так и на прекращение действия этиологического фактора.

Хронизации патологических процессов в нервной системе, их сохранению и развитию способствуют пластические свойства самой нервной системы. Пластические процессы, осуществляемые нейрохимическими и структурными механизмами, играют существенную роль в нормальной деятельности нервной системы, в обучении, памяти, в формировании новых связей, в ее развитии. Вместе с тем эти же пластические процессы закрепляют в нервной системе патологические изменения, если последние оказываются активными продолжительное время.

41.1.1. Защитные механизмы нервной системы. Пути поступления патогенных агентов в нервную систему

Периферические и центральные нервные образования ограждены от окружающей среды различного рода оболочками и мембранами, которые играют защитную, барьерную, роль, предотвращая воздействие разных агентов на эти образования. Вся ЦНС, помимо поверхностных оболочек, имеет специализированный гематонейрональный или гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), ограждающий мозг и другие отделы ЦНС от воздействий патогенных веществ, токсинов, вирусов, микроорганизмов, которые могут находиться в крови. Роль ГЭБ выполняют сами сосуды мозга, а также глиальные элементы (астроциты). ГЭБ не пропускает также такие физиологически активные вещества, которые могут играть роль нейромедиаторов и вызывать реакцию нейронов. Видовые различия в резистентности животных к нейротроп-

ным агентам определяются в основном особенностями их барьерных механизмов. У плодов и новорожденных ГЭБ еще недостаточно зрелый и проницаем для многих веществ.

В условиях патологии, при действии патогенных физических, химических и токсико-инфекционных факторов ГЭБ может становиться проницаемым, что приводит к проникновению в ЦНС патогенных веществ экзогенного и эндогенного происхождения и возникновению в связи с этим новых патологических процессов и нервных расстройств. Патологическая проницаемость ГЭБ возникает при судорожных состояниях, острой артериальной гипертензии, ишемии и отеке мозга, при действии антител к мозговой ткани, при энцефалитах и др. При тяжелом стрессе ГЭБ становится проницаемым для вируса гриппа.

Путями поступления патогенных агентов в НЦС могут быть нервы. Невральный путь поступления в ЦНС характерен для столбнячного токсина, вирусов полиомиелита, бешенства и др. Поступив локально через какой-нибудь плевральный путь или через нарушенный ГЭБ, патогенный агент (токсин, вирус) может далее распространяться по ЦНС транссинаптически с аксоплазматическим током, вовлекая разные нейроны в патологический процесс. Этот путь распространения патогенных агентов осуществляется по нервной системе как по общей трофической сети и имеет весьма важное и патогенетическое значение. С аксоплазматическим током по нервной системы могут распространяться также антитела к мозговой ткани и к нейромедиаторам, вызывая соответствующую патологию. Нервные стволы являются также путем распространения многих органических и неорганических ядов; с этим механизмом связано возникновение невритов и поражений нервных волокон.

41.1.2. Нарушение защитных механизмов нервной системы

Повреждение барьерных механизмов и возникновение патологической проницаемости ГЭБ представляют собой нарушение неспецифических защитных механизмов. Помимо последних, существуют различные саноге-

нетические механизмы, предотвращающие возникновение патологических изменений в нервной системе или купирующие эти изменения. В их число входит деятельность специфических антисистем, представляющих собой структурно-функциональные антиподы по отношению к тем или иным патологическим системам. Антисистема избирательным образом предотвращает развитие соответствующей патологической системы или подавляет ее деятельность. Антисистемы эволюционно преформированы или возникают как специфические защитные механизмы в условиях патологии. Они активируются при действии патогенного агента либо уже возникающей патологической системой. Генетически обусловленная или приобретенная недостаточность антисистемы является предрасполагающим фактором и условием развития патологического процесса. Так, недостаточность антиноцицептивной системы предрасполагает к развитию болевых синдромов, недостаточность антиэпилептической системы — к возникновению эпилепсии и судорожных реакций при действии соответствующих раздражителей. Купирующие эффекты антисистем реализуются через соответствующие нейрональные связи, а также при действии субстанций, выделяющихся при активации антисистем. Например, при активации структур антиноцицептивной системы в цереброспинальную жидкость (ликвор) выделяются β-эндорфины и энкефалины, вызывающие аналгезию, при активации антиэпилептической системы выделяются пептиды, способные ослаблять эпилептическую активность в коре головного мозга или предотвращать ее возникновение у реципиентов. Деятельность антисистем является одним из важных механизмов предотвращения рецидивов и обеспечения устойчивого состояния здоровья.

41.1.3. Следовые реакции в патологии нервной системы

После каждого патологического процесса в нервной системе остаются структурно-функциональные изменения, которые могут сохраняться в виде скрытых в обычных условиях следов. Эти изменения функционально не проявляются не только вследствие их ослабления, но и благодаря механизмам компенсации и тонического тор-

мозного контроля со стороны различных структур ЦНС, и, в частности, со стороны антисистем. При действии же новых патогенных агентов, активирующих скрытые изменения (например, ингибированные генераторы патологически усиленного возбуждения; см. раздел «Генераторы патологически усиленного возбуждения») и нарушающих механизмы контроля, указанные изменения могут функционально проявиться, что выразится в возникновении тех или иных симптомов. Такие реакции определены как следовые: патогенные воздействия, вызывающие эти реакции, А.Д.Сперанский назвал «вторым ударом». Примером следовой реакции, воспроизводимой в эксперименте, может быть экстензия задней конечности у крысы, у которой ранее был местный столбняк (экстензорная ригидность) данной конечности. После подкожного введения животному фенола у него на фоне общего тремора возникает указанная экстензия.

Чем более значимы скрытые структурно-функциональные изменения и чем менее эффективны контролирующие механизмы, тем легче воспроизводятся следовые реакции. Поэтому на ранних стадиях выздоровления (так называемое клиническое выздоровление) следовые патологические эффекты могут возникнуть при действии многих патогенных агентов, на поздних же стадиях они воспроизводятся слабее, лишь некоторыми, более близкими по механизму действия патогенными воздействиями. При неспецифическом вторичном патогенном воздействии воспроизводятся не болезнь, а лишь некоторые признаки бывшего патологического процесса. Учет следовых реакций имеет важное значение для понимания особенностей текущего патологического процесса, правильной диагностики и лечения, он подчеркивает значение анамнеза и необходимость определения возможных скрытых патологических изменений.

41.1.4. Выпадение функций нервной системы

Повреждение того или иного образования нервной системы влечет за собой нарушение или выпадение его функции. Однако благодаря высокой степени надежности функционирования нервных образований и деятельности компенсаторных механизмов, перекрывающих

функциональные дефекты, нарушение и выпадение функции происходит, как правило, не в начале патологического процесса, а при возникновении значительных повреждений. Когда функциональный дефект проявляется клинически, это значит, что патологические изменения стали столь значительными, что механизмы надежности и компенсаторного перекрытия дефекта уже недостаточны. Иначе говоря, патологический процесс на этой стадии достиг уже значительного развития, а не начинается, как принято думать.

Степень нарушения функции определяется не только количеством поврежденных нервных элементов. Вокруг зоны повреждения в спинном или в головном мозге возникает зона торможения, которое имеет, с одной стороны, защитное значение («охранительное торможение», по И.П.Павлову), но с другой — увеличивает и усиливает функциональный дефект. Такая ситуация имеет место при травматическом повреждении ЦНС, ишемических инфарктах мозга, при полиомиелите и пр. Восстановление функции происходит не за счет регенерации нейронов (которые не регенерируют), а за счет нормализации обратимо поврежденных клеток и уменьшения торможения других нейронов.

Ослабление и даже выпадение функции может быть связано не с органическим поражением нервного образования, выполняющего данную функцию, а с его глубоким торможением. Так, при гиперактивации некоторых отделов ретикулярной формации продолговатого мозга возникает усиленное нисходящее торможение рефлексов спинного мозга. К этим видам патологии относятся истерические параличи, связанные с торможением локомоторных центров, суггестивные (внушаемые) выпадения функции, угнетение чувствительности и прочие функциональные дефекты, связанные с глубоким торможением нервных структур, требуют соответствующих форм терапии.

41.1.5. Дефицит торможения. Растормаживание нейронов

Каждый нейрон находится под постоянным, тоническим тормозным контролем, который не позволяет ему реагировать на многочисленные случайные импульсы,

поступающие из различных источников. Недостаточность, или дефицит, торможения является условием выхода нейрона из-под контроля, его растормаживания и гиперактивности. Дефицит торможения может быть первичным вследствие прямого повреждения тормозных механизмов (например, при действии столбнячного токсина, стрихнина, конвульсантов, нарушающих ГАМКовые механизмы торможения и др.) либо вторичным, когда чрезмерная активность нейронов, вызванная деполяризующими агентами, возбуждающими аминокислотами и другими факторами, преодолевает тормозной контроль. Механизмы тормозного контроля весьма чувствительны к различным патогенным воздействиям и неблагоприятным условиям деятельности нервной системы. Поэтому дефицит торможения в той или иной мере и растормаживание нейронов имеют место практически при всех формах патологии нервной системы. Они относятся к типовым патологическим процессам в нервной системе.

Характерным экспериментальным синдромом растормаживания является децеребрационная ригидность, вызываемая (по Шеррингтону) перерезкой ствола мозга между передним и задним четверохолмием. Она связана с выпадением тормозных влияний со стороны супраспинальных структур, в частности красных ядер, и превалированием в этих условиях возбуждающих влияний со стороны вестибулярных ядер Дейтерса на спинальные мотонейроны, особенно гамма-мотонейроны. Возникает растормаживание и гиперактивация гамма-петли на уровне спинного мозга, следствием чего является мышечная ригидность. Перерыв гамма-петли при перерезке задних корешков ведет к исчезновению мышечной ригидности. Поэтому этот вид ригидности называют также гамма-ригидностью (по Граниту). При выпадении корковых влияний, например, при ишемии мозга, растормаживаются преимущественно спинальные альфа-мотонейроны, что вызывает альфа-ригидность.

Ряд патологических рефлексов, возникающих у человека в условиях нарушения суперспинальных влияний, являются результатом растормаживания спинальных центров. К ним относятся рефлекс Бабинского, хватательный, сосательный и другие рефлексы, которые были нормальными в ранние периоды развития, а затем подавлены развивающимися контролирующими нисхо-

дящими влияниями. При полном перерыве спинного мозга, т.е. полном выпадении нисходящих влияний, могут проявляться онтогенетически заложенные, но подавленные во взрослом организме в норме, спинальные автоматизмы в виде ритмических, перемежающихся сгибательно-разгибательных и других движений нижних конечностей.

При выпадении тормозных влияний обычно усиливаются сопряженные возбуждающие влияния на расторможенные структуры, которые в норме не проявляются благодаря тормозному контролю. С этим механизмом связано парадоксальное появление усиленного возбуждающего эффекта при стимуляции структур ЦНС, которые в норме давали тормозной эффект. Возможность возникновения такого эффекта следует учитывать при лечебной электростимуляции тормозных структур антисистем с целью подавления вышедших из-под контроля патологических образований (например, эпилептических очагов).

41.1.6. Денервационный синдром

Денервационный синдром представляет собой комплекс изменений, возникающих в постсинаптических нейронах, органах и тканях в связи с выпадением нервных влияний на эти структуры.

В мышце денервационный синдром проявляется исчезновением концевой пластики на мышечном волокне, где сосредоточен весь холинергический аппарат, и появлением вместо нее ацетилхолиновых рецепторов на всем протяжении мышечного волокна, в связи с чем повышается чувствительность волокна к ацетилхолину.

Другой характерный признак — фибриллярные подергивания денервированной мышцы — отражает реакцию мышечных волокон на поступающий к ним из разных источников ацетилхолин. Отсутствие концевой пластинки и наличие множественных рецепторов на мышечном волокне — явления, которые имеют место на ранних стадиях развития нервно-мышечного аппарата. Кроме того, в денервированной мышце появляется спектр ферментов эмбрионального типа. Таким образом, при денервации имеет место своеобразный «возврат» мышечной ткани к эмбриональным стадиям развития. Этот эффект

является результатом выпадения контролирующих, трофических влияний нерва, вследствие чего происходит растормаживание генетического аппарата мышечных волокон. При реиннервации мышцы регенерирующим нервом восстанавливается нервный контроль и указанные явления исчезают. Явления своеобразной дедифференцировки возникают и в других тканях (в эпителиальной, соединительной) при денервации.

Общей закономерностью денервационного синдрома является повышение чувствительности денервированных структур (закон Кеннона—Розенблюта), причем не только к медиаторам, но и к другим биологически активным веществам, а также к фармакологическим средствам. Денервация может возникать не только после перерыва нерва, но и при многих формах патологии, под влиянием фармакологических средств, нарушающих нервные влияния, блокады нейрорецепторов. Поэтому денервация относится к разряду типовых патологических процессов в нервной системе. Денервационный синдром во внутренних органах менее выражен, поскольку эти органы, в частности сердце, обладают достаточной автономией. Однако реактивные способности денервированных органов и диапазон их регуляции изменены. Эти особенности отмечаются в трансплантированных органах.

41.1.7. Деафферентация

Импульсация, поступающая в нейрон, из какого бы источника она ни происходила, является для нейрона афферентной импульсацией. Выключение этой афферентации представляет собой деафферентацию нейрона. Она является по существу денервацией нейрона. Полной деафферентации нейрона не происходит, так как нейроны ЦНС обладают огромным количеством входов, по которым поступает импульсация из различных источников. Однако и при частичной деафферентации возникает повышение возбудимости нейрона и нарушение тормозных механизмов. Частичная деафферентация нейронов может иметь место при различных заболеваниях нервной системы и относится к числу типовых патологических процессов. В эпилептических очагах имеется значительное количество деафферентированных нейронов.

Деафферентация группы нейронов является одним из механизмов образования генераторов патологически усиленного возбуждения. Деафферентация, обусловленная перерезкой седалищного нерва, ведет к образованию первичного генератора в дорсальных рогах спинного мозга, что связано с деафферентацией вышележащих уровней ЦНС.

Под феноменом деафферентации часто, особенно в клинике, подразумевают синдромы, связанные с выпадением чувствительности в связи с отсутствием стимуляции с периферии. При этих условиях могут наблюдаться также изменения локомоции в виде нарушения точности движений. Кроме того, как показано в эксперименте, при обширной деафферентации конечность может двигаться в такт с дыханием, глотанием и пр. Это явление связано с нарушением торможения, растормаживанием и повышением возбудимости деафферентированных спинальных нейронов.

При обширном выпадении нескольких видов чувствительности (например, зрения, обоняния и слуха) у больного может возникнуть практически постоянный сон. Такой сон был воспроизведен в эксперименте в лаборатории И.П.Павлова путем выключения у собак указанных видов афферентации.

41.1.8. Спинальный шок

Спинальный шок возникает в результате разрыва спинного мозга и представляет собой глубокое, но обратимое угнетение (практически выпадение) двигательных и вегетативных рефлексов, осуществляющихся ниже перерыва. Угнетение рефлексов связано с отсутствием активирующих влияний со стороны головного мозга. У лягушек, у которых функциональная «зависимость» спинного мозга от головного выражена значительно меньше, чем у высших животных, специальный шок длится несколько минут, у человекообразных обезьян и у человека — несколько месяцев. При восстановлении функции у человека после полной параплегии вначале появляются сгибательные рефлексы, имеющие характер патологических (типа Бабинского и др.), затем генерализованные рефлексы и движения типа спинальных автоматизмов, в хронической стадии возникают разгиба-

тельные рефлексы, которые иногда переходят в разгибательные спазмы. Больные с такими спазмами могут некоторое время стоять («спинальное стояние»). Все эти явления возникают вследствие растормаживания спинального локомоторного аппарата. Подобные стадии — угнетения и гиперактивации — характерны и для изменений вегетативных рефлексов, реализующихся ниже перерыва спинного мозга.

41.2. РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ ТРОФИКИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Под нервной трофикой понимают трофические влияния нейрона, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность иннервируемых им структур — других нейронов и тканей. Указанные влияния являются частным случаем трофических взаимодействий между клетками и тканями. Иннервируемые структуры, со своей стороны, оказывают трофические влияния на иннервирующий их нейрон. Нейрон и иннервируемая им структура образуют регионарный трофический контур, в котором происходит постоянный обоюдный обмен трофическими факторами, называемыми трофогенами, или трофинами. Повреждение указанного трофического контура в виде нарушения или блокады идущего в обоих направлениях аксоплазматического тока, транспортирующего трофические факторы, ведет к возникновению дистрофического процесса не только в иннервируемой структуре (мышце, коже, других нейронах), но и в иннервирующем нейроне. Мажанди впервые (1824 г.) показал, что перерезка первой ветви тройничного нерва у кролика вызывает возникновение язвенного кератита. Подобные дистрофические язвы могут возникать при перерезке и других нервов (например, седалищного).

Дистрофические язвы возникают вследствие дефицита в денервированных тканях трофических факторов, контролирующих генетический аппарат. В этих условиях происходит нарушение деятельности генома денервированных структур, в результате чего нарушается синтез белков и не восполняются разрушающиеся внутриклеточные структуры. Наряду с этим растормаживаются супрессивные в норме гены, появляются новые белки и прочие признаки денервационного синдрома (см. раздел

«Денервационный синдром»). К трофическим факторам относятся разного рода белки, способствующие росту, дифференцировке и выживанию нейронов, например фактор роста нервов (Леви—Монтальчини), фактор роста фибробластов и другие разнообразные по своему составу, молекулярной массе и свойствам белки. При их добавлении к культуре нейронов они предотвращают гибель части клеток (явление, подобное так называемой «запрограммированной» гибели нейронов). Рост регенерирующего аксона происходит при обязательном участии трофических факторов, синтез трофических факторов усиливается при травмах нервной ткани. При многих болезнях нервной системы, особенно при так называемых болезнях старости, имеет место снижение содержания трофических факторов.

Наряду с дефицитом нормализующих трофических факторов в патогенезе поражений нервной системы важную роль могут играть патогенные трофические факторы (патотрофогены), возникающие в патологически измененных клетках и индуцирующие патологические состояния. Так, в эпилептизированных нейронах могут возникать вещества, которые, поступая с аксоплазматическим током в другие нейроны, индуцируют у них эпилептические свойства. В механизмах «запрограммированной смерти» нейронов принимают участие патологические белки — дегенерины. Роль патотрофогена играет, по-видимому, β-амилоид, находящийся в большом количестве в бляшках в мозговой ткани при болезни Альцгеймера.

Помимо локального дистрофического процесса, обусловленного изменениями в регионарном трофическом контуре, может возникать генерализованный дистрофический процесс. Он проявляется в виде поражения десен, кровоизлияний в легких, изъязвлений и кровоизлияний в желудке, кишечнике, прямой кишке и др. Такие однотипные изменения могут иметь место при разных хронических нервных повреждениях, поэтому они получили название стандартной формы нервной дистрофии. Возможно, что в механизмах возникновения этой формы патологии принимают участие патотрофогены.

Трофические факторы распространяются от нейрона к нейрону транссинаптически, и ЦНС представляет собой генерализованную трофическую сеть. По этой же

сети с аксоплазматическим током могут распространяться и патогенные агенты как экзогенной (токсины, вирусы), так и эндогенной природы (например, патотрофогены, антитела к мозговой ткани и др.). Эти механизмы могут играть важную роль в патогенезе многих поражений нервной системы, представляя собой подводную часть айсберга патологических процессов.

41.3. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НЕЙРОНА

41.3.1. Нарушение проведения возбуждения

Распространение возбуждения по аксону обеспечивается последовательным сочетанием деполяризации мембраны и входа Na^+ в аксон. При недостаточном входе Na^+ нарушается генерация потенциала действия (ПД) и проведение прекращается. Такой эффект имеет место при блокаде Na-каналов местными анестетиками (новокаин, лидокаин) и тетродоксином, который является специфическим блокатором этих каналов. Нарушение процессов реполяризации мембраны в связи с инактивацией Na-каналов также ведет к прекращению проведения возбуждения; такой эффект называют пестициды (например, ДДТ и др.). Необходимая для генерации ПД разность концентрации Na^+ и K^+ по обе стороны поверхностной мембраны осуществляется так называемым Na,K-насосом, «выкачивающим» Na^+ наружу и «закачивающим» K^+ внутрь; деятельность насоса, представляющего собой встроенную мембрану Na-K-АТФазу, энергозависима, она обеспечивается энергией, возникающей при расщеплении АТФ. Дефицит энергии ведет к нарушению деятельности насоса, что обусловливает невозможность генерации ПД. Такой эффект возникает при действии разобщителей окислительного фосфорилирования (например, динитрофенола), ишемии, охлаждении нерва и пр. Нарушение проведения возникает при повреждениях нерва, демиелинизации и пр. Вместе с тем участки хронически травмируемого нерва и демиелинизации могут генерировать возбуждение, они становятся эктопическими очагами возбуждения. Возможно также эфаптическое (контактное) проведение возбуждения с демиелинизированного участка одного аксона на демиелинизированный участок другого аксона.

41.3.2. Нарушение аксонального транспорта

В аксоне осуществляется ток аксоплазмы, обеспечивающий транспорт различных веществ. С быстрым антероградным (из тела клетки в окончание) аксотоком транспортируют вещества и структуры, необходимые для синаптической деятельности, которые быстро расходуются в терминали; с медленным аксотоком транспортируются вещества, обеспечивающие трофику терминали и постсинаптической структуры, регенерацию аксона и др. С ретроградным (от терминали) аксотоком в тело нейрона транспортируются трофические вещества, образующиеся в постсинаптической клетке. Аксональный транспорт энергозависим, он прекращается при дефиците энергии, а также при действии веществ (колхицин, винбластин и др.), разрушающих микротрубочки и нейрофиламенты в аксоне, по которым осуществляется аксоток. Аксональный транспорт страдает при недостатке витаминов B_6 и B_1 при действии промышленных ядов, солей тяжелых металлов, алкоголя, при сахарном диабете и сдавливании нерва. Нарушения аксонального тока обусловливает расстройство трофики нейрона и иннервируемой ткани.

41.3.3. Патология дендритов

Дендриты обеспечивают поступление информации в нейрон и играют важнейшую роль в осуществлении его интегративной функции. Они возникают лишь у высших животных и их развитие идет параллельно с развитием мозга. Специальные выросты (дендритные шипики) создают значительную площадь синаптических контактов, они присущи лишь нейронам головного мозга млекопитающих и играют существенную роль в реализации высших функций головного мозга. Дендриты и шипики являются самыми ранимыми структурами нейрона, они повреждаются и исчезают при различных патогенных воздействиях, при старении шипики редуцируются, при некоторых дегенеративных и атрофических заболеваниях (старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера) шипики и ветви дендритов не выявляются. Изменения дендритов, усиленный вход через них Ca^{2+} играют важную роль в возникновении эпилептической активности нейрона.

41.3.4. Патология нейрональных мембран

При действии различных патогенных агентов возникают разные виды альтерации нейрональных мембран, которые могут вести к глубокой патологии нейрона. Возникающие изменения имеют характер стандартных, типовых внутрисистемных патологических процессов.

К числу стандартных, типовых патологических процессов, охватывающих нейрональные мембраны, относится усиленное свободнорадикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ) мембран. Этот процесс в той или иной степени имеет место практически при всех видах патологии нервной системы.

В норме СПОЛ является одним из механизмов регуляции мембран и играет защитную роль, разрушая чужеродные вещества (ксенобиотики) и окисляя трудноокисляемые продукты. Он контролируется специальной антиокислительной системой с ее ферментами (супероксиддисмутаза и др.) и веществами, оказывающими свое ингибирующее влияние через взаимодействие с продуктами СПОЛ и свободными радикалами (α-токоферол, аскорбиновая кислота, цистеин, восстановленный глютатион, убихинон и др.). В условиях патологии, при недостаточности указанных контролирующих механизмов, СПОЛ может стать чрезмерно усиленным, что приводит к развитию многозвеньевого патологического процесса. Образующиеся в значительном количестве перекиси и продукты свободнорадикального окисления токсически действуют на клеточные структуры и на сами мембраны. Последние становятся патологически проницаемыми, возникают дефекты в их липидном слое.

Эти процессы усиливаются возросшим сопряженным фосфолипазным гидролизом, вследствие чего образуется значительное количество высших жирных кислот (ВЖК) из фосфолипидов нейрональных мембран. Накопление ВЖК приводит к дальнейшему повреждению внутренних и внешних нейрональных мембран нейрона, в том числе мембран митохондрий, что обусловливает нарушение их деятельности и возникновение энергетического дефицита. Продукты распада перекисей липидов могут повреждать генетический аппарат, что

ведет к нарушению синтеза белка и внутриклеточной регенерации. Вследствие патологической проницаемости мембран происходит выход из нейронов различных веществ, в том числе антигенов, что обусловливает развитие аутоиммунных процессов, усугубляющих повреждение нейронов. Нарушение состояния мембран приводит к возрастанию входа Na^+ и Ca^{2+} в нейрон и выхода K^+ из нейрона, что в сочетании с недостаточностью Na,K- и Ca-насосов способствует гиперактивации нейронов. Чрезмерное содержание Ca^{2+} в нейроне приводит к его дегенерации.

Конформационные изменения в мембране, возникающие в связи с усиленным СПОЛ, могут вызвать нарушения реактивности расположенных в мембране рецепторов и их способности связывать медиаторы, трофогены, а также фармакологические препараты. Это приводит к нарушению активности и регуляции нейрона, возникновению внутриклеточных патологических процессов, а также может быть причиной неэффективности лекарственных средств и толерантности к ним.

Усиленное СПОЛ может быть первичным, вызываемым прямым действием прооксидантов (перекиси, Fe^{2+}, некоторые яды), и вторичным, возникающим в ходе развития какого-либо патологического процесса. В последнем случае усиленное СПОЛ имеет значение неспецифического патогенетического звена, которое, однако, играет важную роль в патогенезе, усиливая текущий или вызывая возникновение нового патологического процесса. С усиленным СПОЛ связаны дальнейшая гиперактивация нейронов и формирование генераторов патологически усиленного возбуждения; в эпилептическом очаге в коре большого мозга обнаруживается повышенное содержание продуктов, антиоксиданты способствуют ослаблению эпилептической активности и уменьшению содержания продуктов СПОЛ в ткани мозга в области эпилептического очага.

Никотинамид, угнетающий СПОЛ и фосфолипазный гидролиз, также способствует ослаблению эпилептической активности.

Из изложенного понятно, что нормализация СПОЛ и стабилизация нейрональных мембран должны быть обязательной частью комплексной патогенетической терапии различных форм патологии нервной системы.

41.3.5. Энергетический дефицит и функции нейрона

Потребность нейронов в энергообеспечении очень высокая, и энергетический дефицит ведет к дегенерации нейрона, которая может завершиться его гибелью. Энергетический дефицит развивается по стандартным закономерностям и относится к разряду типовых патологических внутриклеточных процессов.

Главными условиями развития энергетического дефицита являются недостаток кислорода и значительное повреждение митохондрий, в которых синтезируется основной носитель энергии — АТФ. Причиной дефицита может быть также недостаток субстрата окисления — глюкозы. Нейроны мозга, в частности коры, не имеют запасов глюкозы и потребляют ее непосредственно из крови, поэтому они особенно чувствительны к гипогликемии. При глубоком нарушении окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргов источником энергии становится анаэробный гликолиз. Этот переход свидетельствует о значительной тяжести патологического процесса и является выражением своеобразного растормаживания более раннего, гликолитического вида энергетического обмена. Он имеет компенсаторный характер, однако его эффект не может восполнить дефицит энергии. К тому же нарастающее повышение содержания молочной кислоты в мозге отрицательно влияет на деятельность нейронов, усугубляет отек мозга; высокий уровень содержания молочной кислоты является плохим прогностическим признаком.

41.3.6. Гипоксия, ишемия и функции нейрона

В связи с высокой потребностью в энергии нейроны и центральная нервная система в целом требуют значительного кислородного обеспечения. Снижение потребления кислорода всего лишь на 20% может вызвать потерю сознания у человека, через 5—8 мин аноксии возникают существенные изменения в корковых нейронах, которые наиболее чувствительны к недостатку кислорода. Исчезновение импульсной активности нейронов возникает в десятки секунд полной ишемии мозга. Через 5—6 мин после ее начала наступает глубокое, во многих случаях необратимое нарушение деятельности мозга.

На ранних этапах острой ишемии и при хронической нелетальной ишемизации возникает гиперактивация нейронов. Она связана с их растормаживанием вследствие ослабления или выпадения чувствительных к гипоксии тормозных механизмов и с прямой деполяризацией нейронов вследствие входа Na^+ и Ca^{2+}. Последний механизм связан с раскрытием Ca-Na-каналов, недостаточностью Na,K-насоса, действием возбуждающих аминокислот, в частности глутамата. Содержание глутамата в синаптической щели резко возрастает в связи с его усиленным выделением деполяризующимися нервными окончаниями и нарушением энергозависимого обратного захвата глутамата нервными окончаниями и глией. При действии глутамата происходит активация НМДА-рецепторов (N-метил-D-аспартатрецепторов), следствием чего является раскрытие НМДА-зависимых Ca-Na-каналов и происходит усиленный вход Na^+ и Ca^{2+}.

Патогенетическая роль входящего Na^+ заключается в том, что он усиливает деполяризацию мембраны, что приводит к дальнейшему раскрытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и дополнительному входу Ca^{2+}, а также в том, что он влечет за собой вход воды и набухание нейрона и митохондрий (схема 33). Эти процессы способствуют нарушению деятельности ультраструктур и развитию энергетического дефицита. Na-индуцированное набухание нейрона составляет первую, острую фазу его повреждения. В дальнейшем в повышении осмолярности нейрона, усиливающей вход воды в нейрон и его набухание, принимают участие лактат, неорганический фосфор и другие вещества.

Существенное значение в развитии внутриклеточной патологии имеет нарушение гомеостаза Ca^{2+} в цитоплазме нейрона, который в норме осуществляется системой контролирующих механизмов. Нарушение кальциевого гомеостаза возникает вследствие усиленного входа в нейрон внеклеточного Ca^{2+} через НМДА-потенциал-независимые каналы и через патологически измененную мембрану и вследствие выхода Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Из-за энергетического дефицита страдают энергетически зависимые процессы «откачки» кальция из клетки и его «закачки» во внутриклеточные депо Са-зависимой АТФазой.

Схема 33

Механизмы гиперактивации, повреждения и гибели нейрона при ишемии

Поскольку Ca^{2+} принимает участие практически во всех основных процессах жизнедеятельности нейрона, играя роль универсального вторичного мессенджера, его чрезмерное содержание вызывает нарушение регуляции этих процессов, оно способствует растормаживанию и гиперактивации нейронов, вызывает усиленный фосфолипазный гидролиз и протеолиз и в связи с этим — повреждение внутриклеточных мембран и разрушение внутриклеточных структур, способствует усилению энергетического дефицита и изменяет деятельность генома. При нарастании интенсивности и длительности указанных процессов возникает необратимая дегенерация и гибель нейрона.

Процессы эндогенного повреждения нейронов могут развиваться и приводить к гибели нейронов и после прекращения ишемии, в условиях реперфузии, а также после прекращения действия одного только глутамата в

достаточно высокой концентрации («глутаматный удар»), который вызывает изменения, подобные ишемическим эффектам. В механизмах этой, так называемой «отсроченной гибели» нейрона важную роль играет повышение содержания Ca^{2+} в нейроне. В начале процесса эффективное действие могут оказать блокаторы Ca^{2+} и антагониста НМДА-рецепторов, что свидетельствует о значении продолжающейся активации НМДА-рецепторов и входа Ca^{2+} в нейрон. На поздних стадиях, при уже возникших повреждениях нейрона, эти препараты оказываются неэффективными. Это свидетельствует о том, что процесс вступил в новую фазу эндогенного развития и что для его коррекции необходимо воздействие на последующие патогенетические механизмы.

Гипоксия в той или иной мере имеет место при различных формах патологии ЦНС, она является типовым и неспецифическим патологическим процессом. Однако она может вносить значительный вклад в развитие основной формы патологии. Поэтому борьба с гипоксией должна входить в комплексную патогенетическую терапию. Вместе с тем умеренная, дозированная гипоксия может вызывать положительный эффект, стимулируя метаболические, пластические и трофические процессы в нейроне и в ЦНС. Такая гипоксия применяется для лечения ряда нервно-психических расстройств.

Усиленная и длительная возбуждающая стимуляция вызывает гиперактивацию и функциональное перенапряжение нейрона, которое может завершиться дегенеративными изменениями. Эти изменения особенно значительны при гипоксических состояниях и энергетическом дефиците. Нейроны в культуре тканей становятся чувствительными к аноксии лишь после установления между ними синаптических контактов. С синаптической стимуляцией, действием возбуждающих аминокислот и глубокой гипоксией связаны повреждение и гибель нейронов при эпилептическом статусе и в активном эпилептическом очаге. При этом к патогенному действию указанных факторов присоединяется энергетический дефицит. В связи с изложенным становятся понятными благоприятные эффекты уменьшения нагрузки и адекватного торможения нейронов в условиях их повреждения (охранительное торможение, по И.П.Павлову). Вместе с тем дозированная функциональная нагрузка нейронов необхо-

дима на стадии выздоровления и восстановления функции нейрона, она способствует преодолению торможения, которое усиливает функциональный дефект; активация рефлексов ускоряет их восстановление; стимуляция зрительного и слухового аппарата дает лечебный эффект при ряде форм патологии зрительной и слуховой систем. Нейроны, постоянно лишенные нагрузки, быстро стареют, атрофируются и отмирают.

41.4. ГЕНЕРАТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИ УСИЛЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ (ГЕНЕРАТОРЫ)

Генератор патологически усиленного возбуждения представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, продуцирующий интенсивный, неконтролируемый поток импульсов [Крыжановский Г.Н., 1980]. Образование и деятельность генератора является типовым патологическим процессом в ЦНС, реализующимся на уровне межнейрональных отношений.

41.4.1. Механизмы образования и особенности деятельности генератора

Инициальными механизмами возникновения генератора могут быть:

1) устойчивая, значительная деполяризация нейронов; 2) нарушение торможения нейронов; 3) частичная деафферентация нейронов; 4) трофические расстройства; 5) альтерация нейронов и изменения их среды и окружения.

В естественных условиях возникновение генератора происходит под влиянием длительной и усиленной возбуждающей синаптической стимуляции, при действии таких патогенных факторов, как хроническая гипоксия, ишемия, нарушения микроциркуляции, хроническая травматизация нервных структур, при перерыве афферентных нервов, при действии токсинов и др. В эксперименте генератор может быть создан воздействием (микроинъекция, аппликация) на те или иные отделы ЦНС различных конвульсантов, возбуждающих веществ (например, глутамата, НМДА, K^+) и веществ, нарушающих торможение (например, пенициллина, бикукулина, пикротоксина, столбнячного токсина и др.).

Обязательным условием образования и деятельности генератора является недостаточность тормозных механизмов в популяциях его нейронов. Важное значение имеют повышение возбудимости нейронов и положительные, активирующие, синаптические и несинаптические (нейрохимические, электрические и др.) межнейрональные связи.

Вследствие указанных особенностей структурно-функциональной организации генератор работает как генератор сетевого типа, он может развивать самоподдерживающуюся и даже возрастающую активность, не нуждаясь в дополнительной стимуляции с периферии или из других источников, дополнительная стимуляция может играть пусковую роль, активировать генератор либо способствовать возрастанию его активности, но она не является необходимым условием этой деятельности. Примером самоподдерживающейся и саморазвивающейся активности может служить активность генератора, возникшего в гигантоклеточном ядре продолговатого мозга под влиянием столбнячного токсина. Характер активности различных генераторов в разных отделах ЦНС зависит от их структурно-функциональной организации. генератор может развивать постоянную, тоническую, физическую или интермиттирующую активность, продуцировать разряды различного типа и продолжительности.

Вследствие недостаточности торможения и повышения возбудимости нейронов генератор может активироваться не только слабой специфической для данной популяции нейронов стимуляцией, но и различными раздражениями из разных источников. Кроме того, благодаря наличию в нем постоянно активных нейронов он может активироваться спонтанно.

41.4.2. Патогенетическое значение генератора

Патогенетическое значение генератора заключается в том, что с его деятельностью связано появление нейропатологического синдрома. Этот эффект возникает в случаях, когда генератор образуется в тех отделах ЦНС, которые имеют патогенетическое значение для данного синдрома. Наглядным примером патогенного значения деятельности генератора может служить местный столбняк — локальный гипертонус мышц конечнос-

ти, возникающий вследствие поступающей в мышцы усиленной импульсации из генератора, возникшего в системе эфферентного выхода в спинном мозге (вставочные нейроны и мотонейроны) при действии столбнячного токсина.

Генератор может возникать практически во всех отделах ЦНС, вызывая соответствующие нейропатологические синдромы. Возникновение генератора в структурах болевой чувствительности (задние рога, тригеминальные ядра, таламус) вызывает соответствующие болевые синдромы; формирование генератора в вестибулярном ядре Дейтерса вызывает вестибулопатию: в хвостатых ядрах — обусловливает явления паркинсонизма; в системе зрительного анализатора — вызывает фотогенную эпилепсию (судороги при световых засветах или выключении света). У некоторых животных при этом возникает синдром, подобный зрительным галлюцинациям; генераторы в сомногенной системе вызывает патологически удлиненный сон; при создании генератора в лимбических структурах мозга возникают сложные формы эмоционально-поведенческих расстройств.

Активация генератора провоцирует приступы при нейропатологических синдромах. Характер активности генератора в значительной степени определяет особенности протекания приступов, присущих данному синдрому (длительность приступа, острое, пароксизмальное возникновение или, напротив, медленное развитие, интенсивность и пр.).

При постоянной и достаточно интенсивной активности первичного генератора может сформироваться вторичный генератор в тех отделах ЦНС, которые испытывают влияние первичного генератора. Этот эффект представляет собой дальнейший этап развития патологического процесса в ЦНС. Образование вторичного генератора не всегда диагностируется, между тем оно имеет весьма важное значение для понимания особенностей развития и адекватного лечения патологического процесса.

Формирование и деятельность генератора имеет значение универсального патогенетического эндогенного механизма развития патологического процесса в нервной системе. Этот механизм реализуется через образование патологической системы.

41.5. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

41.5.1. Общая характеристика

Тот отдел ЦНС, в котором образовался и действует генератор, становится гиперактивным, вследствие чего он приобретает способность существенным образом влиять на другие образования ЦНС и вовлекает их в формирование новой, патодинамической организации. Такая организация состоит из первично и вторично измененных образований поврежденной ЦНС и представляет собой систему, деятельность которой ненормальна и имеет биологически отрицательное патогенное значение для организма. Вследствие этих особенностей новая патодинамическая организация представляет собой патологическую систему [Крыжановский Г.Н., 1980].

В отличие от физиологической системы, деятельность которой обеспечивает необходимый для организма адаптивный результат, деятельность патологической системы имеет дизадаптивное, патогенное значение для организма.

Примером патологической системы может быть патологический чесательный рефлекс, который в эксперименте воспроизводится путем создания генератора в брахиальном отделе спинального аппарата чесательного рефлекса. Животное расчесывает задней лапой зону проекции рефлекса на передней конечности. С течением времени эти расчесывания становятся все более интенсивными, частыми и ожесточенными, возникают спонтанно и превращаются в раздирания тканей. Тем не менее животное не в состоянии их прекратить. Биологически отрицательное, патогенное значение такого поведения очевидно. Подобного рода различные формы неконтролируемого, насильственного поведения наблюдаются при многих видах неврологических и психических расстройств.

Патологическими могут становиться физиологические системы, если они растормаживаются и их деятельность не соответствует потребностям организма. Таковы, например, системы патологических рефлексов, возникающих при поражениях ЦНС (рефлекс Бабинского, сосательный рефлекс, спинальные автоматизмы и пр.). Эти системы на ранних стадиях онтогенеза являются

физиологическими, на поздних стадиях у взрослого организма они ингибированы и не действуют. В условиях патологии, вследствие выпадения тормозного контроля, они растормаживаются и приобретают патологический характер. Измененные безусловные и условные рефлексы могут становиться патологическими по характеру своего осуществления и по своему биологическому значению.

41.5.2. Механизмы образования патологической системы

Гиперактивный отдел ЦНС, под влиянием которого формируется новая патодинамическая организация из тех образований ЦНС, которые испытывают это влияние, приобретает свойства системоформирующего фактора и ключевого звена патологической системы: это звено может определять и поведение всей системы. Оно играет роль детерминанты патологической системы.

Эффект детерминанты может быть продемонстрирован на примере образования патологической эпилептической системы в виде комплекса эпилептических очагов в коре большого мозга. Слабые, разрозненные эпилептические очаги под влиянием нового, более мощного очага меняют характер своей активности и в конечном счете образуют эпилептический комплекс с единым типом активности, определяемым новым очагом. Последний, таким образом, играет роль детерминанты данной патологической эпилептической системы. При ликвидации детерминантного очага эпилептический комплекс распадается и вновь возникают разрозненные очаги с собственной активностью. Эффекты детерминанты облегченно реализуются в тех структурах, в которых нарушены или изменены механизмы регуляции и контроля. Таким образом, нарушение механизмов контроля является предрасполагающим фактором к вовлечению нервных структур в патологическую систему. Оно в значительной мере определяет направление развития патологического процесса, организацию патологической системы и ее состав и, таким образом, содержание нейропатологического синдрома, в основе которого лежит данная патологическая система.

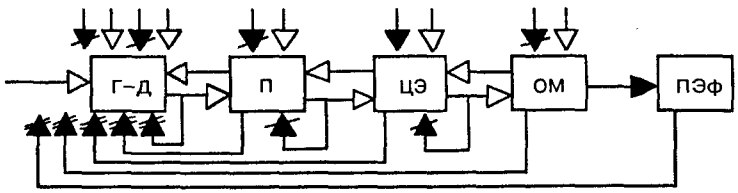
41.5.3. Функциональная организация и особенности деятельности патологической системы, индуцированной патологической детерминантой

Ключевым системоорганизующим и управляющим звеном патологической системы (схема 34) является ее детерминанта с механизмом гиперактивации в виде генератора патологически усиленного возбуждения (блок Г—Д). Промежуточные (блок П) и центральные эфферентные (блок ЦЭ) звенья системы развивают деятельность, характер которой в значительной мере определяется активностью детерминанты. Если патологическая система имеет выход на периферию, то в ее структуру входит также периферический орган, который становится «органом-мишенью» (блок ОМ). В этом случае результатом деятельности патологической системы является изменение функции «органа-мишени» в виде соответствующего патологического эффекта (блок ПЭф).

В отличие от физиологической системы, в которой внутрисистемные обратные отрицательные связи регулируют активность звеньев и в конечном счете деятельность

Схема 34

Принципиальная схема структурно-функциональной организации патологической системы



Условные обозначения:

Г—Д — патологическая детерминанта с генератором патологически усиленного возбуждения;
П — промежуточные центральные звенья;
ЦЭ — центральные эфферентные звенья;
ОМ — орган-мишень;
ПЭф — конечный патологический эффект;
△ — возбуждающие связи;
▲ — тормозные связи;
▲ — глубокая недостаточность тормозных связей;
▲ — относительная недостаточность тормозных связей.

всей системы, в патологической системе такие связи неэффективны, так как они не корригируют или плохо корригируют деятельность звеньев системы и, в частности, детерминанты вследствие недостаточности тормозных механизмов в ее структуре. Детерминанта патологической системы выходит из-под внутрисистемного, а также межсистемного и общего интегративного контроля. Тормозные механизмы относительно недостаточны и в других отделах патологической системы, которые также гиперактивны. Поэтому сформировавшаяся гиперактивная патологическая системы в целом неконтролируема или плохо контролируема.

Наряду с нарастающей недостаточностью тормозных связей положительные, потенцирующие связи между частями патологической системы со временем, напротив, упрочиваются вследствие их постоянной активности и закрепляются пластическими процессами.

Упрочение внутрисистемных положительных связей и стабилизация вследствие этого патологической системы являются факторами хронизации как самой системы, так и патологического процесса в целом. Кроме того, они обусловливают повышение резистентности патологической системы к эндогенным контролирующим влияниям и к лечебным воздействиям.

По условиям возникновения и деятельности патологические системы могут быть: 1) остро возникающими, формирующимися и действующими во время активности детерминанты; при прекращении деятельности детерминанты они исчезают, и 2) постоянно активными и хроническими; при исчезновении детерминанты они могут сохраняться за счет остальной части систем.

41.5.4. Патогенетическое значение патологической системы

Существенное патогенетическое значение патологических систем заключается в том, что они являются патофизиологическим базисом нервных расстройств в виде нейропатологических синдромов. Последнее представляет собой клиническое выражение деятельности соответствующих патологических систем. Каждый синдром имеет свою патологическую систему. Специфика синдрома, его содержание определяются организацией па-

тологической системы, т.е. тем, какие образования ЦНС входят в состав патологической системы.

Относительно простые, линейные патологические системы лежат в основе простых мономорфных синдромов или симптомов. Примерами синдромов, обусловленных такими системами, являются локальная мышечная ригидность при местном столбняке, патологические рефлексы, описанный выше патологический чесательный рефлекс и др. Сложные, разветвленные патологические системы, включающие в себя многие отделы ЦНС, лежат в основе сложных полиморфных синдромов. Примером сложного полиморфного синдрома может служить паркинсонический синдром, включающий в себя двигательные расстройства: акинезию, ригидность и тремор. Каждое из этих расстройств (т.е. каждый более простой синдром) имеет свою патологическую систему. К полиморфным синдромам относятся тяжелые болевые синдромы, в которые входят, помимо собственно болевого синдрома, эмоциональные, поведенческие, вегетативные и другие нарушения.

Патогенетическое значение патологической системы заключается также в том, что, будучи гиперактивной, она подавляет деятельность связанных с ней физиологических систем, что влечет за собой ослабление или выпадение соответствующих функций ЦНС. Весьма важно, что патологические системы подавляют также те физиологические системы, которые ограничивают и ингибируют их деятельность, т.е. антисистемы. Вследствие подавления антисистем усиливается деятельность патологических систем, это ведет к еще большему подавлению антисистем и т.д., в результате возникает условие для прогредиентного развития патологического процесса.

В отличие от физиологической системы, которая исчезает как функциональная организация после достижения необходимого результата (благодаря чему возникает возможность образования новой физиологической системы для выполнения новой задачи), патологическая система может существовать неопределенно долгое время. В связи с существованием и деятельностью патологической системы не могут образовываться новые, необходимые в данный момент физиологические системы.

Отмеченные особенности патологических систем обусловливают дезорганизацию деятельности ЦНС и выпадение ее функций.

41.5.5. Резистентность патологической системы

Резистентность патологической системы определяется рядом факторов. В остро возникающих системах она зависит прежде всего от детерминанты, играющей роль не только системоформирующего, но и системостабилизирующего фактора. Как было видно на примере патологической эпилептической системы в виде эпилептического комплекса, ликвидация детерминантного очага ведет к распаду и исчезновению индуцированного ею комплекса Чем мощнее детерминанта, тем более прочной и стабильной является патологическая система.

В хронических патологических системах важное значение в определении их резистентности, помимо детерминанты, имеет закрепление пластическими процессами положительных связей между частями системы. Кроме того, в таких системах могут возникать под влиянием первичных детерминант вторичные детерминанты, что также способствует упорядочению системы Поэтому ликвидация первичных детерминант не всегда ведет к распаду и исчезновению патологической системы. Эта закономерность давно известна нейрохирургам, которые обнаружили, что в случаях болевых синдромов удаление очага патологически усиленной импульсации на периферии (например, невромы) и даже перерезки спинного мозга с целью отделения верхних отделов ЦНС от патологической импульсации из низших отделов далеко не всегда дает положительные результаты. Также не всегда дает положительный эффект удаление первичного эпилептического очага. Резистентности патологической системы способствует увеличение числа входящих в нее структур. Так, чем больше эпилептических очагов входит в комплекс, тем более устойчивым он является по отношению к лечебным воздействиям. Это связано с взаимно потенцирующими влияниями частей патологической системы друг на друга.

41.5.6. Активация патологической системы и проявления нервных расстройств

Поскольку активирующим механизмом детерминанты как ключевого звена системы является генератор, от особенностей активности последнего зависит характер

активации патологической системы. Специфические, а также топографически приуроченные к детерминанте стимулы являются наиболее эффективными для активации патологической системы. Так, приступы боли при болевых синдромах легко провоцируются с определенных, так называемых триггерных зон. По мере ослабления тормозных механизмов и повышения возбудимости нейронов круг раздражителей, способных активировать патологическую систему, расширяется, появляются новые входы в патологическую систему, вследствие чего последняя может активироваться разными по модальности стимулами и раздражениями слабой силы. При спонтанном возбуждении генератора может происходить спонтанная активация патологической системы.

Указанные особенности поведения патологической системы определяют особенности проявления нейропатологического синдрома и, в частности, приступы его проявления. По мере развития патологического процесса приступы могут провоцироваться не только специфическими, но и неспецифическими раздражителями, причем сила, необходимая для провокации приступа, уменьшается; приступы могут возникать спонтанно; частота их возникновения, интенсивность и продолжительность возрастают.

41.5.7. Ликвидация и восстановление патологической системы

В ликвидации патологической системы важную роль играет ее дестабилизация, т.е. ослабление взаимопотенцирующих положительных связей между частями систем, обеспечивающих ее устойчивость. В остро возникающих патологических системах существенным дестабилизирующим механизмом является ликвидация патологической детерминанты: она влечет за собой распад и исчезновение патологической системы. В хронических патологических системах ликвидация первичной детерминанты не всегда эффективна, так как сохраняется оставшаяся часть патологической системы и могут быть активными вторичные детерминанты с вторичными генераторами. Вместе с тем ликвидация первичной детерминанты в ряде случаев, в хронических системах и даже при наличии вторичных детерминант, дает положитель-

ный эффект, поскольку исчезает один из механизмов стабилизации и поддержания патологической системы. Этот эффект может возникать в поздние сроки после ликвидации первичной детерминанты.

Ликвидация патологической системы при ее дестабилизации как в условиях естественного выздоровления при действии саногенетических механизмов, так и под влиянием лечебных воздействий происходит за счет редукции патологической системы, причем в первую очередь нормализуются и выходят из системы те ее части, которые испытывают наименьшее влияние со стороны детерминанты и наименее вовлечены в патологический процесс. Редукция системы способствует ее дестабилизации, это в свою очередь обусловливает дальнейшую редукцию системы и т.д. Таким образом, возникает цепной процесс прогрессирующей ликвидации патологической системы. Однако этот процесс успешно осуществляется при условии, если не продолжают действовать этиологические факторы, обусловливающие образование и сохранение патологической системы. Поэтому патогенетическая терапия, направленная на ликвидацию патологической системы, должна сочетаться с этиологической терапией.

Один из методов дестабилизации патологической системы и преодоления ее резистентности заключается в комплексном воздействии на звенья патологической системы, а также на различные механизмы генератора. Такая комплексная патогенетическая терапия ослабляет взаимопотенцирующие положительные связи внутри системы и в генераторе, способствует распаду патологической системы и подавлению генератора. Как показывают экспериментальные и клинические исследования, она дает более значительный лечебный результат.

Детерминанта является наиболее резистентной частью патологической системы, и при ликвидации системы путем ее редукции детерминанта сохраняется дольше других частей. Сохранение даже в функционально неактивном виде патологической структуры бывшей ранее детерминанты (например, в виде функционально изолированной популяции гиперактивных нейронов) представляет собой эндогенный фактор риска: при действии новых патогенных агентов, активирующих эти нейроны и нарушающих механизмы тормозного контроля, вновь

возникает детерминанта, которая способствует восстановлению патологической системы. Возникает рецидив нейропатологического синдрома. Рецидив может возникнуть и в том случае, если от патологической системы и ее детерминанты сохранились в виде следов структурно-функциональные изменения. Такие следовые изменения облегчают восстановление патологической системы при действии новых патогенных факторов, причем восстановление начинается с активации детерминанты, которая способствует реактивации и системы.

41.6. ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

К патологии нервной регуляции относятся те виды расстройств, инициальным патогенетическим механизмом которых являются не непосредственные повреждения структур — исполнителей функции (клетка, орган и пр.), а изменения в аппарате их нервной регуляции. Такие виды расстройств составляют обширный класс клеточной, органной и системной патологии, которые в более общем плане определяются как болезни нервной регуляции [Крыжановский Г.Н., 1980].

К патологии нервной регуляции могут быть отнесены в известной мере и такие расстройства функции органа, которые возникают при первичном его повреждении, однако вследствие значительного нарушения нервной регуляции эти расстройства намного превосходят те, которые обусловлены самим повреждением. С.П.Боткин указывал, что «изменения функции сердца сплошь и рядом не идут пропорционально с анатомическими изменениями в самом сердце, а нередко находятся в зависимости от центральных нервных аппаратов».

41.6.1. Клинические и экспериментальные формы патологии нервной регуляции

К патологии нервной регуляции относятся различного рода нарушения вегетативных функций нейрогенного происхождения, разнообразные вегетативные диэнцефальные синдромы, так называемые неврозы внутренних органов, общие и регионарные нейрогенные нарушения сосудистого тонуса, некоторые формы артериальной гипертензии, ишемии миокарда, сердечных арит-

мий, дискинезии полостных органов желудочно-кишечного тракта и женской половой сферы, расстройства секреции, нейрогенные изменения внутриглазного давления вплоть до глаукоматозного приступа, некоторые формы сахарного диабета, бронхиальной системы и др. Многие изменения реактивности, трактуемые как аллергия, представляют собой выражение нарушений нервной регуляции, при которой иммунологические изменения возникают вторично; выделена нейрогенная, неиммуногенная бронхиальная астма. При нарушении нервного контроля за иммунной системой и в условиях нарушения взаимодействия этих систем может возникнуть нейрогенный иммунодефицит. Он имеет место при ряде хронических нервно-психических заболеваний и стрессорных состояниях. В эксперименте нейрогенные нарушения деятельности иммунной системы вызываются хроническими воздействиями на разные структуры мозга (гипоталамус, лимбические образования, образования среднего мозга и др.).

При хроническим стрессе патологического характера (Селье), а также при относительно кратковременном, но интенсивном стрессе в эксперименте возникают повреждения различных внутренних органов. Эти повреждения имеют эндогенную природу и развиваются по стандартным закономерностям, в их основе лежат нейроэндокринные расстройства, пусковым механизмом которых являются нейрогенные влияния. Тяжелые болевые синдромы сопровождаются значительными нарушениями микроциркуляции.

Нарушения нервной регуляции играют важную роль в патогенезе язвенной болезни желудка. Расстройства функции желудка, поджелудочной железы, печени, почек, дыхания и других органов описаны при экспериментальной патологии высшей нервной деятельности. Вегетативные нарушения, особенно сердечно-сосудистой системы, могут быть наиболее ранними и стойкими признаками, возникающими при патологии высшей нервной деятельности, они могут сохраняться и после нормализации ВНД. Вегетативные проявления невроза в виде дисфункции внутренних органов нередко превалируют над другими признаками, и иногда они столь значительны, что приобретают самостоятельное значение. В таких случаях говорят даже о «неврозе сердца», «неврозе же-

лудка» и пр. Хроническая невротизация может вызвать глубокие дистрофические изменения. Разнообразные нарушения и эндогенные повреждения сердечно-сосудистой системы, вплоть до инфаркта миокарда и атеросклеротических изменений, вызываются у высших животных «ошибками», стрессорными и невротизирующими воздействиями, длительной электростимуляцией отрицательных эмоциональных зон мозга.

Объектом нарушений нервной регуляции функции могут быть не только внутренние органы и периферические ткани, но и сами нейроны, поскольку каждый нейрон испытывает множественные влияния со стороны других нервных клеток и его деятельность регулируется этими влияниями. Гиперактивация нейрона является результатом недостаточности контроля за его деятельностью, она возникает вследствие чрезмерной по интенсивности и продолжительности, неконтролируемой синаптической стимуляции либо вследствие нарушения тормозных влияний и растормаживания.

Нарушения регуляции внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} и трофических процессов приводят к дегенерации и гибели нейрона. Образование генераторов патологически усиленного возбуждения и патологических систем является выражением и следствием нарушения регуляции деятельности соответственно нейронов, их групп и физиологических систем.

41.6.2. Механизмы нарушений нервной регуляции

41.6.2.1. Центральные механизмы

Существенным центральным механизмом нарушений нервной регуляции являются образование и деятельность патологической системы (см. раздел «Патологическая система»). Если патологическая система имеет выход на периферию, то патологический эффект, возникающий вследствие ее деятельности, представляет собой нарушение функции «органа-мишени». Нарушения функции внутренних органов возникают в тех случаях, когда патологическая система формируется в вегетативной нервной системе или если структуры последней входят в патологическую систему, составляя ее центральное афферентное звено.

В эксперименте подобные нарушения регуляции функции внутренних органов воспроизводятся созданием генератора патологически усиленного возбуждения в определенных отделах ЦНС. Так, образование под влиянием столбнячного токсина долгосрочного генератора в гиппокампе у кроликов вызывает длительное нарушение регуляции внутриглазного давления (ВГД) в виде его повышения и колебаний на этом повышенном уровне. Примечательно, что после того, как ВГД нормализовалось, дополнительная электростимуляция гиппокампа, которая ранее не вызывала изменения ВГД, теперь обусловливает быстрое его повышение. Такой патологический эффект реализуется по типу следовых реакций.

Создание генератора в переднем амигдалярном ядре у крыс обусловливает нарушения ритма сердечной деятельности в виде выпадения сокращений. Этот патологический эффект реализуется через систему блуждающего нерва; при подавлении активности или ликвидации генератора сердечный ритм нормализуется. Активность генератора в норадренергическом голубом пятне вызывает разнообразные аритмии по тахикардическому типу; создание генератора в промежуточной зоне верхнегрудного отдела спинного мозга, где сосредоточены симпатические нейроны, вызывает политопную экстрасистолию. Во всех случаях периоды нарушения сердечного ритма связаны с периодами вспышек активности генератора.

Патологические аффекты генератора в виде нарушения функции внутренних органов возникают не всегда. Одним из условий их возникновения является достаточно длительная активность генератора. Отмеченные нарушения регуляции ВГД и сердечного ритма возникают не сразу после создания генератора, а лишь спустя некоторое время, при условии постоянной и достаточно интенсивной его деятельности. Это связано с тем, что патологические влияния из центральной гиперактивной структуры могут вызвать нарушения функции органа лишь после преодоления механизмов его резистентности и ауторегуляции. Наличие этих механизмов обеспечивает устойчивость органа к влияниям со стороны патологической системы. Поэтому возникшая из центральных нервных образований патологическая система не всегда проявляется в виде соответствующего нейровисцерального синдрома. Недостаточность механизмов резистент-

ности и ауторегуляции является предрасполагающим фактором для реализации центральных нарушений нервной регуляции. Изменения реактивности сердца и нарушение его ауторегуляции при различного рода повреждениях (ишемия миокарда, фармакологические воздействия резерпином, строфантином, адреналином и др.) значительно облегчают осуществление патологических центральных влияний. В этих условиях нарушения сердечного ритма могут возникать почти сразу после образования генератора, уже после нескольких вспышек его активности. Даже отдаленные, перенесенные в прошлом, повреждения сердца (инфаркт, ишемия, фармакологические воздействия) способствуют реализации эффектов патологической системы: аритмии облегченно возникают при активации генератора. О значении механизмов ауторегуляции в органной резистентности к центральным патологическим влияниям свидетельствует тот факт, что аритмии могут исчезать раньше, чем прекратится активность генератора. Таким образом, оба фактора — особенности влияний со стороны центральных образований патологической системы и степень устойчивости «органа-мишени» к этим влияниям, связанная с эффективностью механизмов его ауторегуляции, — играют важную роль в определении возможности реализации измененных центральных влияний.

Врожденная или приобретенная недостаточность естественной резистентности органа может сделать его мишенью при тех формах патологии центральной и вегетативной нервной системы, которые исходно не имеют избирательного «выхода» на тот или иной орган, например при стрессах, неврозах и пр. Подобная закономерность значения изменений реактивности в определении развития патологического процесса имеет место и при формировании самой патологической системы: под влиянием детерминанты в систему вовлекаются прежде всего те образования ЦНС, в которых нарушены механизмы контроля и ауторегуляции.

41.6.2.2. Периферические механизмы

Нервная регуляция деятельности различных структур, будь то периферические органы и ткани или сами нейроны, осуществляется воздействием трех основных видов

веществ, выделяемых нервными окончаниями — нейромедиаторами, нейромодуляторами и трофогенами (трофинами). При нарушении выделения или, наоборот, при усиленном выделении нейромедиаторов (представляющих собой в основном аминокислоты и амины), осуществляющих передачу сигнала, происходит соответственно либо ослабление, либо усиление эффекта. Вместе с тем такой результат может возникнуть и при сохраненной нормальной секреции медиатора, если нарушено действие нейромодуляторов (веществ в основном пептидной природы), выделяющихся тем же, что и нейромедиатор, либо другим нервным окончанием и регулирующих интенсивность и длительность эффектов нейромедиаторов. Нарушение действия трофогенов (веществ в основном пептидной и белковой природы) приводит к глубоким изменениям деятельности клетки, связанным с непосредственным вовлечением в процесс ее генома. При денервации ткани или нейрона происходит выпадение всех указанных влияний и возникает растормаживание денервированных структур, которое является выражением глубокого нарушения нервного контроля.

Неэффективность нервных влияний может возникать и при нормальном выделении нейромедиаторов и нейромодуляторов нервными окончаниями, если они не связываются с рецепторами на иннервируемых структурах. Более того, в этих условиях благодаря активирующим обратным связям с постсинаптических структур на нервное окончание выделение нейромедиаторов и других веществ может быть даже усилено, но их действие остается неэффективным. Такие ситуации возникают в связи с нарушениями связывающей способности рецепторов или их экранированием (прикрытием) при конформационных изменениях мембран, например, в условиях усиленного перекисного окисления липидов мембран, вследствие действия на мембраны фосфолипаз и других веществ. Подобный патологический эффект имеет место при так называемой фармакологической денервации, когда фармакологический препарат, взаимодействуя с рецепторами, нарушает их способность связываться с нейромедиаторами. Такой эффект имеет место при действии кураре на холинорецепторы мышечного волокна, при действии стрихнина на глициновые рецепторы в мозге; при длительном и интенсивном лечении шизофрении нейролептиками (на-

пример, галоперидолом), блокирующими дофаминовые рецепторы, происходит растормаживание нейронов хвостатых ядер, находящихся под дофаминовым контролем, в хвостатых ядрах формируется генератор и возникает паркинсонический синдром.

Наряду с выключением или ослаблением может иметь место, напротив, чрезмерное усиление связывающей способности рецепторов или увеличение их числа. В этих случаях патологический эффект заключается в ненормальном усилении функции постсинаптического образования. Примером такой ситуации служит усиление связывающей способности дофаминовых рецепторов в мезолимбических структурах мозга, что рассматривается как один из механизмов шизофрении.

Патологические эффекты, связанные с усиленной активацией рецепторов или, возможно, с другим воздействием нейромедиаторов на периферические ткани и сосуды, возникают в условиях эмоциональных стрессов, при патологической боли и других патологических состояниях. В эксперименте такой эффект достигается интенсивным воздействием нейромедиатора или его хроническим действием в малых дозах. Так, длительные закапывания адреналина в оба глаза или его внутривенные введения в малых концентрациях вызывают у кролика вначале волнообразное, постепенно развивающееся устойчивое повышение внутриглазного давления и дистрофические изменения в тканях глаза, особенно в переднем отделе, в структурах дренажной системы. Развитие этих изменений имеет эндогенный и прогредиентный характер: оно продолжается и после прекращения воздействия адреналином и обусловлено изменением регуляции внутриклеточных мессенджеров и, в частности, действия внутриклеточного Ca^{2+}. Антагонисты Ca^{2+} купируют или ослабляют указанный процесс. Инактивация β-рецепторов, через которые опосредуется действие адреналина, предотвращает развитие процесса. Норадреналин, который действует преимущественно на α-рецепторы, также может купировать эффекты адреналина при одновременном с ним действии. Этот факт говорит о том, что внутри самой симпатоадреналовой системы существует механизм антагонистической регуляции.

Наличие множества подклассов и групп рецепторов у нейромедиаторов обеспечивает рецепторные механизмы

нервной регуляции, реализующиеся на самом клеточном субстрате. Нарушение нервной регуляции может происходить, таким образом, вследствие дисбаланса активности рецепторов в самом органе-мишени или при изменении рецепторных влияний на внутриклеточные процессы.

41.6.3. Принципы патогенетической терапии болезней, вызванных расстройством нервной регуляции

В тех случаях, когда нарушение нервной регуляции деятельности органа обусловлено активностью патологической системы, сформированной в ЦНС или в вегетативной нервной системе, патологическая терапия должна быть направлена на подавление и ликвидацию патологической системы. Очень часто, однако, на практике лечение направлено непосредственно на нормализацию нарушений деятельности органа. Такое лечение имеет характер симптоматической, а не патогенетической терапии. Оно купирует синдром и приводит к исчезновению его клинического проявления, так как блокирует «выход» патологической системы. В этих случаях для сохранения нормализующего эффекта необходимы постоянные поддерживающие воздействия. Однако сугубо симптоматическое лечение органа при болезнях нервной регуляции не может дать полноценного результата. Его можно образно сравнить с постоянным ремонтом портящегося от дождя пола при сохранении дырки в крыше, через которую льется вода.

Более значительный лечебный эффект дает адекватное воздействие на страдающий орган, если оно усиливает механизмы его ауторегуляции и резистентности к патогенным влияниям со стороны гиперактивных центральных структур. Однако даже в этом случае положительный результат часто бывает кратковременным и нестойким. При новых патогенных воздействиях, нарушающих механизмы органной резистентности или усиливающих деятельность патологической системы, возникает срыв компенсаторных и контролирующих механизмов. Сохранение даже части патологической системы является эндогенным фактором риска ее восстановления, включая и «орган-мишень», и возникновения рецидива (см. раздел «Патологическая система»).

Для подавления и ликвидации патологической системы необходимо знать ее структурно-функциональную и нейрохимическую организацию. Весьма важным является ликвидация или по крайней мере подавление детерминанты патологической системы. Известны случаи, когда тяжелые приступы бронхиальной астмы, которая не поддавалась лечению, в том числе и гормональными препаратами, купировались при нормализации кровообращения в диэнцефальной области, с чем можно связать нормализацию активности соответствующих церебральных структур. Антиконвульсант финлепсин, подавляющий гиперактивность нейронов и генератор, в ряде случаев способствует купированию приступов бронхиальной астмы, аритмии сердца и других расстройств. Весьма важное значение имеет применение комплексной патогенетической терапии (КПТ), направленной одновременно на дестабилизацию, редукцию и ликвидацию патологической системы, на повышение резистентности и нормализацию функции «органа-мишени». В целом подходы к лечению этих болезней, обусловленных деятельностью патологической системы в ЦНС и в вегетативной нервной системе, определяются общими принципами подавления и ликвидации патологических систем.

Патология нервной регуляции, обусловленная синаптическими, рецепторными и другими периферическими механизмами, требует адекватной коррекции этих механизмов в соответствии с их природой. Вместе с тем и в этих случаях целесообразны контролирующие воздействия на центральные структуры аппарата нервной регуляции, которые во всех случаях в той или иной степени вовлекаются в патологический процесс.

42. НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ЛОКОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ

Профессор В. А. Войнов

42.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Формирование и регуляция двигательной активности человека обеспечиваются различными структурно-функциональными образованиями нервной системы на раз-

ных уровнях ее организации — коры большого мозга, подкорковых структур, мозжечка, ствола мозга, сегментарного аппарата спинного мозга.

Все движения принято условно подразделять на произвольные и непроизвольные (автоматизированные).

Регуляция сокращений поперечнополосатых мышц и произвольных движений осуществляется двигательным анализатором, расположенным преимущественно в лобной доле коры полушарий большого мозга, через двухнейронные пирамидные пути: корково-ядерный, связывающий центры с мотонейронами черепных нервов; корково-спинномозговые (передние неперекрещенные и боковые перекрещенные пирамидные пути), связывающие центры с мотонейронами спинного мозга.

Периферические мотонейроны расположены в передних рогах спинного мозга или в ядрах двигательных черепных нервов. Аксоны мотонейронов спинного мозга выходят из него в виде передних корешков и образуют периферические «двигательные» нервы, иннервирующие поперечнополосатые мышцы человека.

Регуляция сокращений скелетных мышц и непроизвольных автоматических движений осуществляется экстрапирамидной системой, состоящей из подкорковых ядер и стриопаллидарных проводящих путей. В контроле активности мотонейронов черепных нервов и спинного мозга наряду с указанными нервными структурами принимает участие мозжечок. Кроме того, мозжечковые полинейронные двигательные пути участвуют в инициации и «программировании» движений.

Встречающиеся в клинической практике локомоторные расстройства весьма многообразны. Они могут быть связаны с патологическими изменениями количества движений, их темпа, координации, но чаще всего — с ограничением объема движений, возникновением насильственных избыточных движений, ослаблением силы мышечных сокращений.

Принято выделять следующие виды двигательных расстройств: гипокинезии (от греч. hypokinesia: гипо + kinesia — движение), гиперкинезии и атаксии (от греч. ataxia — беспорядочность) — нарушения координации движений.

42.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

42.2.1. Гипокинезии

Гипокинезии — это тип двигательных расстройств, заключающихся в ограничении объема, количества и скорости произвольных движений.

К гипокинезиям относятся парезы (от греч. paresis — ослабление) и параличи (от греч. paralysis — расслаблять, полное отсутствие), возникающие в результате нарушения иннервации мышц. По происхождению выделяют органические и функциональные гипокинезии. Органические парезы и параличи возникают при поражении центрального или периферического двигательных нейронов, вызванном механической травмой, опухолевым процессом, нарушением кровообращения, воспалением, дегенеративными изменениями, интоксикацией, инфекцией. К функциональным гипокинезиям относят психогенные (например, при истерии) и рефлексогенные (например, при усилении тормозных нисходящих влияний на спинномозговые рефлексы) парезы и параличи.

По распространенности гипокинезий выделяют следующие формы расстройств: моноплегии (от греч. monos — один + греч. plége — удар, поражение) — паралич одной конечности, гемиплегии (от греч. hemi — половинный + plége) — паралич половины тела, диплегии (от греч. di — два, дважды + plége) — паралич двух конечностей (верхняя параплегия — паралич рук, нижняя параплегия — паралич ног), триплегии и тетраплегии — паралич соответственно трех или четырех конечностей.

По изменению тонуса пораженных мышц различают вялые, спастические и ригидные параличи. При вялом параличе мышечный тонус резко снижен или отсутствует (мышечная атония); при спастическом — развивается мышечная гипертония (мышечный тонус обычно повышен в какой-либо одной группе мышц конечностей). При ригидном (спастическом) типе паралича мышечный тонус носит своеобразный восковой, а не пружинистый характер, как при спастическом параличе. Тонус повышен во всех мышечных группах пораженной конечности — сгибателях и разгибателях.

По уровню нарушения контроля нервной системы за двигательной активностью мышц различают центральные, периферические и экстрапирамидные формы гипокинетических расстройств.

Центральный (пирамидный, спастический) паралич (или парез) развивается при поражении центрального мотонейрона — двигательного анализатора и нервных волокон пирамидного пути на всем его протяжении — от моторной зоны коры полушарий большого мозга до клеток передних рогов спинного мозга или ядер двигательных черепных нервов.

Признаками центрального паралича являются мышечная гипертония, гиперрефлексия, появление патологических рефлексов, клонусов и синкинезий. Эти проявления обусловлены повышением сегментарных рефлексов спинного мозга вследствие ослабления тормозного влияния на него коры большого мозга.

Мышечная гипертония у больных с центральным параличом обычно распределена неравномерно (например, в руке тонус повышается преимущественно в приводящих мышцах плеча, сгибателях предплечья, а в ноге — в разгибателях бедра и голени, приводящих мышцах бедра, сгибателях стопы), что со временем может приводить к контрактурам (от лат. contractum — стягивать), т.е. стойким ограничениям движений в суставе и необычным установкам конечностей.

Гиперрефлексия — повышение сегментарных сухожильных и периостальных рефлексов вследствие их растормаживания характеризуется увеличением амплитуды ответа и расширением зоны вызывания рефлекса.

Патологические сегментарные рефлексы, характерные для здоровых детей в раннем постнатальном периоде, возникают у взрослых при повреждении центрального двигательного аппарата (рефлексы Бабинского, Россолимо, Бехтерева и др.). Эти рефлексы в зависимости от формы ответа принято подразделять на разгибательные и сгибательные. Первые из них являются одним из наиболее ранних и постоянных проявлений поражения пирамидного пути. Клонус (от греч. klonos — беспорядочное движение) — крайняя степень повышения сухожильных рефлексов, характеризующаяся серией быстрых ритмичных сокращений мышц в ответ на непре-

рывное растяжение ее сухожилия. Различают клонус мышц надколенника, стопы, кисти, подбородка.

Синкинезии — непроизвольные содружественные движения, возникающие в парализованной конечности при осуществлении каких-либо произвольных движений другой конечности или иной части тела. Наряду с другими проявлениями центрального паралича наличие синкинезий позволяет диагностировать органические поражения нервной системы, оценивать динамику возникшего в ней патологического процесса — травмы, опухоли, нарушения мозгового кровообращения, воспаления и т.п.

Периферический (вялый, атрофический) паралич (или парез) возникает при поражении периферических мотонейронов (клеток передних рогов спинного мозга), двигательных черепных нейронов, а также передних корешков спинного мозга, их сплетений, отростков спинномозговых или черепных двигательных нейронов. Причинами его развития могут быть травматические повреждения, инфекционные, инфекционно-аллергические и дегенеративные процессы, некоторые интоксикации.

Признаками периферического паралича (или пареза) являются снижение мышечного тонуса, арефлексия, фибриллярные и фасцикулярные подергивания, нарушения электровозбудимости мышц, атрофия мышц. При этом параличе атоничные мышцы на ощупь дряблые, вялые; в парализованной конечности при обследовании отмечается избыточность пассивных движений.

Арефлексия характеризуется снижением или отсутствием сегментарных рефлексов — сухожильных, надкостничных, кожных и др. Мышечная атрофия формируется не только вследствие длительного бездействия мышц, но и в результате выпадения нервно-трофических влияний на них. В мышцах развивается дегенеративный процесс с замещением мышечных волокон жировой и соединительной тканью. Для периферического паралича характерны нарушения возбудимости пораженных мышц («реакция перерождения»), выражающиеся в извращении (по сравнению с нормой) интенсивности так называемых катодзамыкательного и анодзамыкательного сокращений мышцы при раздражении ее гальваническим или фарадическим током.

Экстрапирамидный паралич (или парез) возникает при поражении стриопаллидарной системы вследствие

нарушений корково-подкорково-стволовых межнейронных взаимодействий. Это паралич ригидного типа: мышечный тонус повышается по пластическому типу. Сопротивление мышц, определяемое при их исследовании, остается равномерно повышенным во всех фазах движения вследствие одновременного увеличения тонуса в сгибателях и разгибателях, пронаторах и супинаторах. Нередко наблюдается застывание туловища или конечности в приданном положении (каталепсия). В отличие от центрального паралича при экстрапирамидном параличе или парезе патологические рефлексы не возникают и не отмечается резкого повышения сегментарных рефлексов. Вместе с тем характерно появление постуральных (от лат. positura — положение) рефлексов. В норме эти рефлексы, обеспечивающие сохранение позы, отчетливо выражены лишь в первые месяцы жизни. С возрастом они подавляются деятельностью коры большого мозга, регулирующей произвольную позу. Возникновение этих рефлексов в условиях экстрапирамидного паралича или пареза обусловлено, очевидно, нарушением регуляции так называемых установочных реакций, обеспечивающих автоматическое возвращение конечности в исходную позу при ее изменениях.

42.2.2. Гиперкинезии

Гиперкинезии — это тип двигательных расстройств, характеризующийся избыточными непроизвольными движениями, возникает в основном при поражении головного мозга. В зависимости от уровня его нарушения различают гиперкинезы преимущественно коркового, подкоркового или стволового происхождения. Чаще всего причиной гиперкинезов является поражение экстрапирамидной системы, возникающее при воспалительных, сосудистых, опухолевых, травматических заболеваниях головного мозга, а также при наследственных формах патологии (хорея Гентингтона, эпилепсия, эссенциальный тремор и др.). Кроме того, гиперкинезы возникают при патологических процессах и заболеваниях, сопровождающихся развитием гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, алкалоза.

По распространенности различают локальные и генерализованные гиперкинезы. При локаль-

ных расстройствах отмечаются непроизвольные, насильственные сокращения отдельных мышц или даже мышечных волокон, а при генерализованных — в процесс сокращения вовлекаются большие группы мышц.

По характеру расстройств различают следующие формы гиперкинезов: судороги, хорея, атетоз, тремор, тик и др.

Судороги — это внезапно возникающие приступообразные непроизвольные сокращения мышц различной интенсивности, продолжительности и распространенности. Судороги бывают клоническими, тоническими и смешанными (клонико-тоническими и тонико-клоническими).

Клонические (от греч. clonus — беспорядочное движение) судороги представляют собой кратковременные сокращения отдельных групп мышц, быстро следующие друг за другом. Такие судороги чаще всего бывают при чрезмерном возбуждении коры большого мозга и поражении пирамидной системы.

Тонические судороги характеризуются длительными (до нескольких десятков секунд) мышечными сокращениями, в результате которых происходит «застывание» туловища или конечностей в различных вынужденных положениях. Такие судороги развиваются обычно при чрезмерном возбуждении подкорковых структур. К развитию тонических судорог могут приводить различные экзогенные интоксикации — алкогольная, окисью углерода, столбнячная.

Судороги смешанного типа с преобладанием в мышечных сокращениях тонического или клонического компонентов могут возникать при коматозных и шоковых состояниях (например, при диабетической, печеночной или уремической коме, ожоговом или анафилактическом шоке).

К гиперкинезам экстрапирамидного происхождения относятся хорея и атетоз. *Хорея* (от греч. chorea — пляска) характеризуется быстрыми, беспорядочными, неритмичными, нестереотипными насильственными сокращениями различных групп мышц. Этот вид расстройств может возникать при атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга, ревматическом энцефалите, черепно-мозговых травмах, патологической беременности, иметь наследственное происхождение (например, хорея Гентингтона).

Атетоз (от греч. athetos — неустойчивость) представляет собой гиперкинез, характеризующийся непроизвольными стереотипными ритмическими червеобразными вычурными движениями, чаще всего пальцев рук и, реже, стоп. Иногда это расстройство носит генерализованный характер. Атетоз может возникать при поражении стриарной системы (хвостатого ядра, скорлупы) в условиях развития энцефалитов, расстройств кровоснабжения головного мозга, черепно-мозговых травм, опухолях мозга.

К гиперкинетическим расстройствам относят также *тремор*. Этот гиперкинез дрожательного типа наблюдается преимущественно при поражении ствола мозга. Тремор очень часто является признаком органических поражений головного мозга — рассеянного склероза, гепато-церебральной дистрофии, энцефалитов, нарушений мозгового кровообращения, а также экзогенной интоксикации организма (хроническое отравление алкоголем, ртутью, морфином).

Двигательные расстройства в виде быстрых непроизвольных стереотипных сокращений мышцы или групп мышц, при которых возникают насильственные движения, нередко имитирующие произвольные движения (например, мигание, прищуривание глаз, жестикуляция и пр.), называются тиками. Такие гиперкинезы возникают преимущественно при поражении экстрапирамидной системы. Различают энцефалические, токсические, лекарственные (при употреблении различных психофармакологических средств), а также психогенные тики.

12.2.3. Нарушения координации движений

Локомоторные расстройства, характеризующиеся нарушением временно́й и пространственной координации движений (атаксии), возникают преимущественно при поражении пути проприоцептивной чувствительности (сенситивная атаксия) и мозжечка (мозжечковая атаксия).

Сенситивная атаксия возникает при недостаточности и/или отсутствии сигналов («обратной афферентации») от чувствительных нервных окончаний в мышцах и сухожилиях, т.е. о положении отдельных частей тела, степени сокращений мышц, скорости движений, сопротив-

лении этим движениям. При выраженной сенситивной атаксии затруднено выполнение даже самых простых бытовых действий, затрудняется ходьба — она становится беспорядочной и резко ухудшается при выключении зрительного контроля за передвижением. Сенситивная атаксия наблюдается при сухотке спинного мозга, полиневритах, сирингомиелии.

Мозжечковая атаксия развивается при поражении тканей мозжечка или его проводящих путей (как афферентных, так и эфферентных). Различают несколько форм мозжечковой атаксии: динамическую, характеризующуюся нарушением выполнения различных произвольных движений конечностями; статико-локомоторную с преимущественным расстройством стояния и ходьбы; лабиринтную — с нарушением равновесия тела.

43. НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Профессор В.А.Войнов

43.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Способность организма с помощью нервной системы воспринимать и обрабатывать информацию из окружающей и внутренней среды имеет большое значение в его приспособительной деятельности и сохранении гомеостатических параметров.

Восприятие различных раздражителей осуществляется экстерорецепторами (рецепторами кожи и слизистых оболочек, зрительные, слуховые, вкусовые, обонятельные рецепторы), проприорецепторами (рецепторы мышц, суставов и связок), интерорецепторами (рецепторы сосудов и внутренних органов).

Импульсы общей чувствительности (температурной, тактильной, болевой, давления и др.) проводятся чувствительными нервами, образованными периферическими отростками нейронов, расположенных в спинномозговых (межпозвоночных) ганглиях (1-й нейрон анализатора чувствительности). Центральные отростки этого нейрона в составе задних корешков вступают в спинной мозг, где пути различных видов чувствительности расходятся. Проводники поверхностной чувствительности

(температурная, болевая, частично тактильная), вступая в задний рог спинного мозга, достигают тела 2-го нейрона. Аксоны данного нейрона, пройдя переднюю белую спайку, поднимаются в составе бокового канатика и (образуя латеральный спиноталамический тракт) доходят до вентролатерального ядра зрительного бугра, где находится 3-й нейрон. Волокна последнего проходят через внутреннюю капсулу к задней центральной извилине и теменной доле, т.е. центральному отделу анализатора чувствительности.

Проводники глубокой или проприоцептивной чувствительности (мышечно-суставной, ощущение положения, вибрационной и частично тактильной), минуя серое вещество спинного мозга, входят в задний столб своей стороны и в составе пучков Голля и Бурдаха поднимаются до продолговатого мозга, заканчиваясь в нейронах ядер задних столбов. Волокна этих нейронов переходят на противоположную сторону на уровне олив (лемнисковый путь) и подходят к вентролатеральному ядру зрительного бугра. Далее отростки нейронов направляются к задней центральной извилине, а также верхней теменной доле, заканчиваясь на корковых клетках.

Общая чувствительность, кроме «простой» (экстероцептивной, проприоцептивной и интероцептивной), включает в себя сложную чувствительность. К ней относятся чувства локализации (определение места раздражения), дискриминации (способность раздельного восприятия двух одновременно нанесенных раздражений), двумерно-пространственная и кинетическая чувствительность, стереогноз (чувство восприятия предметов посредством ощупывания).

43.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ РАССТРОЙСТВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Нарушения чувствительности характеризуются как количественными, так и качественными ее изменениями.

Сенсорные расстройства количественного характера, т.е. связанные с изменениями степени восприятия, включают анестезию, гипестезию и гиперестезию.

43.2.1. Анестезии и гипестезии

Анестезия (от греч. an -отрицание, aisthesis — чувство, ощущение) — полная потеря, а **гипестезия** — сни-

жение поверхностной чувствительности в целом или отдельных ее видов. По характеру нарушений чувствительности различают анестезию тактильную, болевую — аналгезия (от греч. algesis — ощущение боли), чувства локализации раздражения (топанестезия), стереогноза (астереогнозия). Потеря всех видов чувствительности называется тотальной анестезией. Среди парциальных гипестезий различают гипалгезию (гипалгия) — снижение болевой чувствительности, термогипестезию, топогипестезию.

По происхождению выделяют искусственную анестезию, специально вызываемую с целью главным образом предупреждения нежелательных последствий хирургического вмешательства, и патологическую анестезию, возникающую при различных заболеваниях и синдромах поражения нервной системы.

Гипо- и анестезии нейрогенного происхождения чаще всего возникают при таких поражениях нервной системы, которые приводят к частичному или полному прерыванию проведения импульсов от рецепторов общей чувствительности к коре большого мозга. Причиной таких расстройств являются травматические повреждения различных отделов нервной системы, хронические заболевания дегенеративного характера (например, сирингомиелия), злокачественные опухоли головного и спинного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения.

Известна врожденная форма аналгии, обусловленная задержкой развития проводящих путей или центров болевой чувствительности.

43.2.2. Гиперестезии

Термин **гиперестезия** используется для обозначения повышенной чувствительности организма к различным видам раздражений. К истинным гиперестезиям принято относить расстройства, связанные с понижением порога возбудимости болевых, температурных и других рецепторов. Вместе с тем повышение возбудимости соматосенсорного анализатора на подкорковом и корковом уровнях его структурно-функциональной организации также способно обусловить состояние повышенной чувствительности. По аналогии с гипестезиями выделяют то-

тальные и парциальные формы гиперестезии. К последним относятся тактильная гиперестезия, гипералгезия, гипертерместезия.

Наиболее частыми причинами развития гиперестезий являются поражения кожи и слизистых оболочек (например, ожоги, опоясывающий герпес), сопровождающиеся повышением возбудимости рецепторов, а также нарушения на корковом уровне (например, некоторые формы неврозов, характеризующиеся повышенной раздражительностью).

43.2.3. Дизестезии

К расстройствам чувствительности «качественного» характера — **дизестезиям** — относят нарушения (извращения) восприятия внешних раздражителей. Например, холодовое или температурное раздражение может восприниматься как болевое (термалгия), возможно появление ощущения действия множества предметов вместо одного реально воздействующего (полиестезия), ощущение боли в другой области вместо действительного места воздействия (синалгия) и др. Особую форму качественного изменения чувствительности представляет гиперпатия — своеобразное болезненное неприятное восприятие различных резких раздражителей с потерей чувства точной локализации. Извращение чувствительности может выражаться в виде парестезий — разнообразных, часто необычных ощущений в виде онемения, ползания «мурашек», покалывания, извращения болевого и температурного восприятия. Возникновение парестезий не связано с каким-либо внешним воздействием. Чаще всего причиной их развития являются ишемия тканей, а также заболевания нервной системы, при которых поражаются задние корешки спинного мозга (например, спинная сухотка — поздняя форма нейросифилиса).

43.3. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Выделяют три основных механизма соматосенсорных расстройств по уровню организации анализатора чувствительности: рецепторный, проводниковый и центральный.

Рецепторный механизм связан с изменениями пороговых характеристик, количества и плотности распределения рецепторов.

Возбудимость рецепторов зависит от длительности действия соответствующего раздражителя, который определяет возможность развития их адаптации и, следовательно, снижения чувствительности. На пороговые характеристики рецепторов влияют активная реакция и ионный состав окружающей их среды.

Деятельность рецепторов находится под нейрогуморальным контролем. Различные гуморальные факторы способны изменять возбудимость рецепторов.

Нарушения чувствительности, обусловленные уменьшением количества и(или) чувствительности рецепторов (десенситизация) или их повышением (сенситизация) развиваются при изменениях интенсивности процессов синтеза или разрушения рецепторов.

Синтез рецепторов находится под нейротрофическим контролем. Эфферентные нервные влияния могут изменять пороги восприятия раздражителей не только регулируя синтез рецепторов, но и контролируя их «адресную» транспортировку к нервным окончаниям из мест синтеза.

Проводниковый механизм сенсорных нарушений связан с поражением проводящих путей чувствительности, включающих нервы, задние корешки, спинной мозг.

Тотальное поражение периферического нерва (воспаление, травма, демиелинизация, уменьшение кровоснабжения) вызывает нарушение всех видов чувствительности (например, полную ее потерю при экспериментальной и травматической перерезке нервного ствола) в области иннервации данного нерва.

При полиневрите конечностей, нередко возникающем при сахарном диабете, гиповитаминозах, интоксикациях (алкоголем, ртутью, мышьяком, свинцом), инфекционно-аллергических и аутоаллергических процессах, обычно отмечается дистальный тип расстройств чувствительности (в виде «перчаток» или «чулок»).

Нарушения чувствительности (чаще гипестезии) при этом, как правило, сочетаются с периферическим параличом или парезом и нервно-трофическими расстройствами.

Поражение задних корешков спинного мозга вызывает понижение или утрату всех видов чувствительности в зонах кожи соответствующих сегментов. При этом области нарушения чувствительности образуют характерные полосы: круговые на туловище и продольные — на конечностях. Раздражение корешков спинного мозга сопровождается болями, парестезиями. Если вместе с корешками в патологический процесс вовлекаются межпозвоночные узлы, расстройства чувствительности сопровождаются герпетическими высыпаниями в соответствующей области иннервации.

При локализации патологического процесса в задних рогах спинного мозга возникают расстройства чувствительности по сегментарному типу, как и при поражении задних корешков. Развивается температурная и болевая анестезия. Однако в отличие от поражения корешков глубокая чувствительность сохраняется, так как ее проводники прерываются не в сером веществе задних рогов, а выше — в продолговатом мозге. Такое расстройство чувствительности называется диссоциированным.

Диссоциированные расстройства чувствительности, например сохранение проприоцептивной при выпадении болевой и температурной чувствительности, развиваются при поражении передней белой спайки спинного мозга, на уровне которой перекрещиваются волокна спиноталамических путей.

Поражения задних стволов спинного мозга ведут к нарушению мышечного суставного чувства на стороне поражения по проводниковому типу, т.е. в дистальном направлении от уровня поражения. Вследствие нарушения проприоцептивной чувствительности возникает сенситивная атаксия.

Поражение бокового столба спинного мозга характеризуется нарушением болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне ниже места поражения. При поперечном поражении половины спинного мозга развивается синдром Броун-Секара: выпадение мышечно-суставной чувствительности на стороне поражения и исчезновение болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне.

Перекрестное выпадение чувствительности наблюдается также при одностороннем поражении проводников чувствительности выше их перекрестка, который для

поверхностной чувствительности располагается в спи
ном мозге, а для глубокой — в продолговатом мозге.

Ц е н т р а л ь н ы й механизм расстройств чувств
тельности обусловлен повреждением соответствующи
структур таламуса и коры большого мозга.

Поражение таламуса характеризуется перекрестны
снижением или выпадением всех видов чувствительно
ти (гемианестезия). Вследствие потери мышечно-суста
ной чувствительности развивается контралатеральна
сенситивная атаксия. Поражение зрительного бугра н
редко вызывает так называемые таламические боли
противоположной половине тела. Эти боли отличают
высокой интенсивностью, плохо локализуются больны
и резистентны к аналгезирующим средствам.

Поражение чувствительных областей коры большо
мозга (задней центральной извилины и теменной доли
вызывает перекрестное понижение или выпадение все
видов чувствительности на противоположной сторон
При поражении задней центральной извилины наруш
ется болевая, температурная и частично тактильная чу
ствительность на ограниченных участках (лицо, рука
т.п.). Поражение верхней теменной доли приводит пр
имущественно к нарушению более сложных видов чу
ствительности (чувство локализации органа, ощущени
рельефа предмета, мышечно-суставное чувство).

44. БОЛЬ

Академик Российской АМН Г.Н.Крыжановски

44.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Боль представляет собой неприятное ощущение, ре
лизующееся специальной системой болевой чувствител
ности и высшими отделами мозга, относящимися к пси
хоэмоциональной сфере. Она сигнализирует о воздейс
виях, вызывающих повреждение ткани или об уже су
ществующих повреждениях, возникших вследствие дей
ствия экзогенных факторов или развития патологиче
ких процессов. Систему восприятия и передачи болево
го сигнала называют также ноцицептивной системой

[1] От лат. nocere — повреждать + capere — воспринимать. Соотве
ствующая терминология введена Шеррингтоном.

Болевые сигналы вызывают адаптивный эффект — реакцию, направленную на устранение ноцицептивного воздействия либо самой боли, если она чрезмерна. Поэтому в нормальных условиях боль играет роль важнейшего физиологического защитного механизма. Люди, лишенные болевой чувствительности вследствие врожденной или приобретенной патологии нервной системы, не замечают повреждений, что может привести к тяжелым последствиям.

Помимо описанной выше физиологической боли, существует патологическая боль. Главным биологическим критерием, отличающим патологическую боль от физиологической, является ее дизадаптивное и патогенное значение для организма. Патологическая боль осуществляется измененной системой болевой чувствительности.

Патологическая боль обусловливает развитие структурно-функциональных изменений и повреждений в сердечно-сосудистой системе, во внутренних органах, в системе микроциркуляции, дистрофию тканей, нарушение вегетативных реакций, изменения деятельности нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

44.2. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ БОЛИ

Согласно *теории «воротного контроля»* Мелзака и Уолла, в системе афферентного входа в спинном мозге действует механизм контроля за прохождением ноцицептивной импульсации. Он осуществляется тормозными нейронами желатинозной субстанции и некоторыми другими вставочными нейронами, которые активируются импульсацией, поступающей с периферии по толстым волокнам, нисходящим влиянием со стороны супраспинальных отделов, в том числе и коры большого мозга, а также при чрезмерной ноцицептивной стимуляции. Этот контроль представляет собой, образно говоря, «ворота», которые регулируют активность Т-клеток и продуцируемый ими поток импульсации, восходящий по болевым трактам к высшим отделам системы болевой чувствительности. С позиций данной теории, патологическая боль возникает при недостаточности тормозных механизмов воротного контроля, когда расторможенные Т-клетки могут активироваться различными стимулами

с периферии и из других источников и посылать интенсивную импульсацию в вышележащие отделы ноцицептивной системы. Постоянное поступление раздражений из различных источников к Т-клеткам с нарушенным тормозным контролем является условием возникновения патологической боли. С позиций теории «воротного контроля» трудно объяснить болевые синдромы собственно центрального происхождения.

Согласно *теории генераторных и системных механизмов боли* [Крыжановский Г.Н., 1980], в возникновении патологической боли существенную роль играет образование генераторов патологически усиленного возбуждения в ноцицептивной системе. Генератор представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, который может развивать самоподдерживающуюся активность и без дополнительной стимуляции с периферии или из других источников. Генератор может возникать не только в системе афферентного входа в спинном мозге (в дорсальных рогах), но и в других отделах ноцицептивной системы, чем определяется происхождение болевого синдрома. Под влиянием первичного генератора, возникшего в каком-либо отделе ноцицептивной системы (например, в дорсальных рогах спинного мозга), в патологический процесс вовлекаются другие образования системы болевой чувствительности, которые в своей совокупности и во взаимодействии представляют собой новую патодинамическую организацию с ненормальным характером активности, обусловливающую патологическую боль. Такая патодинамическая организация представляет собой патологическую алгическую систему (ПАС), которая составляет патофизиологическую основу болевого синдрома. Содержание болевого синдрома определяется тем, какие образования системы болевой чувствительности входят в ПАС.

Характер деятельности генератора и ПАС позволяет понять многие особенности патологической боли, в частности протекание ее приступов, их характер, длительное сохранение и даже нарастание интенсивности боли после провокации одиночным раздражением, спонтанное возникновение приступа боли без афферентной стимуляции, природу деафферентационного, фантомного болевого синдрома и пр. С позиции теории генераторных и системных механизмов патологической боли получают удовле-

творительное объяснение явления гипералгезии (интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении), гиперпатии (сохранение чувства интенсивной боли после прекращения провоцирующего раздражения), аллодинии (провокация приступа боли при действии на проекционные зоны неноцицептивными, тактильными и другими раздражителями), провокация приступов боли так называемыми дистантными раздражениями (например, сильный внезапный звук и пр.) и другие особенности патологической боли как системного патологического процесса.

44.3. ИСТОЧНИКИ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ

44.3.1. Периферические источники патологической боли

Периферическими источниками патологической боли могут быть тканевые рецепторы (ноцицепторы) при их усиленном постоянном раздражении (например, при хронических воспалительных процессах, артритах), при действии продуктов распада тканей (например, при опухолях), хронически повреждаемые (например, при сдавливании рубцом, разросшейся костной тканью и пр.) и регенерирующие чувствительные нервы, демиелинизированные волокна и др. Поврежденные нервы весьма чувствительны к различным гуморальным воздействиям, даже к тем, на которые они не реагируют в нормальных условиях (например, к действию адреналина, K^+ и др.), и поэтому становятся эктопическим очагом ноцицептивной стимуляции. Особенно значительную роль подобного источника играет неврома — образование из хаотически разросшихся, переплетенных чувствительных нервных волокон, которое возникает при их неупорядоченной регенерации. Неврома весьма чувствительна к различным механическим, температурным, химическим и эндогенным воздействиям (например, к тем же катехоламинам). Поэтому приступы боли (каузалгии) при невромах, а также при повреждениях нервов могут быть спровоцированы разными факторами и изменением состояния организма (например, эмоциональным стрессом). Боли, связанные с повреждениями нервов, обозначают как нейропатические.

Длительная и достаточно интенсивная ноцицептивная стимуляция может стать причиной патологической боли, если она преодолевает «воротный контроль». Наряду с этим она может вызвать образование генератора в дорсальных рогах и в других отделах ноцицептивной системы.

44.3.2. Центральные механизмы патологической боли

Центральными патофизиологическими механизмами патологической боли являются образование и деятельность генератора патологически усиленного возбуждения в каком-либо отделе ноцицептивной системы и патологической алгической системы (ПАС), охватывающей разные отделы системы болевой чувствительности.

Условия и механизмы образования генератора в ноцицептивной системе принципиально те же, что и образование генератора в других отделах ЦНС.

Причиной возникновения генератора в дорсальных рогах спинного мозга и в ядрах тройничного нерва может быть усиленная, длительная стимуляция с периферии (например, с поврежденных нервов). В этих условиях боль первоначально периферического происхождения приобретает центральный компонент и может иметь характер центрального болевого синдрома. Экспериментально показано, что при хроническом пережатии инфраорбитальной ветви тройничного нерва в его каудальном ядре появляется патологически усиленная электрическая активность, свидетельствующая об образовании генератора. Генератор может возникать при значительной и устойчивой деполяризации ноцицептивных нейронов, вызываемой разными факторами. В эксперименте она воспроизводится воздействием на дорсальную поверхность спинного мозга K^+ (аппликация KCl), НМДА, глутамата и др.

Обязательным условием возникновения и деятельности генератора в любом отделе системы болевой чувствительности является недостаточность торможения нейронов. Генератор, обусловленный первичным нарушением торможения, воспроизводится воздействием на нейроны дорсального рога веществ, нарушающих торможение, — пенициллина, столбнячного токсина, стрихнина и др.

Причиной возникновения генератора может быть частичная деафферентация нейронов, например после перерезки седалищного нерва или дорсальных корешков. В этих условиях регистрируется эпилептиформная активность вначале в деафферентированных дорсальных рогах, а затем в ядрах таламуса и соматосенсорной зоне коры. Механизм образования генератора при деафферентации сложный: в него входят повышение возбудимости, нарушение торможения и растормаживание деафферентных нейронов, изменения их трофики в связи с перерывом трофических связей и др. Возникающий в этих условиях деафферентационный болевой синдром имеет характер фантомного болевого синдрома. У животных (крыс) он проявляется в виде отгрызания пальцев и тканей в зоне проекции боли (аутотомия), у больных, страдающих фантомным болевым синдромом после ампутации конечностей или перерыва нервных проводников, боль проецируется на определенные зоны несуществующей или лишенной чувствительности конечности. В эксперименте показано, что зоны проекции боли при деафферентационном болевом синдроме соответствуют локализации генератора в спинном мозге.

Генератор может возникать в дорсальных рогах спинного мозга при локальном действии на них различных конвульсантов, причем природа конвульсанта не имеет значения: во всех случаях возникает болевой синдром с характерными признаками. Те же конвульсанты вызывают образование генератора в каудальном ядре тройничного нерва, что обусловливает тригеминальную невралгию и в таламических ядрах (интраламинарный комплекс), что сопровождается развитием таламического болевого синдрома.

Подавление генератора в дорсальных рогах или в каудальном ядре тройничного нерва тормозными медиаторами (глицином, ГАМК) при их микроинъекции в область генератора ведет к исчезновению соответствующего болевого синдрома на время действия медиаторов. Такой же эффект — подавление генератора и исчезновение болевого синдрома — достигается действием на область генератора антагонистов кальция — верапамила и Mg^{2+}, подавляющих эпилептическую активность нейронов и деятельность генератора. Антиконвульсанты (дифенингидантоин, карбамазепин и др.), подавляющие ге-

нератор и индуцированную им гиперактивную патологическую алгическую систему, вызывают ослабление или исчезновение болевых синдромов.

Патологическая алгическая система (ПАС) формируется из первично и вторично измененных образований системы болевой чувствительности. Ее первичной детерминантой является то гиперактивное образование системы болевой чувствительности, в котором возник первичный генератор, например структуры дорсального рога и др.

Под влиянием первичного генератора изменяется функциональное состояние других отделов системы болевой чувствительности, повышается возбудимость их нейронов и появляется тенденция к возникновению популяций нейронов с длительной патологической активностью. С течением времени могут формироваться вторичные генераторы в разных отделах системы болевой чувствительности. Существенным является вовлечение в патологический процесс высших отделов этой системы — таламуса, соматосенсорной и орбитофронтальной зон коры, осуществляющих перцепцию боли и определяющих ее характер. В ПАС включаются также структуры эмоциональной сферы и вегетативной нервной системы. Устойчивая, разветвленная, интенсивно действующая ПАС является патофизиологическим механизмом тяжелых полиморфных болевых синдромов, приобретающих характер болезни.

44.4. АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Ноцицептивная система имеет свой физиологический, функциональный антипод — антиноцицептивную систему, которая контролирует деятельность структур ноцицептивной системы.

Антиноцицептивная система состоит из разнообразных нервных образований, относящихся к разным отделам и уровням организации ЦНС, начиная с афферентного входа в спинном мозге и кончая корой большого мозга. Регулирующая деятельность антиноцицептивной системы осуществляется различными специализированными нейрофизиологическими и нейрохимическими механизмами.

Антиноцицептивная система играет существенную роль в механизмах предупреждения и ликвидации пато-

логической боли. Включаясь в реакцию при чрезмерных ноцицептивных раздражениях, она ослабляет поток ноцицептивной стимуляции и интенсивность болевого ощущения, благодаря чему боль остается под контролем и не приобретает патологического значения. При нарушении же деятельности антиноцицептивной системы ноцицептивные раздражения даже небольшой интенсивности вызывают чрезмерную боль. При выпадении локализованной эпикритической болевой чувствительности может чрезвычайно усилиться диффузная протопатическая боль.

При недостаточности антиноцицептивной системы необходима ее дополнительная и специальная активация. Эффективна прямая электростимуляция антиноцицептивных структур мозга, которая может вызвать подавление даже тяжелой патологической боли. Так, электростимуляция ядер шва с помощью хронически вживленных электродов нередко является единственным способом подавления болевых приступов. Многие, в том числе опиоидные, аналгетики оказывают свой эффект не только путем прямого подавляющего воздействия на ноцицептивные нейроны и блокады синаптической передачи возбуждения, но и через активацию структур антиноцицептивной системы. Через активацию антиноцицептивной системы действуют и немедикаментозные средства подавления боли (например, акупунктура). Электростимуляция толстых волокон, активирующая «воротный контроль» и другие механизмы антиноцицептивной системы, используется для подавления многих видов болей, особенно периферического происхождения.

44.5. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ

Функциональные нейрофизиологические механизмы деятельности системы болевой чувствительности реализуются нейрохимическими процессами на различных уровнях ноцицептивной и антиноцицептивной системы.

Периферические ноцицепторы активируются под влиянием многих эндогенных биологически активных веществ — гистамина, субстанции Р, кининов, простагландинов и др. Важную роль в проведении возбуждения в первичных ноцицептивных нейронах играет субстанция Р. Ее рассматривают как медиатор боли. При

усиленной ноцицептивной стимуляции и при стимуляции из эктопических очагов на периферии в дорсальном роге появляется значительное количество возбуждающих веществ, в частности, которые обусловливают устойчивую деполяризацию нейронов, являющуюся одним из механизмов образования генератора. Прямое воздействие на дорсальный рог возбуждающих аминокислот и веществ, вызывающих деполяризацию либо нарушение торможения (растормаживание) нейронов, обусловливает образование генератора и возникновение болевого синдрома. В условиях деафферентации происходит существенная перестройка нейрохимической организации деафферентированных ноцицептивных образований. Например, после перерезки седалищного нерва в дорсальных корешках резко уменьшается содержание субстанции Р и возрастает содержание другого пептида — вазоинтестинального пептида (ВИП), который замещает эффекты субстанции Р в дорсальных рогах.

Нейрохимические механизмы деятельности антиноцицептивной системы реализуются эндогенными нейропептидами и классическими нейромедиаторами. Аналгезия вызывается, как правило, сочетанным или последовательным действием нескольких передатчиков.

Весьма эффективными эндогенными аналгетиками являются опиоидные нейропептиды (энкефалины, β-эндорфин, динорфин). Они действуют угнетающе на передаточные ноцицептивные нейроны и активирующе на нейроны антиноцицептивной системы, изменяют активность нейронов высших отделов мозга, воспринимающих ноцицептивную стимуляцию и участвующих в формировании болевого ощущения; их эффекты реализуются также через действие серотонина, норадреналина и других нейромедиаторов. В механизмах аналгезии участвуют также и другие нейропептиды (нейротензин, холецистокинин, бомбезин, ангиотензин, вазопрессин и др.). Субстанция Р также может вызвать аналгезию и подавление даже патологической боли, активируя антиноцицептивные структуры, например дорсальное ядро шва.

Из классических нейромедиаторов важную роль в осуществлении аналгетических эффектов играют серотонин, норадреналин, допамин, ГАМК. Серотонин является медиатором антиноцицептивной системы на спиналь-

ном уровне. Вместе с тем одна из частей серотонинергической системы принимает участие в деятельности ноцицептивной системы, расширяя поля ноцицептивной чувствительности. Норадреналин (НА) также является медиатором нисходящей антиноцицептивной системы, он подавляет активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга и ядер тройничного нерва. Кроме того, НА подавляет болевые механизмы и на супраспинальном уровне. Его аналгезирующее действие связано с активацией α-адренорецепторов, а также с вовлечением серотонинергической системы. Поэтому активатор центральных α-адренорецепторов клофелин вызывает аналгетический эффект. ГАМК принимает участие в подавлении активности ноцицептивных нейронов к боли на спинальном уровне. Нарушение ГАМКергических тормозных процессов (например, путем воздействия на задние рога столбнячного токсина, пенициллина и др.) вызывает образование в них генератора и тяжелый болевой синдром спинального происхождения. Вместе с тем ГАМК может тормозить нейроны антиноцицептивных структур среднего и продолговатого мозга и таким образом ослаблять механизмы обезболивания, связанные с этим уровнем. Эндогенные энкефалины способны ослабить ГАМКергическое торможение указанных нейронов и тем самым усилить нисходящие антиноцицептивные влияния, с чем связан один из механизмов аналгезии эндогенных опиоидов.

44.6. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ

Основной принцип лечения при патологической боли состоит в подавлении гиперактивности ноцицептивных нейронов и образуемых ими генераторов и в ликвидации патологической, алгической системы, лежащей в основе соответствующего болевого синдрома.

Коррекция базисных процессов гиперактивации нейронов и образования генераторов может быть осуществлена с помощью антиконвульсантов (антиэпилептических средств). Так, высокий лечебный эффект дает использование антиэпилептического препарата карбамазепина (тегретол, финлепсин) для лечения тригеминальной невралгии и других болевых синдромов, особенно острого пароксизмального характера. Первостепенное

значение для подавления гиперактивности ноцицептивных нейронов имеет блокада входа в них Ca^{2+}, которая осуществляется с помощью Са-антагонистов. Существенную роль в восстановлении контроля и подавлении гиперактивных ноцицептивных нейронов и генераторов играет активация антиноцицептивной системы.

Поскольку ноцицептивные и антиноцицептивные эффекты реализуются на разных уровнях и притом не одним, а несколькими механизмами, целесообразно применение комплексной патогенетической терапии в виде сочетанного влияния на разные звенья патологической алгической системы с целью ее подавления и антиноцицептивной системы с целью ее активации. Кроме того, важно также воздействовать на психоэмоциональные, сосудистые и другие вегетативные и тканевые компоненты патологической боли. Необходимо ликвидировать действие этиологического фактора, поддерживающего патологические изменения в ноцицептивной системе.

45. НЕВРОЗЫ

Профессор В.А. Войнов

Среди различных нервных расстройств неврозы по своей распространенности занимают одно из первых мест. Показатели заболеваемости неврозами имеют отчетливую тенденцию к увеличению во многих, особенно развитых, странах. Неврозы относят к так называемым «болезням цивилизации» и связывают с воздействием на организм человека неблагоприятных социально-бытовых факторов, урбанизацией населения, уменьшением доли физического труда в производственной и бытовой деятельности, информационными перегрузками, психотравмирующими ситуациями.

В клиническом аспекте невроз выступает или как самостоятельная нозологическая форма или как предболезненное состояние (син.: предболезнь, «пограничное состояние»), предшествующее самым различным соматическим заболеваниям.

Развитие учения о неврозах исторически характеризуется двумя тенденциями.

Одни исследователи исходят из чисто биологической природы невроза, игнорируя роль личностно-психологи-

ческого фактора в его развитии. Поэтому прогресс в изучении неврозов видят в дальнейшем совершенствовании техники биологического исследования жизнедеятельности человека. С этим направлением связан принцип так называемой негативной диагностики неврозов, т.е. отнесения к неврозам только тех форм патологии нервной системы, при которых отсутствуют органические изменения в головном мозге.

Вторая тенденция исходит из предположения, что невроз связан с личностно-психологическим фактором, т.е. делается акцент на психологическую сторону проблемы.

В современных представлениях о неврозах эти две тенденции смыкаются. При этом считается, что причиной невроза человека является психоэмоциональный стресс, который приводит не только к функциональным нарушениям ЦНС, но и к определенным микроструктурным изменениям в веществе головного мозга — деструкции мембран шипикового аппарата, уменьшению количества рибосом в нейронах коры, дегенерации отдельных клеток гиппокампа, локальным нарушениям микроциркуляции и т.д.

Фундаментальный вклад в изучение проблемы неврозов внесли И.П.Павлов и его ученики. Разработанные ими положения о причинах возникновения и механизмах развития неврозов на основе экспериментальных исследований не утратили своего научного значения до настоящего времени.

45.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ НЕВРОЗЫ

Невроз — типовая форма расстройств функции нервной системы, возникающая в результате перенапряжения и срыва высшей нервной деятельности (ВНД). Патогенетическую основу неврозов составляет нарушение основных нервных процессов: возбуждения и торможения, а именно — их силы, подвижности и уравновешенности. Неврозы характеризуются расстройствами ВНД, вегетативной регуляции, движений, чувствительности, нервной трофики, а также снижением общей резистентности организма.

Таким образом, в основе возникновения неврозов лежат нарушения силы, подвижности и уравновешенности процессов возбуждения и торможения.

45.1.1. Характеристика корковых нервных процессов

Сила нервных процессов. Понятие силы вытекает из представлений о работоспособности корковых нейронов и ее пределе. Сила определяется быстротой истощения процесса возбуждения или торможения при воздействии соответственно сильного положительного или сильного тормозного раздражителя. Известно, что сильный раздражитель вызывает сильный ответ лишь в том случае, если интенсивность раздражителя не переходит за определенный предел. Когда этот предел превышен, процесс возбуждения сменяется тормозным процессом. В результате этого величина ответа на такой сверхсильный раздражитель падает. Развивается запредельное торможение. Таким образом, имеется возможность измерить предел работоспособности корковых нейронов в отношении их способности развивать процесс возбуждения или торможения.

Перенапряжение процесса возбуждения приводит к уменьшению или выпадению условных положительных рефлексов и развитию запредельного охранительного торможения. Это чаще всего проявляется в виде фазовых состояний. Перенапряжение тормозного процесса обусловливает ослабление процесса внутреннего коркового торможения и в одних случаях ведет к растормаживанию дифференцировок, а в других — к широкой иррадиации тормозного процесса.

Уравновешенность нервных процессов. Этим термином обозначают соотношение, баланс между силой возбудительного и силой тормозного процессов. При одинаковой их развитости говорят об уравновешенности нервной системы. Если один из процессов выражен больше, чем другой, то это свидетельствует об их неуравновешенности.

Подвижность нервных процессов. Это свойство определяется скоростью иррадиации и концентрации возбуждения и торможения. Быстрая смена одного процесса другим при необходимости, диктуемой экспериментальными условиями или жизненными обстоятельствами, свидетельствует о подвижном (лабильном) типе нервной системы. Если такая смена протекает медленно и с трудом, то это характеризует «малоподвижный» (инертный, застойный) тип ЦНС.

Перенапряжение подвижности нервных процессов вызывает развитие состояний, характеризующихся «патологической лабильностью» или «патологической инертностью» как процесса возбуждения, так и процесса торможения.

Разумеется, в известной мере рассмотренные понятия являются описательными, но они объединяют определенные нарушения ВНД и поэтому широко используются не только в научных исследованиях, но и в клинической практике. Применение этих понятий тем более оправдано, что с их помощью можно оценивать эффективность тех или иных методов лечения функциональных расстройств ЦНС.

45.1.2. Принципы и методы воспроизведения неврозов

Перенапряжение возбудительного процесса. Этот принцип может быть реализован путем применения сверхсильного безусловного раздражителя (например, интенсивного болевого воздействия, сильного звука), продолжительного или повторяющегося воздействия одного и того же сильного раздражителя, одновременного воздействия нескольких различных сильных раздражителей (как условных, так и безусловных), сложных положительных условных или необычных раздражителей.

Перенапряжение тормозного процесса. Достигается путем резкого увеличения времени «отставления подкрепления» в «запаздывательном» рефлексе, выработки тонких и сложных дифференцировок, применения большого количества дифференцировок в одном динамическом стереотипе.

Перенапряжение подвижности нервных процессов. В эксперименте это достигается путем переделки сигнального значения условных раздражителей; нарушения динамического стереотипа; «сшибки» рефлексов, например неожиданной подачи электрического тока в кормушку в момент пищевого подкрепления.

Современные тенденции разработки методов экспериментального воспроизведения неврозов направлены на максимальное приближение модели к неврозам человека. К таким методам относятся: ограничение «рефлекса

свободы» (насильственная фиксация животного в станке), нарушения суточного режима питания или светоритма,обусловленных сменой дня и ночи, нарушения привычных стадно-иерархических или стадно-половых отношений у обезьян, предварительная астенизация нервной системы под влиянием «хронического» шума, ионизирующей радиации и т.п.

45.1.3. Виды экспериментальных неврозов

Невроз с преобладанием процесса возбуждения (при ослабленном процессе торможения). Этот невроз возбудительного типа. Характеризуется непрерывным, неадекватным волнением, агрессивностью, злобностью животного. Он часто переходит в невроз тормозного типа из-за развития запредельного торможения.

Невроз с преобладанием процесса торможения (при ослабленном процессе возбуждения) характеризуется развитием пассивно-оборонительных реакций, депрессией, сонливостью животного.

Невроз с патологической подвижностью нервных процессов может проявляться в виде: а) невроза с патологической инертностью, характеризующегося развитием фобий (от греч. phobos — страх), или б) невроза с патологической лабильностью, при котором у животного отмечается «суетливость», незавершенность действий, повышенная двигательная активность.

Циркулярный (циклический) невроз характеризуется чередованием различных перечисленных выше типов невроза.

Неврозы легче и чаще возникают у животных со слабым и сильным неуравновешенным типом ВНД. При этом у «слабого типа» обычно происходит срыв в сторону охранительного торможения с развитием пассивно-оборонительных реакций, а у сильного неуравновешенного типа — в сторону возбуждения с формированием активнопоисковых реакций.

45.1.4. Проявления экспериментальных неврозов

Проявления экспериментальных неврозов обусловлены прежде всего расстройствами ВНД, которые выражаются в выпадении условных рефлексов, трудности

или невозможности выработки новых условных рефлексов. Это ведет к «обеднению» ВНД, снижению ее адаптационных возможностей, сглаживанию индивидуального реагирования. Характерным признаком нарушений ВНД при неврозах является развитие так называемых фазовых состояний, отражающих неадекватность реагирования нервной системы на раздражители.

Расстройства вегетативных функций являются постоянными, наиболее ранними и устойчивыми признаками неврозов. При этом изменения вегетативных функций утрачивают свое адаптивное значение, становятся не адекватными раздражителю, не соответствующими сопутствующим им локомоторным реакциям.

Локомоторные расстройства при неврозах отличаются многообразием и могут быть выражены в форме различных гипер- и гипокинезов. При неврозах также нарушается чувствительность, могут возникать различные трофические расстройства вплоть до развития опухолей, изменяется иммуногенная и неспецифическая реактивность организма.

45.2. НЕВРОЗЫ У ЧЕЛОВЕКА

45.2.1. Этиология неврозов

Выделяют три группы этиологических факторов неврозов у людей:

Биологические факторы: наследственная предрасположенность, пол (невроз чаще возникает у женщин), возраст (невроз чаще развивается в пубертатном и климактерическом периодах), конституциональные особенности человека (к неврозам более склонны астеники), беременность, перенесенные и текущие заболевания, снижающие резистентность организма.

Социальные факторы: профессиональная деятельность (информационные перегрузки, однообразность трудовых операций), неблагополучное семейное положение, неудовлетворительные бытовые условия, особенности сексуального воспитания и т.д.

Психогенные факторы: личностные особенности, психические травмы в детстве, психотравмирующие ситуации (тяжелая болезнь или утрата близких, служебные или «академические» трудности) и т.д.

Многие специалисты считают, что ведущим этиологическим фактором неврозов является психическая травматизация, а остальные факторы лишь предрасполагают к их развитию. Психотравмирующая ситуация оказывает патогенное воздействие при наличии определенных особенностей личности, гиперактуализирующей возникшее неблагоприятное воздействие и придающей ей чрезмерную значимость. Таким образом, в основе неврозов человека лежит невротический конфликт, т.е. такое отношение личности к сложной психотравмирующей ситуации, которое препятствует ее рациональному разрешению.

45.2.2. Основные формы неврозов у человека

Общепринятой классификации неврозов у человека в настоящее время не существует. Чаще всего выделяют три наиболее распространенные формы неврозов — неврастению, истерию и невроз навязчивых состояний.

Неврастения (от греч. nevrasthenia — нервное истощение) — наиболее частая форма неврозов, возникающая вследствие длительного конфликта (противоречия) между реальными возможностями личности и ее желаниями, завышенными требованиями к себе. Невроз развивается при переутомлении из-за хронического воздействия психотравмирующего фактора и характеризуется повышенной возбудимостью, а также быстрой истощаемостью нервной системы. У больных отмечается чрезмерная раздражительность, несдержанность, нетерпеливость, нарушение внимания и т.д. Кроме повышенной возбудимости, типичными являются общая слабость, снижение работоспособности, чувство вялости, иногда сонливость в дневное время, расстройства сна, вегетативные и сексуальные нарушения.

Истерия (от греч. hystera — матка. Древнегреческие врачи частое возникновение истерии у женщин связывали с нарушением функций матки). Это вторая по частоте возникновения форма неврозов. Ею чаще всего страдают женщины. Считается, что истерия развивается при невротическом конфликте, характеризующемся чрезмерно завышенными претензиями личности, сочетающимися с недооценкой или полным игнорированием объективных реальных условий и требований окружающих. Для истерии

типична очень пестрая, полиморфная и изменчивая симптоматика, которая схематически может быть сведена к нескольким группам болезненных проявлений:

а) неадекватное поведение. Больные отличаются повышенной чувствительностью и впечатлительностью, внушаемостью и самовнушаемостью, неустойчивостью настроения. Истерические эмоционально аффективные (от лат. affectus — состояние переживания) расстройства отличаются «демонстративностью», наигранностью переживаний и «приуроченностью» к совершенно определенным ситуациям;

б) двигательные нарушения. При истерии могут развиваться судорожные припадки (без потери сознания и ушибов!), парезы и параличи; возможно возникновение афонии (ослабление голоса) из-за паралича голосовых связок и даже мутизма (полной немоты), который, однако, не огорчает больных;

в) сенсорные нарушения (истерическая слепота, глухота, потеря обоняния, вкуса и т.п.);

г) вегетативные и сексуальные расстройства (импотенция, снижение либидо и др.).

Невроз навязчивых состояний. Считается, что этот тип невроза у человека возникает чаще при конфликтах между желаниями, собственными потребностями и чувством долга, моральными принципами. Невроз, как правило, характеризуется ярко выраженными фобиями. Чаще это нозофобии — кардиофобия (навязчивый страх за состояние своего сердца), канцерофобия (навязчивый страх заболеть раком), сифилофобия (навязчивая боязнь заболеть сифилисом) и т.д. Более редкими, но весьма типичными клиническими проявлениями являются навязчивые мысли, воспоминания, сомнения, движения и действия. Содержанием фобии может быть любое явление обыденной жизни.

У больных неврозами возникают вегетативные расстройства, носящие перманентный или пароксизмальный характер, разнообразные расстройства чувствительности и движений, возможны нервно-трофические нарушения органов и тканей.

В качестве предболезни невроз часто предшествует ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, различным эндокринопатиям.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 5

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

1. Предмет, методы и структура патофизиологии. — *Проф. Н.И.Лосев* 7
1 1. Предмет и методы патофизиологии 7
1.1.1. Предмет патофизиологии 7
1.1.2. Методы патофизиологии 9
1.2. Структура науки и учебной дисциплины патофизиологии. Некоторые вопросы терминологии . 10

2. Общая нозология. — *Проф. Н.И.Лосев* 12
2.1. Общее учение о болезни 12
2.1.1. Основные понятия и категории 12
2.1.2. Некоторые другие понятия нозологии 16
2.1.3. Классификация и номенклатура болезней. Некоторые социальные аспекты нозологии 23
2.2. Общая этиология 24
2.2.1. Общая характеристика болезнетворных факторов 25
2.3. Общий патогенез 28

3. Наследственные формы патологии. — *Акад. Российской АЕН А.Х.Коган, доц. А.С.Сизых* 31
3.1. Основные понятия 31
3.2. Наследственные и врожденные болезни. Фенокопии 33
3.3. Методы определения наследственной природы болезней 34
3.4. Причины наследственных болезней 35
3.5. Патогенез наследственных болезней 36
3.6. Классификация наследственных форм патологии 42

4. Повреждение клетки. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 43
4.1. Причины повреждения клетки 44
4.1.1. Виды причин повреждения клетки по их природе 44
4.1.2. Виды причин повреждения клетки по их происхождению 47
4.2. Общие механизмы повреждения клетки 48
4.3. Характеристика типовых форм повреждения клеток 64
4.3.1. Дистрофии 65
4.3.2. Дисплазии 72
4.3.3. Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов 73
4.3.4. Некроз и аутолиз 78
4.4. Проявления повреждения клеток 79
4.5. Адаптация клеток при их повреждении 81
4.6. Принципы и методы повышения устойчивости интактных клеток к действию патогенных факторов и стимуляции адаптивных механизмов в них при повреждении . . . 88
4.7. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов при повреждении клетки 95

5. Нарушения регионарного кровообращения: артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия, стаз. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* . . . 97
5.1. Артериальная гиперемия 97
5.1.1. Причины артериальной гиперемии 98
5.1.2. Механизмы развития артериальной гиперемии 98
5.1.3. Виды артериальной гиперемии 99
5.1.4. Проявления артериальной гиперемии 100
5.1.5. Последствия и значение артериальной гиперемии 101

5.2. Венозная гиперемия 102
5.2.1. Причины венозной гиперемии 102
5.2.2. Механизмы развития венозной гиперемии 102
5.2.3. Проявления венозной гиперемии 103
5.2.4. Последствия и значение венозной гиперемии 104
5.3. Ишемия 104
5.3.1. Причины ишемии 104
5.3.2. Механизмы развития ишемии 105
5.3.3. Проявления ишемии 107
5.3.4. Последствия и значение ишемии 108
5.4. Стаз 109
5.4.1. Причины стаза 109
5.4.2. Механизмы стаза 109
5.4.3. Виды стаза 110
5.4.4. Проявления стаза 111
5.4.5. Последствия стаза 111

6. Нарушения регионарного кровообращения: расстройства микроциркуляции. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 111
6.1. Общие причины расстройств микроциркуляции 113
6.2. Типовые формы нарушений микроциркуляции 113
6.2.1. Интраваскулярные (внутрисосудистые) расстройства 114
6.2.2. Трансмуральные («чресстеночные») расстройства 116
6.2.3. Экстраваскулярные (внесосудистые) расстройства 118

7. Воспаление. — *Проф. В.А.Войнов* 121
7.1. Этиология воспаления 123
7.2. Местные признаки воспаления 123
7.3. Общие признаки воспаления 124
7.4. Механизмы развития воспаления 125
7.4.1. Медиаторы воспаления 125
7.4.2. Компоненты воспаления 131
7.5. Виды воспаления 134

8. Лихорадка. — *Проф. Н.И.Лосев, проф. В.А.Войнов* 135
8.1. Общая характеристика, определение понятия 135
8.2. Этиология лихорадки 136
8.3. Механизмы развития лихорадки 138
8.3.1. Теплорегуляция и теплообмен при лихорадке 138
8.3.2. Механизмы действия пирогенов 140
8.4. Разновидности лихорадки. Температурные кривые. Типы лихорадочных реакций 142
8.5. Изменения обмена веществ и физиологических функций при лихорадке 143
8.6. Биологическое значение лихорадки 145
8.7. Коррекция лихорадки 146
8.7.1. Принципы жаропонижающей терапии 146
8.7.2. Понятие о пиротерапии 147

9. Инфекционный процесс. — *Чл.-корр. Российской АЕН С.В.Грачев, доц. Т.Г.Синельникова* 148
9.1. Общая характеристика и определение понятия 148
9.2. Этиология инфекционного процесса 149
9.3. Патогенез инфекционного процесса 151
9.4. Стадии инфекционного процесса 155
9.5. Механизмы защиты организма от инфекций 157
9.6. Предрасполагающие факторы 161
9.7. Принципы фармакотерапии при инфекционных болезнях 162

10. Нарушения кислотно-основного состояния. — *Проф. В.А.Войнов* 165
10.1. Механизмы регуляции КОС 166
10.1.1. Действие буферных систем 166

10.1.2. Физиологические механизмы регуляции КОС 169
10.2. Типовые нарушения КОС 171
10.3. Проявления нарушений КОС 174

11. Нарушения электролитного обмена.— *Проф. В.А.Войнов* 177
11.1. Типовые формы расстройств электролитного обмена 177
11.1.1. Нарушения обмена натрия 177
11.1.2. Нарушения обмена калия 179
11.1.3. Нарушения обмена кальция 182
11.1.4. Нарушения обмена магния 184

12. Нарушения водного обмена. Отек.— *Доц. В.В.Падалко* 186
12.1. Водный обмен организма и его регуляция 186
12.2. Нарушения водного обмена 188
12.2.1. Гипогидратация 188
12.2.2. Гипергидратация 190
12.2.3. Отек 191
12.3. Характеристика отдельных видов отеков 194
12.3.1. Сердечный отек 195
12.3.2. Нефритический отек 196
12.3.3. Нефротический отек 196

13. Гипоксия.— *Проф. Н.И.Лосев* 197
13.1. Общая характеристика, определение понятия 197
13.2. Некоторые вопросы терминологии 198
13.3. Классификация гипоксических состояний 198
13.4. Этиология и патогенез отдельных типов гипоксии 199
13.4.1. Экзогенный тип гипоксии 199
13.4.2. Респираторный (дыхательный) тип гипоксии 201
13.4.3. Циркуляторный (сердечно-сосудистый) тип гипоксии 201
13.4.4. Гемический (кровяной) тип гипоксии 202
13.4.5. Тканевый тип гипоксии 206
13.4.6. Перегрузочный тип гипоксии 208
13.4.7. Субстратный тип гипоксии 208
13.4.8. Смешанный тип гипоксии 209
13.5. Характеристика гипоксических состояний в зависимости от распространенности, скорости развития, продолжительности и степени тяжести 209
13.6. Защитно-приспособительные реакции при гипоксии 210
13.6.1. Экстренная адаптация 210
13.6.2. Долговременная адаптация 211
13.7. Нарушения обмена веществ и физиологических функций при гипоксии 211
13.8. Профилактика и терапия гипоксических состояний. Гипоксия как лечебное средство 213

14. Иммунопатологические состояния и реакции: расстройства иммунитета. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 214
14.1. Общая характеристика, определение понятий, терминология . . 214
14.2. Типовые формы нарушения иммунитета 219
14.2.1. Виды иммунопатологических состояний 219
14.2.2. Характеристика отдельных иммунопатологических состояний 221

15. Иммунопатологические состояния и реакции: аллергия.— *Проф. В.А.Войнов, проф. П.Ф.Литвицкий* 232
15.1. Общая характеристика, определение понятий 232
15.2. Причины аллергии 234
15.3. Виды и механизмы развития аллергических реакций 236
15.4. Характеристика отдельных видов аллергических реакций 250

16. Опухоли.— *Акад. Российской АЕН А.Х.Коган* 252

16.1. Общая характеристика, определение понятий 252
16.2. Биологические особенности опухолей 253
16.2.1. Биологические особенности, характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей 253
16.2.2. Биологические особенности, характерные для злокачественных опухолей 258
16.3. Причины опухолей 261
16.3.1. Химические канцерогенные факторы 261
16.3.2. Биологические канцерогенные факторы 263
16.3.3. Физические канцерогенные факторы 264
16.4. Механизмы канцерогенеза 265
16.4.1. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза 266
16.4.2. Механизмы превращения протоонкогенов в клеточные онкогены 266
16.4.3. Онкобелки и их роль в опухолевой трансформации клеток 267
16.4.4. Общие стадии патогенеза опухолей 267
16.5. Антибластомная резистентность организма 268
16.5.1. Антиканцерогенные механизмы 268
16.5.2. Антитрансформационные механизмы 269
16.5.3. Антицеллюлярные механизмы 270
16.6. Наследственность и развитие опухолей 273
16.6.1. Общие замечания 273
16.6.2. Высоко- и низкораковые линии мышей 274
16.6.3. Раковые семьи 275
16.6.4. Близнецовый рак 276
16.6.5. Опухоли и хромосомные болезни, характеризующиеся снижением активности систем репарации ДНК 277
16.6.6. Опухоли и хромосомные болезни, характеризующиеся изменением числа некоторых хромосом 279
16.6.7. Опухоли и наследственные иммунодефицитные состояния 279
16.6.8. Другие наблюдения, свидетельствующие о роли наследственности в развитии опухолей 280
16.6.9. Механизмы, посредством которых гаметная наследственность может потенцировать возникновение опухолей 281

17. Экстремальные состояния.— *Проф. Н.И.Лосев, проф. Н.К.Хитров, чл.-корр. Российской АЕН С.В.Грачев* 282
17.1. Общая характеристика, определение понятия, терминология 282
17.2. Этиология экстремальных состояний 283
17.3. Общий патогенез экстремальных состояний 284
17.4. Общая характеристика нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях 286
17.4.1. Метаболические расстройства 286
17.4.2. Нарушения основных физиологических функций 288
17.5. Патофизиология отдельных видов экстремальных состояний 291
17.5.1. Коллапс 291
17.5.2. Шок 294
17.5.3. Кома 307

18. Наркомании. Токсикомании. Алкоголизм.— *Проф. В.А.Войнов*. 316
18.1. Наркомании и токсикомании 316
18.1.1. Характеристика терминов и понятий 316
18.1.2. Этиология наркоманий и токсикоманий 317
18.1.3. Виды наркоманий 318
18.1.4. Виды токсикоманий 320
18.1.5. Патогенез наркоманий и токсикоманий 320

18.2. Алкоголизм 322
18.2.1. Этиология алкоголизма 322
18.2.2. Патогенез алкоголизма 323
18.2.3. Соматоневрологические расстройства при алкоголизме 327

19. Долговременная адаптация и адаптационная защита организма от повреждения. — *Проф. Ф.З.Меерсон* 327
19.1. Этапы формирования адаптационных реакций 327
19.2. Механизм индивидуальной адаптации организма к факторам среды 329

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Патофизиология системы крови

20. Типовые формы патологии и реактивных изменений общего объема, соотношения плазмы и форменных элементов крови. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 335
20.1. Нормоволемии 336
20.2. Гиповолемии 338
20.3. Гиперволемии 339
20.4. Кровопотеря 340

21. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе эритроцитов. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 348
21.1. Эритроцитозы 349
21.1.1. Первичные эритроцитозы 350
21.1.2. Вторичные эритроцитозы 352
21.2. Эритропении 354
21.3. Анемии 354
21.3.1. Постгеморрагические анемии 356
21.3.2. Гемолитические анемии 358
21.3.3. Дизэритропоэтические анемии 368

22. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе тромбоцитов. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 387
22.1. Тромбоцитозы 387
22.2. Тромбоцитопении 388
22.3. Тромбоцитопатии 390

23. Типовые формы патологии и реактивных изменений в системе лейкоцитов. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 397
23.1. Типовые изменения количества лейкоцитов в единице объема крови 397
23.1.1. Лейкопении 398
23.1.2. Лейкоцитозы 402
23.1.3. Лейкемоидные реакции 406
23.2. Изменения лейкоцитарной формулы 408

24. Гемобластозы. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 410
24.1. Этиология и патогенез гемобластозов 412
24.2. Характеристика атипизма гемобластозов 414
24.2.1. Атипизм роста 415
24.2.2. Биохимический атипизм 418
24.2.3. Структурный атипизм 419
24.2.4. Функциональный атипизм 420
24.3. Виды лейкозов 422
24.4. Отличие лейкозов и лейкемоидных реакций 424

25. Нарушения гемостаза. — *Доц. Р.Ф.Юрин, доц. В.В.Падалко, чл.-корр. Российской АЕН С.В.Грачев* 426
25.1. Виды коагулопатий. Этиология и патогенез 426
25.1.1. Гиперкоагуляция. Тромботический синдром 427

25.1.2. Гипокоагуляция. Геморрагический синдром 429
25.1.3. Коагулопатии потребления. Тромбогеморрагический синдром 432
25.2. Принципы коррекции нарушений гемостаза 434

Патофизиология сердечно-сосудистой системы

26. Коронарная недостаточность. — *Проф. П.Ф.Литвицкий, доц. С.П.Бурцев* 438
26.1. Виды коронарной недостаточности 438
26.2. Этиология коронарной недостаточности 440
26.3. Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности 444
26.3.1 Расстройство процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов 444
26.3.2. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов 447
26.3.3. Дисбаланс ионов и жидкости 448
26.3.4. Расстройство механизмов регуляции функции сердца 449
26.4. Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда 450
26.5. Изменение некоторых показателей функции сердца при коронарной недостаточности и их механизмы 453

27. Нарушения ритма сердца. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 454
27.1. Виды аритмий. Этиология и патогенез 455
27.1.1. Аритмии сердца в результате нарушения автоматизма 455
27.1.2. Аритмии в результате нарушения проведения возбуждения 459
27.1.3. Аритмии в результате нарушений возбудимости сердечной ткани и проведения импульса возбуждения 463
27.2. Физико-химические и обменные нарушения в миокарде при пароксизмальной тахикардии, трепетании и фибрилляции предсердий и(или) желудочков сердца 465
27.3. Электрофизиологические механизмы развития экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания, фибрилляции предсердий и желудочков сердца 467

28. Сердечная недостаточность. — *Проф. П.Ф.Литвицкий* 468
28.1. Этиология и виды сердечной недостаточности 469
28.2. Патогенез сердечной недостаточности 471
28.2.1. Нарушение энергетического обеспечения клеток миокарда 474
28.2.2. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов 476
28.2.3. Дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах 478
28.2.4. Расстройство нейрогуморальной регуляции функции сердца 480
28.3. Нарушения функции сердца и гемодинамики при сердечной недостаточности 481
28.4. Принципы нормализации функции сердца при его недостаточности 482

29. Нарушения системного уровня артериального давления. Артериальные гипертензии
29.1. Общая характеристика, определение понятий, терминология 484
29.2. Виды артериальных гипертензий 485
29.2.1. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). — *Акад. Российской АЕН А.Х.Коган* 486
29.2.2. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии. — *Проф. П.Ф.Литвицкий, чл.-корр. Российской АЕН С.В.Грачев, доц. А.В.Толокнов* 490

Патофизиология системы внешнего дыхания

30. Типовые нарушения газообменной функции легких. — *Проф. Н.И.Лосев, проф. В.А.Войнов* 5
30.1. Нарушения альвеолярной вентиляции 5
30.1.1. Альвеолярная гиповентиляция 5
30.1.2. Альвеолярная гипервентиляция 5
30.2. Нарушения перфузии легких 5
30.3. Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений 5
30.4. Нарушения диффузионной способности легких 5

31. Метаболические функции легких в норме и при патологии. — *Проф. В.А.Войнов* 5
31.1. Общая характеристика метаболических функций легких . . 5
31.2. Влияние метаболической функции легких на гемодинамику . 5
31.3. Влияние метаболической функции легких на систему гемостаза 5

Патофизиология системы пищеварения

32. Нарушения пищеварения в желудке и кишечнике. — *Проф. В.А.Войнов, доц. Р.Ф.Юрин* 5
32.1. Общая этиология расстройств функций системы пищеварения 5
32.2. Типовые формы расстройств функций системы пищеварения 5
32.2.1. Нарушения аппетита 5
32.2.2. Расстройства функции слюнных желез 5
32.2.3. Нарушения функций желудка 5
32.2.4. Нарушения кишечного пищеварения 5
32.2.5. Нарушения мембранного пищеварения 5

33. Гастроэнтеропанкреатическая АПУД-система в норме и при патологии. — *Проф. В.А.Войнов* 5
33.1. Виды апудопатий 5
33.2. Гастроэнтеропанкреатические пептиды и их роль в патологии 5
33.3. Биогенные амины ЖКТ и их роль в патологии 5

Патофизиология печени

34. Нарушения функции печени. Желтухи 5
34.1. Печеночная недостаточность. — *Акад. Российской АЕН А.Х.Коган* 5
34.1.1. Причины печеночной недостаточности 5
34.1.2. Патогенез печеночной недостаточности 5
34.1.3. Проявления печеночной недостаточности и механизмы их развития 5
34.2. Печеночная кома. — *Доц. В.В.Падалко* 5
34.2.1. Шунтовая печеночная кома 5
34.2.2. Печеночно-клеточная кома 5
34.3. Желтухи. — *Доц. В.В.Падалко* 5
34.3.1. Гемолитическая желтуха 5
34.3.2. Механическая желтуха 5
34.3.3. Печеночная желтуха 5

Патофизиология почек

35. Нарушения экскреторной функции почек. — *Проф. П.Ф.Литвицкий, чл.-корр. Российской АМН И.Е.Тареева* . . 5
35.1. Причины нефропатий 5
35.2. Общие механизмы расстройств экскреторной функции почек 5
35.3. Виды нефропатий. Характеристика отдельных типовых форм патологии почек 5

35.3.1. Виды нефропатий 579
35.3.2. Характеристика некоторых типовых форм патологии почек 581
35.4. Проявления нарушений экскреторной функции почек 589
35.5. Принципы лечения болезней почек 591

Патофизиология эндокринной системы

36. Общая этиология и общий патогенез эндокринных расстройств.— *Проф. Н.И.Лосев* 593
36.1. Некоторые общие положения 593
36.2. Химическая структура гормонов. Механизмы их действия . . . 595
36.3. Общая структура нейроэндокринной системы. Типы эндокринных желез 596
36.4. Причины, механизмы и основные формы эндокринных нарушений 599

37. Нарушения функций гипофиза.— *Проф. Н.И.Лосев.* 606
37.1. Общая характеристика гипофиза 606
37.2. Гормоны аденогипофиза, их свойства, регуляция синтеза и секреции 607
37.2.1. Гормоны аденогипофиза 607
37.2.2. Основные эффекты гормонов аденогипофиза 608
37.2.3. Регуляция функций аденогипофиза 611
37.3. Типовые формы нарушений функций аденогипофиза 612
37.3.1. Гипопитуитаризм 613
37.3.2. Гиперпитуитаризм 617
37.4. Гормоны нейрогипофиза, их свойства, регуляция синтеза и секреции 620
37.4.1. Гормоны нейрогипофиза и их основные эффекты 620
37.4.2. Регуляция функций нейрогипофиза 621
37.4.3. Типовые формы нарушений функций нейрогипофиза 622

38. Нарушения функций надпочечников.— *Проф.Н.И.Лосев, доц. С.П.Бурцев* 623
38.1. Корковое вещество надпочечников 624
38.1.1. Гипофункциональные состояния коры надпочечников 627
38.1.2. Гиперфункциональные состояния коры надпочечников 629
38.2. Мозговое вещество надпочечников 638

39. Нарушения функций щитовидной железы.— *Проф. Н.И.Лосев.* . 639
39.1. Гормоны щитовидной железы. Биосинтез, регуляция и метаболизм 640
39.1.1. Гормоны щитовидной железы 640
39.1.2. Регуляция секреции гормонов щитовидной железы 641
39.1.3. Метаболизм тиреоидных гормонов, их основные эффекты и механизм действия 642
39.2. Основные свойства тиреоидных гормонов 643
39.3. Гипотиреоидные состояния (гипотиреозы) 645
39.3.1. Общая этиология и патогенез гипотиреозов 645
39.3.2. Основные формы гипотиреозов 646
39.4. Гипертиреоидные состояния (гипертиреозы) 650
39.4.1. Общая этиология и патогенез гипертиреозов 650
39.4.2. Основные формы гипертиреозов 651
39.5. Свойства кальцитонина, регуляция секреции 654

40. Нарушения эндокринной функции поджелудочной железы.— *Проф. Н.И.Лосев* 655
40.1. Гормоны поджелудочной железы, их основные свойства, регуляция синтеза и секреции 655
40.2. Типовые формы нарушений эндокринной функции поджелудочной железы 661

40.2.1. Гипоинсулинизм 661
40.2.2. Гиперинсулинизм 669

Общая патофизиология нервной системы и высшей нервной деятельности

41. Общая патофизиология нервной системы. — *Акад. Российской АМН Г.Н.Крыжановский* 670
41.1. Механизмы развития патологических процессов в нервной системе 670
41.1.1. Защитные механизмы нервной системы. Пути поступления патогенных агентов в нервную систему 672
41.1.2. Нарушение защитных механизмов нервной системы 673
41.1.3. Следовые реакции в патологии нервной системы 674
41.1.4. Выпадение функций нервной системы 675
41.1.5. Дефицит торможения. Растормаживание нейронов 676
41.1.6. Денервационный синдром 678
41.1.7. Деафферентация 679
41.1.8. Спинальный шок 680
41.2. Расстройства нервной трофики тканей и органов 681
41.3. Нарушения функций нейрона 683
41.3.1. Нарушение проведения возбуждения 683
41.3.2. Нарушение аксонального транспорта 684
41.3.3. Патология дендритов 684
41.3.4. Патология нейрональных мембран 685
41.3.5. Энергетический дефицит и функции нейрона 687
41.3.6. Гипоксия, ишемия и функции нейрона 687
41.4. Генераторы патологически усиленного возбуждения (генераторы) 691
41.4.1. Механизмы образования и особенности деятельности генератора 691
41.4.2. Патогенетическое значение генератора 692
41.5. Патологическая система 694
41.5.1. Общая характеристика 694
41.5.2. Механизмы образования патологической системы 695
41.5.3. Функциональная организация и особенности деятельности патологической системы, индуцированной патологической детерминантой 696
41.5.4. Патогенетическое значение патологической системы 697
41.5.5. Резистентность патологической системы 699
41.5.6. Активация патологической системы и проявления нервных расстройств 699
41.5.7. Ликвидация и восстановление патологической системы 700
41.6. Патология нервной регуляции 702
41.6.1. Клинические и экспериментальные формы патологии нервной регуляции 702
41.6.2. Механизмы нарушений нервной регуляции 704
41.6.3. Принципы патогенетической терапии болезней, вызванных расстройством нервной регуляции 709

42. Нейрогенные расстройства локомоторной функции. — *Проф. В.А.Войнов* 710
42.1. Общая характеристика 710
42.2. Типовые формы двигательных расстройств 712
42.2.1. Гипокинезии 712
42.2.2. Гиперкинезии 715
42.2.3. Нарушения координации движений 717

43. Нейрогенные расстройства чувствительности. — *Проф. В.А.Войнов* 718
43.1. Общая характеристика 718

43.2. Типовые формы расстройств чувствительности 719
43.2.1. Анестезии и гипестезии 719
43.2.2. Гиперестезии 720
43.2.3. Дизестезии 721
43.3. Общие механизмы расстройств чувствительности 721

44. Боль.— *Акад. Российской АМН Г.Н.Крыжановский* 724
44.1. Общая характеристика, определение понятий 724
44.2. Современные теории боли 725
44.3. Источники и механизмы формирования патологической боли 727
44.3.1. Периферические источники патологической боли 727
44.3.2. Центральные механизмы патологической боли 728
44.4. Антиноцицептивная система 730
44.5. Нейрохимические механизмы боли 731
44.6. Принципы лечения при патологической боли 733

45. Неврозы.— *Проф. В.А.Войнов* 734
45.1. Экспериментальные неврозы 735
45.1.1. Характеристика корковых нервных процессов 736
45.1.2. Принципы и методы воспроизведения неврозов 737
45.1.3. Виды экспериментальных неврозов 738
45.1.4. Проявления экспериментальных неврозов 738
45.2. Неврозы у человека 739
45.2.1. Этиология неврозов 739
45.2.2. Основные формы неврозов у человека 740

Учебное пособие

ПЕТР ФРАНЦЕВИЧ ЛИТВИЦКИЙ,
НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ ЛОСЕВ,
ВЛАДИМИР АНТИПОВИЧ ВОЙНОВ И ДР.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Курс лекций

Зав. редакцией *А.К.Владимирова*
Научный редактор *О.В.Карева*
Редактор *З.В.Колесникова*
Художественный редактор *С.М.Лымина*
Технический редактор *В.И.Табенская*
Корректор *М.П. Молокова*

ИБ № 6673

ЛР № 010215 от 11.03.92
Сдано в набор 10.02.95. Подписано к печати 04.05.95.
Формат бумаги 84×108½32. Бумага кн.-журн.
Гарнитура Петербург. Печать высокая. Усл.печ.л. 39,48.
Усл.кр.-отт. 39,48. Уч.-изд.л. 41,07. Тираж 10000 экз.
Заказ № 588 "С" 034.

Ордена трудового Красного Знамени издательство «Медицина»
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Оригинал-макет и диапозитивы изготовлены в фирме «Литан»
Москва, Кронштадский б-р, 37-Б

Отпечатано в АООТ «Ярославский полиграфкомбинат»
150049, г. Ярославль, ул. Свободы, 97