

Учебная литература
для студентов медицинских вузов

*Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев,
Н.К. Хитров*

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

*Издание второе,
переработанное и дополненное*

Рекомендовано Управлением учебных заведений
Министерства здравоохранения Российской Федерации
в качестве учебника для студентов старших курсов
медицинских вузов, интернов, клинических
ординаторов и слушателей факультетов (институтов)
усовершенствования врачей.



Москва
"Медицина"
1997

УДК 616/618(075.8)

ББК 52.5

С20

Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К.

С20 Общая патология человека: Учебник (2-е изд., перераб. и доп.). — М.: Медицина, 1997. — 608 с.: ил. (Учеб. лит. Для студентов старших курсов медвузов, интернов, клинических ординат. и слушат. факульт. (инстит.) усовершенствования врачей).

ISBN 5-225-02782-2

Учебник состоит из 15 глав, в которых даны общебиологическая оценка проявлений патологии и философско-методологические основы общей патологии. Освещены новые факты и представления в области общей патологии человека. Большое внимание уделено проблемам нозологии, освещены некоторые принципиальные вопросы медицинской терминологии.

ББК 52.5

ISBN 5-225-02782-2

© Д.С.Саркисов, М.А.Пальцев,
Н.К.Хитров, 1997

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Во втором издании учебника сравнительно с первым основные положения и проблемы общей патологии представлены значительно полнее за счет включения в прежний текст 5 новых глав и существенной переработки всех других. Это касается прежде всего расширения сведений о философско-методологических основах общей патологии, проблеме рекомбинационных преобразований как одном из важнейших механизмов приспособительных реакций организма. Более подробно изложены материалы о механизмах действия патогенных факторов, вызываемые ими структурно-функциональные изменения органов и сведения об универсальных защитных реакциях организма, направленных на ликвидацию этих изменений. Больше внимания уделено проблемам нозологии, освещены некоторые принципиальные вопросы медицинской терминологии и др.

Пятилетний опыт работы кафедры общей патологии человека Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова по преподаванию курса теоретических основ медицины не оставляет сомнений в необходимости создания таких кафедр в системе медицинского образования, к чему еще несколько десятков лет назад призывал И. В. Давыдовский. В настоящее время это особенно целесообразно в связи с тем, что в результате огромных успехов медицинской науки и практики, достигнутых в течение последних десятилетий, коренным изменениям подвергся ряд принципиальных положений теоретической медицины, сложившихся еще в конце прошлого века и сохраняющих силу до сих пор. Речь идет прежде всего о закономерностях возникновения, развития и исходах болезней человека, о таких центральных проблемах медицинской науки, как этиология, компенсаторно-приспособительные реакции организма, соотношение структуры и функции, регенерация и др. Получили дальнейшее развитие важные и в значительной степени новые разделы, касающиеся антагонистической регуляции функций и приспособительных рекомбинационных структурных преобразований.

Таким образом, основы общей патологии человека сегодня нельзя излагать в традиционной форме, а по существу «по старинке», потому что это неминуемо отрицательно скажется на

общеобразовательном уровне студентов и врачей и как неизбежное следствие этого — на их практической деятельности. В системе медицинского образования необходимы не только кафедры общей патологии человека, но и принципиально новое, «современное» преподавание на них основных положений теоретической медицины. Только это может уберечь студентов — будущих врачей и ученых от того прагматизма, узкого практицизма и просто теоретического невежества, которые сейчас со всех сторон заносятся к нам разными «потусторонними ветрами» и которые в прошлом всегда были чужды отечественным медикам.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

В многовековой истории медицины от доисторических времен до наших дней прослеживается единая генеральная линия ее развития — непрерывное поступательное движение от самых общих взглядов на природу болезней человека, основывающихся на наблюдениях врачей за их клиническим течением, к все более глубокому пониманию сущности патологических процессов как результату научных исследований. Так постепенно сложились современные представления о клинико-анатомических особенностях каждой из онкологических, инфекционных, сердечно-сосудистых болезней человека и оформилась *частная патология*, или учение о той или иной конкретной болезни. По ходу этого процесса все отчетливее становилась мысль о том, что частности, характеризующие каждую отдельную болезнь, не являются абсолютно специфичными только для этой болезни и, кроме этих частности, есть и нечто общее между болезнями, объединяющее частности в типичное для всех болезней без исключения. На это указывает то, что в течении самых различных болезней важную роль играет ряд процессов, примерно одинаково проявляющихся вне зависимости от природы конкретного заболевания. К ним относятся воспаление, дистрофии, нарушения кровообращения, регенерация и др. Поэтому все эти процессы выделили в самостоятельную группу, назвав их типовыми общепатологическими процессами, т.е. такими процессами, которые в разной степени выраженности и в различных взаимных комбинациях можно наблюдать при любой болезни. Наряду с упомянутыми типовыми общепатологическими процессами стали вырисовываться некоторые общие черты и в механизмах развития различных патологических процессов, в условиях их возникновения, в реакции организма на разные патогенные влияния, в том, как организм приспосабливается к ним, сохраняя свою целостность и жизнеспособность, и т.д. На этой основе уже в первой половине прошлого столетия стало развиваться учение об этиологии, патогенезе, реактивности организма, механизмах адаптации к меняющимся условиям среды, компенсации нарушенных функций и др. Поскольку все эти проблемы в той или иной мере имели отношение к любой болезни, их вместе с упомянутыми типовыми

ми общепатологическими процессами выделили в особый раздел теоретической медицины, обозначив его в отличие от частной патологии *общей патологией*. Под общей патологией понимают наиболее общие, т.е. свойственные всем болезням, закономерности их возникновения, развития и исходов.

В дальнейшем, особенно во второй половине XX в., стало все отчетливее проявляться как бы раздвоение сравнительной значимости общей и частной патологии в педагогическом процессе: если последняя в современных учебниках и руководствах излагается на основе результатов новейших исследований все более детально и углубленно, то общая патология занимает все более скромное место и далеко не охватывает того современного круга проблем, которые сегодня рассматриваются под общепатологическим углом зрения. Так, в частности, в современных учебниках для вузов из области общей патологии должное внимание уделяют только типовым общепатологическим процессам (повреждению, воспалению, дистрофии, нарушениям кровообращения, регенерации, гипертрофии и др.) и лишь вскользь упоминают о вопросах патогенеза, этиологии, динамики течения болезни, проблеме общего и частного, взаимоотношения структуры и функции, о теоретических аспектах компенсации нарушенных функций и многих других проблем, которые представляют собой весьма крупные самостоятельные разделы общей патологии, существенно отличающиеся по своему содержанию от того, чем они были еще в недалеком прошлом. Эти проблемы общей патологии находят свое место в дискуссиях, многочисленных методологических сборниках, в отдельных монографиях и соответствующих энциклопедических статьях, но только не в учебниках, т.е. минуют студента, которому они особенно нужны в качестве теоретического фундамента медицинского образования. В современных (особенно зарубежных) руководствах, нередко выпускаемых под названием «Общая патология», наблюдается явная тенденция к «уходу» в частности и отрыву от собственно общепатологических проблем, о которых чаще всего или вовсе не упоминается, или они излагаются по-старому, т.е. так, как 30—40 лет назад. Во всех этих крупных отечественных и зарубежных изданиях, именуемых как «Руководство по общей патологии», основное внимание уделено лишь типовым общепатологическим процессам.

Такое положение, когда проблемы общей патологии, т.е. по существу теоретические основы медицины, фактически не находят места в учебниках для студентов или вводятся в сознание последних в форме отрывочных, несистематизированных, несовременных и даже ошибочных положений, нельзя считать нормальным. Общая патология является основой для формирования

теоретического мировоззрения будущего врача и исследователя, для расширения их кругозора (так называемого клинического мышления), быстрой и точной ориентации в сложной обстановке лечебного дела. Это универсальный ключ к правильному решению самых разнообразных частных вопросов, даже таких, с которыми исследователь и врач встречаются впервые и которые формально не входят в их компетенцию. По этому поводу И. В. Давыдовский еще более 50 лет назад писал: «Патология не знает границ, отдельных специальностей, и она мирится с их существованием не потому, что находит себе оправдание в самой методологии предмета. Наоборот, в теоретико-познавательном отношении всякая специализация есть сужение и поля зрения, и перспектив. Всякая специализация — это некоторый, иногда тяжелый по своим последствиям отрыв от реальной действительности, подчас создание себе ряда фикций, искусственных построений, схем и т. д. Всякая специализация в конечном счете есть некоторый теоретический консерватизм, а иногда и рутинизм, и чем уже соответствующая специальность, тем эти консерватизм и рутинизм глубже. Тем не менее специализация существует и будет существовать, этого требует медицинская практика и техника лечения. Но кто же будет спорить против того, что и практика, и техника без правильно построенной научной базы — в лучшем случае ремесло со всеми не только полезными, но и отрицательными его свойствами?»

Учитывая сказанное, авторы настоящего учебника поставили основной целью изложение тех упомянутых выше проблем общей патологии, которые в современных учебниках по различным дисциплинам (в частности, по патологической анатомии и патологической физиологии) или отсутствуют, или представлены в далеко не полной форме. Так называемые типовые общепатологические процессы в соответствующих руководствах и учебниках рассмотрены довольно подробно и вполне современно, поэтому в отношении этих вопросов авторы ограничились лишь рядом замечаний о их сущности и значении с общетеоретических позиций. Представленный учебник соответствует и в существенной мере отражает курс лекций, которые авторы читают на кафедре общей патологии человека факультета подготовки научных и научно-педагогических кадров ММА им. И. М. Сеченова.

Естественно, что эта «первая проба пера» не может быть лишена таких недостатков, как неполный охват всех проблем общей патологии, а также пробелы в изложении содержания каждой из них и др. Следует учитывать и то, что, поскольку речь идет главным образом об общетеоретических вопросах, еще далеко не решенных и дискуссионных, не со всеми положения-

ми и мыслями авторов можно согласиться, однако это послужит хорошим поводом для дальнейших размышлений и высказывания иных точек зрения. Все это не мешает реализации основной идеи, которой руководствовались авторы, — способствовать введению в систему медицинского образования преподавания в виде отдельного курса или цикла лекций основных, наиболее теоретически и практически важных разделов общей патологии.

Поскольку речь идет об общей патологии, т.е. об основных закономерностях возникновения, развития и течения различных болезней человека, такой учебник может оказаться полезным в преподавании всех медицинских дисциплин, послужив теоретическим дополнением к их курсу.

Глава 1 | ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА МЕДИЦИНЫ

Общая патология — это наука о наиболее общих закономерностях патологических процессов, о тех самых главных их чертах, которые лежат в основе любой болезни независимо от вызвавшей ее причины, индивидуальных особенностей организма, специфических условий окружающей среды, методов исследования (клинические, морфологические, функциональные) и т.п. Уходя своими корнями в частные проявления различных болезней и основываясь на этих частностях, общая патология одновременно все более синтезирует их, сводит к минимальному числу, дает представление о типовых процессах, присущих различным болезням, и в итоге формирует абстрактное представление о болезни как о совокупности важнейших явлений, обязательно присутствующих при любой форме недуга и составляющих его сущность. *Общая патология — алгебра медицины, ее основной закон, конституция, постепенно формирующаяся на основе клинического и экспериментального изучения процессов.* Такое понимание предмета общей патологии достаточно прочно укрепилось в литературе последних 100—150 лет: «Общая патология должна быть теорией болезни и содержать философическое или умственное познание оной. Как философическое познание объемлет сущность, причину и следствие вещей, общая патология есть часть врачебной науки, показывающая сущность, происхождение и следствие болезней вообще» [Гартман Ф. К., 1825]. С.Самуэль (1879) считал, что «общая патология должна излагать законы расстройств организма. Задачу ее составляет знание законов, а не правил, необходимой, а не частной только связи». По мнению В. В. Подвысоцкого (1905), «общая патология отыскивает и устанавливает законы, по которым совершаются в животном организме всевозможные отклонения от нормы; она создает, таким образом, ряд типов болезненных процессов и является действительно общей частью всего объема Частной патологии; этим достаточно оправдывается ее название — Общая патология».

Все многообразие современных медицинских и медико-биологических дисциплин возникло постепенно. Каждая из этих дисциплин появлялась и приобретала равное с другими положение в разное время. В связи с этим на отдельных этапах то одна, то другая дисциплина временно занимала лидирующее положение и являлась главным источником развития общей патологии.

В XVIII в. и в первой трети XIX в., т.е. до момента, когда началось бурное развитие экспериментальной медицины, общая патология представляла собой правила, вытекающие преимущественно из многовекового опыта терапии и хирургии, и в значительно меньшей степени правила, основанные на данных физиологии. Не только в то время, но и значительно ранее уже существовало понятие об общей патологии и даже о «всеобщей патологии» [Грегори Н., 1809].

Интенсивное развитие экспериментальной медицины и особенно физиологии обеспечило последней уже в первой половине XIX в. роль одного из важнейших источников прогресса общей патологии. В то же время сильным «конкурентом» физиологии как науки о функциях и реакциях организма выступила патологическая анатомия в виде «целлюлярной патологии» Р. Вирхова. В процессе быстрой разработки этой области стали складываться фундаментальные представления о материальном субстрате болезней человека. Огромные успехи патологической анатомии и их первостепенное значение для теоретической и практической медицины послужили причиной того, что положения общей патологии постепенно приобрели выраженную морфологическую «окраску», а курс ее, уже ставший самостоятельным, преподавали патологоанатомы и клиницисты. Именно в это время, т.е. в начале второй половины XIX в., наметилось разделение единой до этого общей патологии на две составные части — на патологическую анатомию и патологическую физиологию.

До конца XIX в. разделение общей патологии на патологическую анатомию и патологическую физиологию было еще не резким. Одного и того же автора подчас именовали то общим патологом, то патологоанатомом, то патофизиологом, а периодически выходящие руководства по общей патологии были основаны на материалах обеих этих дисциплин примерно в равной мере. Однако уже в то время четко наметилась тенденция связывать прогресс общей патологии исключительно с успехами патологической физиологии и даже отождествлять общую патологию с последней. В. В. Пашутин (1878), например, с одной стороны, подчеркивал, что «общая патология представляет именно ту отрасль знаний, в которой должно сконцентрироваться все, что выработано различными науками и что может служить к уяснению патологических процессов во всей их полноте», а с другой стороны, утверждал, что «общая патология есть патологическая физиология». С. Самуэль (1879) считал, что патологическая физиология «предназначена заменить общую патологию».

Патологическая анатомия тех времен располагала методами, которые позволяли выявлять структурные изменения органов и тканей только в рамках надклеточных (органного и тканевого)

уровней. Исследователь был лишен возможности различать эти изменения внутри клеток, и тем самым укреплялось представление о том, что есть обширная область тончайших, «чисто функциональных» изменений, не поддающихся морфологическому анализу. Исходя из этого делали вывод: нарушения функции являются производными от вместе взятых морфологических (видимых) и химических (невидимых) изменений, а не только от морфологических. Следовательно, функциональные изменения «шире» морфологических, как бы перекрывают их, и поэтому клиническая картина болезни часто не может быть полностью объяснена находками, сделанными не только на вскрытии, но и при микроскопическом исследовании. В 1846 г. Р. Вирхов писал, что «патологическая анатомия может, правда, начать реформу клинической медицины и медицинской практики, но довершить эту реформу она не в состоянии. Если патологический анатом не желает довольствоваться своим мертвым материалом, замкнутым в простые пространственные отношения, то ему не остается ничего другого, как сделаться вместе с тем и патологическим физиологом. Патологическую физиологию никогда нельзя будет построить на патологической анатомии. Патологическая физиология имеет только два пути: один, несовершенный, — это клиническое наблюдение; и другой, возможно, совершенный, — это опыт. Поэтому патологическая физиология не есть продукт спекуляции, гипотезы, произвола или убеждения; она не составляет учения, выведенного из патологической анатомии; это — великая, самостоятельная и чрезвычайно важная наука, построенная на фактах и опытах. Гипотеза в ней имеет только временное значение, являясь матерью опыта... под именем патологической физиологии мы понимаем настоящую теоретическую научную медицину, ибо слово теоретическая, как известно, не означает гипотетическая; первая вытекает из убеждения, вторая — из произвола». Почти несомненно, что суть этой мысли творца клеточной патологии состоит именно в постановке патологической физиологии выше патологической анатомии как области знания, более широкой, отражающей не одни только определяемые невооруженным глазом или с помощью микроскопа повреждения тканей, но и невидимые особенности химических реакций в клетках организма больного. Позже почти так же высказывался И. П. Павлов: «Мне кажется, капитальнейший успех современной медицины в том и заключается, что она получила возможность в настоящее время вся, во всех главных ее сторонах, разрабатываться экспериментально... в так называемой сейчас общей патологии центр тяжести должен быть положен именно в экспериментальной патологии... хотя клиника своими тысячами трудами тонко уловила образы различных болезней, однако полный анализ, полное значение механизма болезненно-

го процесса с начала и до конца получается только из рук экспериментатора. Одна патологическая анатомия для этого — слишком грубый прием, и одна клиника без опыта бессильна вполне проникнуть в сложность явлений». Отсюда и вывод И. П. Павлова о значении «патологии как исключительно экспериментальной науки, как патологической физиологии».

Приведенные высказывания Р. Вирхова, С. Самуэля, И. П. Павлова и сходные с ними мысли многих других крупнейших представителей медицины XIX в. объясняются следующим образом. До 60-х годов XIX в. теоретическая медицина была представлена тремя основными направлениями: морфологическим (патологическая анатомия), функциональным (патологическая физиология) и химическим, обозначаемым как патологическая химия, или патохимия, и являющимся по существу предтечей современной биохимии. Ясно, что патологическая анатомия не «перекрывала» собой патологическую химию, так же как последняя не могла включить в себя данные морфологии. В этой ситуации изучение функциональных нарушений, т.е. патологической физиологии, приобретало характер синтетического направления, отражающего изменения, происходящие не на том или ином, а суммарно на «всех уровнях» организации. Это вполне оправдывало широкое представление о патологической физиологии, по существу отождествляющее ее с понятием «общая патология».

Однако в дальнейшем патологическая физиология стала приобретать все более конкретный характер, превращаясь в дисциплину, целью которой является познание только физиологических механизмов клинических проявлений болезней. В связи с этим, а также с появлением ряда новых частных дисциплин отождествление патологической физиологии с общей патологией становилось все менее обоснованным. Так, во второй половине XIX в. бурно развилась микробиология, не имеющая прямого отношения ни к патологической физиологии, ни к патологической анатомии, ни к экспериментальной патологии как таковой и, несмотря на это, сыгравшая громадную роль в формировании и дальнейшем развитии такого важнейшего раздела общей патологии, как этиология.

К этому же периоду относится значительный прогресс в биохимии. Благодаря достижениям в этой области уже вскоре на смену туманным рассуждениям о «химических основах жизни» пришли четкие и ясные представления о закономерностях молекулярных реакций организма. Непрерывное совершенствование морфологических методов исследования привело в XX в. к созданию электронной микроскопии и тем самым к возможности выявлять не только изменения органов, тканей и клеток, но и тончайшие нарушения внутри клеток и даже в каждой из ее многочисленных органелл. В итоге за пределами досягаемости для

современного морфолога остался только молекулярный уровень организации, входящий в компетенцию биохимиков. Классическая морфология пришла в непосредственное соприкосновение с биохимией, и в результате сближения этих двух дисциплин стало очевидным, что традиционное четкое разграничение тканевых изменений на «грубые», «морфологические», «органические», с одной стороны, и «тончайшие», «молекулярные», «чисто функциональные», с другой, ошибочно, что существует единый материальный субстрат проявлений жизнедеятельности, включающий весь диапазон уровней организации от молекулярного до организменного и никакие, даже ничтожнейшие функциональные изменения не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих структурных изменениях на молекулярном или ультраструктурном уровне. Другими словами, современные методы исследования позволили перекинуть мостик между «морфологическими» и «химическими» изменениями (по старой терминологии) и увидеть непрерывность этих изменений в ряду все уменьшающихся структур — от клетки до молекулы. Можно утверждать, что сегодня «...морфологический анализ уже начинает перерастать в анализ физиологический и биохимический, постепенно стирая грани между структурой и функцией...» (И. В. Давыдовский), после длительного периода искусственного расчленения процессов жизнедеятельности на «структуру» и «функцию» мы постепенно переходим к изучению их как целостных явлений, т.е. таких, какими они являются в действительности. А из этого в свою очередь следует, что старое представление о патологической анатомии как о науке, в которой используются только «грубые приемы» работы, теперь отпадает как несостоятельное, что все процессы жизнедеятельности, на каком бы уровне они ни развертывались, структурированы и в принципе не могут быть «чисто функциональными». Поэтому патологическая физиология и патологическая анатомия не «шире» и не «уже» одна другой, а представляют собой только два разных методических подхода к изучению процессов, совершающихся в живом организме, — «функциональный» и «структурный».

Принципиально новый элемент в представлениях об общих закономерностях возникновения и течения болезней человека внесла генетика, раскрывшая причины многих из них, пролившая свет на конституциональные особенности человека, наследственную предрасположенность его ко многим болезням и т.д. Не менее важную роль в развитии теоретической медицины играет современная клиническая и экспериментальная иммунология.

Таким образом, если на заре научной медицины, когда она только еще начинала дифференцироваться на разные направления, приписывать исключительную роль в развитии общей патологии тому или иному из этих направлений было ошибочным

только методологически, то теперь, когда медицинская мысль развивается на основе целого комплекса вполне самостоятельных, хорошо «технически оснащенных» медико-биологических дисциплин, выделение одной из них в качестве главного источника построения теории медицины неправильно не только методологически, но и фактически. Несмотря на это предпочтительное внимание к той или иной частной дисциплине прослеживается в литературе, в том числе в современной. Например, подчеркивается, что «в СССР общая патология как дисциплина переименована в патологическую физиологию» (С. Г. Левит). С одной стороны, Н. Н. Аничков правильно утверждает, что «патология распадается на: 1) патологическую физиологию, изучающую функции организма, протекающие при ненормальных условиях; 2) патологическую морфологию, изучающую особенности формы и структуры организма, возникающие под влиянием ненормальных условий; 3) патологическую химию и физико-химию, изучающие химические и физико-химические процессы в организме в том виде, как они протекают при действии ненормальных условий. Патологическая физиология представляет собой, таким образом, часть патологии, изучающую функциональную, динамическую сторону патологических процессов». С другой стороны, Н. Н. Аничков пишет о том, что «в СССР предмет общей патологии отождествляется по содержанию с патологической физиологией». Говорят, что «патологическая физиология как предмет действительно сохранила за собой все права и обязанности общей патологии как синтетической теоретической дисциплины...» и необходимо «подчеркнуть права патологической физиологии на общепатологический синтез», на «понимание патологической физиологии как синонима общей патологии» (П. Н. Веселкин). Аналогичный крен наблюдается и в сторону патологической анатомии: «Поскольку среди теоретических дисциплин, непосредственно изучающих человека, важнейшей является патологическая анатомия, постольку и основой общей патологии человека должна быть именно эта наука» (И. В. Давыдовский).

Проблема, однако, заключается вовсе не в сравнительной оценке роли и в значении патологической физиологии и патологической анатомии в развитии общей патологии. Дальновидные исследователи еще в середине прошлого века подходили к этому вопросу и глубже, и значительно шире. Известный русский терапевт И. В. Варвинский по этому поводу писал: «...показывая успехи, которыми наша наука обязана анатомическому направлению, мы не раз обращали внимание и на погрешности представителей анатомо-патологической школы, как неизбежные следствия односторонности. В большом организме изменяется не одно строение, но и химический состав органов, и отправления.

Наши сведения о явлениях в больном организме будут тем полнее, чем исследование будет общестороннее. Потому патолог должен обращать равное внимание на патологическую анатомию, патологическую химию и патологическую физиологию». Аналогично высказывался А. И. Полунин: «... учение о строении организма — предмет анатомии; учение о составе его — предмет органической химии; учение об отправлениях — предмет физиологии. В разные времена при большем развитии той или другой из названных наук наука более развитая или более развивавшаяся имела сильнейшее влияние на Патологию, так что одна сторона болезни была более изучаема, чем другие, и это одностороннее изучение, обогащая науку некоторыми важными фактами, вело, между прочим, к неправильным теориям, к неверным заключениям о болезни вообще. Таким образом, в разные времена составились следующие названия для односторонних Патологий: патология анатомическая, патология химическая, патология физиологическая. Патология не должна быть ни преимущественно анатомическою, ни преимущественно химическою, ни преимущественно физиологическою: Анатомия, Химия и Физиология в равной степени должны содействовать разъяснению болезненных явлений».

Время показало абсолютную справедливость этих мыслей. Сейчас уже не вызывает сомнений, что дальнейший прогресс общей патологии не может быть поставлен в зависимость от развития какой-либо одной дисциплины и даже группы их: *общая патология представляет собой концентрированный опыт всех отраслей медицины, оцененный с широких биологических позиций.* Каждая из современных медицинских и медико-биологических дисциплин вносит свою лепту в построение теории медицины. Биохимия, эндокринология и фармакология раскрывают тонкие механизмы процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне; в патологоанатомических исследованиях законы общей патологии выступают в структурном «изображении»; патологическая физиология дает их функциональную характеристику; микробиология и вирусология являются важнейшими источниками разработки этиологического и иммунологического аспектов общей патологии; генетика раскрывает секреты индивидуальности реакций организма и принципы их внутриклеточного регулирования; клиническая медицина завершает оформление общей патологии человека на основе собственного богатейшего опыта и окончательной оценки всей массы экспериментальных данных под углом зрения психологических, социальных и других факторов. Следовательно, *общая патология — это не патологическая анатомия, не патологическая физиология, не биохимия, не генетика и т. д. — это нечто более «высокое», синтетическое: это одновременно и патологическая анатомия, и патологическая*

физиология, и биохимия, и генетика, и психология, и обязательный учет исключительного значения для здоровья человека социальных факторов и т. д., т. е. это не одна из частных дисциплин, а система представлений об основных закономерностях болезней человека как целостных биолого-социальных явлениях. А потому и неправомерно, когда нередко говорят о том или ином специалисте как об общем патологе. Такого специалиста в принципе не может быть, так же как не может быть «медика вообще» или «общего нозолога», как нельзя ставить знак равенства между той или иной наукой и частной ее дисциплиной, между целым и одной из его составных частей. Однако любой специалист, видящий чуть дальше непосредственных выводов, которые вытекают из его конкретных исследований, старающийся осмыслить их более широко, уже в той или иной мере становится общим патологом и способствует дальнейшему развитию теории медицины. Другими словами, общая патология подразумевает такой подход к оценке наблюдаемых явлений, который характеризуется их широким медико-биологическим анализом.

Особенно характерно для современного этапа развития медицины то, что дисциплины, ранее бывшие преимущественно или даже исключительно экспериментальными (генетика, иммунология, биохимия, эндокринология, патологическая физиология и др.), становятся в равной мере и клиническими.

Правда, и раньше опыт клинических наблюдений, диагностики и лечения играл огромную роль в формировании теоретических основ медицины. Выдающиеся клиницисты никогда не ограничивались, как нередко считают, только постановкой вопросов, которые уже затем «научно разрабатывались» экспериментальными патологами. Чтобы убедиться в этом, достаточно вспомнить, что именно клиническим наблюдениям мы обязаны появлению и развитию ряда важнейших разделов общей патологии, например учения об иммунитете, конституции, реактивности и др.; что веками формировавшаяся нозология содержит не только клинико-анатомическое описание болезней человека, но и принципиальные выводы об общих закономерностях их развития; что, наконец, выдающиеся клиницисты, как правило, не только ставили вопрос и выдвигали проблемы, но и предлагали их принципиальное решение, которое в дальнейшем чаще всего подтверждалось и принимало конкретные формы в соответствующих экспериментальных исследованиях: «Сколько можно указать случаев, где клинические наблюдения вели к открытию новых физиологических фактов» (И. П. Павлов). И все же, несмотря на сказанное, примерно до середины XX в. в разработке теоретических вопросов медицины экспериментальная патология занимала особое положение: именно ей предназначалось проведение того, по выражению И. П. Павлова, «полного анали-

за болезненного процесса», который по понятным причинам не мог быть осуществлен на больном человеке. Возможности клинициста и экспериментатора в познании структурно-функциональных особенностей различных патологических процессов в то время были действительно несоизмеримы.

Степень этой несоизмеримости стала быстро уменьшаться благодаря общему техническому прогрессу, который в области медико-биологических исследований сказался на появлении принципиально новой возможности наблюдать на больном человеке (и, разумеется, в его интересах) все этапы патологического процесса, начиная с так называемого доклинического. Появление и быстрое развитие клинической физиологии, клинической морфологии, клинической иммунологии, клинической биохимии и фармакологии, медицинской генетики, принципиально новых методов рентгенологического исследования, эндоскопии, эхографии и т.д. необыкновенно обогатили наши знания о фактических деталях и общих закономерностях развития болезней человека. Ныне врач может следить за их динамикой и исходами в плане не только клинического наблюдения, но и достаточно полной информации о структурных изменениях, происходящих в органах и тканях. Все более широкое использование неинвазивных методов (компьютерная томография, компьютерная ультразвуковая диагностика, эндоскопические методы и др.) позволяет визуально определять локализацию, размеры и даже в известной степени характер патологического процесса, что по существу открывает пути развития *прижизненной патологической анатомии*.

Если в истории развития патологической анатомии до сих пор намечались три главных периода — анатомический (с древности до начала XIX в.), микроскопический (с первой трети XIX в. до 50-х годов XX в.) и ультрамикроскопический (после 50-х годов XX в.), то теперь можно говорить о том, что к ним присоединился четвертый. Он принципиально отличается от первых трех тем, что патологическая анатомия продельывает в нем как бы повторный цикл своего развития: если раньше она была посмертной, т.е. вступала «в строй» после клиники, то сегодня, становясь более прижизненной, она идет уже и вместе с последней. Это выражается не только в том, что специалисты по компьютерной томографии, эндоскопическим, ультразвуковому и другим методам исследования могут видеть *locus morbi*, но и во все возрастающей роли биопсии в диагностике болезней, выборе метода и контроля за ходом лечения. Наметилась даже известная конкуренция между биопсийными исследованиями и аутопсией: число первых растет, а вторых повсеместно сокращается. Это, однако, следует расценивать как отрицательное явление, свидетельствующее не о прогрессе клинико-анатомического мышления, а о преобладании чисто утилитарного, узко практи-

ческого подхода к лечебному делу над широким общепатологическим, с позиций которого роль аутопсии в современных условиях не только сохранилась в полном объеме, но и приобрела новые грани своего научно-практического значения.

Таким образом, современный клиницист, патофизиолог, биохимик и морфолог все чаще получают сведения о той или иной болезни человека не на основании изучения ее экспериментальной копии, а «из оригинала», что исключает необходимость той сложной и не всегда возможной корректировки, которой следует подвергать данные экспериментальных исследований при их переносе в клинику. Если, по словам И. П. Павлова, медицина станет наукой, «только пройдя через огонь эксперимента», то не следует забывать и того, что эксперимент в свою очередь может способствовать прогрессу медицины только тогда, когда его результаты пройдут, может быть, еще более «жаркий огонь» клинической апробации. Об этом говорил и сам И. П. Павлов: «Ничто не имеет права сделаться клиническим правилом только на основании физиологии, все должно быть проверено клиническим наблюдением, получить клиническую санкцию; иначе сказать: физиология всегда должна играть роль только советчика и никогда не выступать в роли решающего судьи». Сказанное отнюдь не приуменьшает первостепенного значения дальнейших всесторонних экспериментальных исследований для выяснения механизмов патологических процессов и развития общей патологии. Вместе с тем современная клиника все большую часть этой работы берет на себя, все смелее идет на решение многих вопросов своими собственными силами, не передавая их так называемой классической экспериментальной патологии.

Такое положение выдвигает принципиально новые задачи перед научно-исследовательскими институтами клинического профиля: если и раньше они были призваны наряду с лечебной работой осуществлять научные исследования, то теперь этот последний аспект должен занять в их деятельности особое, фактически центральное положение. Быстро расширяющиеся возможности изучения механизмов патологических процессов непосредственно у человека диктуют постепенное перемещение центра тяжести не только прикладных, но и фундаментальных теоретических исследований в клинические институты. В них должны всесторонне разрабатываться и в окончательном виде формулироваться основные положения общей патологии человека.

И. В. Давыдовский по этому поводу писал: «Для широкого круга патологов, работающих в обстановке клиник, больниц, создается опасность превратиться в лабораторный отсек медицины, в специалистов, обслуживающих только непосредственные задачи практики. Многие из них отходят от научно-исследовательских задач, т.е. от глубоких теоретических исследований,

составляющих, как известно, сердцевину всякой науки. Философия, со своей стороны, зарегистрировала этот отход от теории как позитивизм, прагматизм с их ставкой на практическую полезность факта, на практическую выборность мысли... Такой прагматический уклон в науке, фактически отвергающий изучение общих закономерностей развития явлений природы, выхолащивает идейное содержание науки, закрывает путь к познанию объективной истины».

Современный этап развития общей патологии характеризуется рядом особенностей. Прежде всего следует подчеркнуть, что параллельно с продолжающейся дифференциацией медико-биологических дисциплин, которая, как утверждают, стала намечаться еще среди врачей древней медицины, т. е. при появлении новых, все более узких специальностей, а следовательно, и более узких взглядов на ту или иную болезнь, все отчетливее проявляется и противоположная тенденция — сближение, а подчас и слияние разных методов исследования в новые, синтетические комплексы, позволяющие взглянуть на изучаемый процесс одновременно с разных сторон как на целостное явление. В настоящее время сближение четко проступает, например, в обрисовке единой структурной основы процессов жизнедеятельности клетки биохимиками, с одной стороны, и морфологами — с другой. При этом структурные и функциональные изменения познаются не порознь с последующим сопоставлением тех и других, а одновременно, в их неразрывном единстве. В итоге «этот синтез реально приводит к невозможности разграничения всех трех классических дисциплин, на которых выросла медицина, — морфологии, физиологии и биохимии. Соответствующие методы взаимно проникают и дополняют друг друга» (И.В.Давыдовский).

Это сближение методов исследования патологических процессов все в большей мере распространяется на область клинической медицины, т. е. на больного человека. В результате происходит не только дифференциация специальностей, о которой мы часто говорим, но и их своеобразная интеграция в «одном лице». В самом деле, не является ли клиницист-гастроэнтеролог одновременно и патоморфологом, когда он осматривает слизистую оболочку желудка и обнаруживает в ней язву, опухоль, и, кроме того, еще патофизиологом и биохимиком, когда он наблюдает реакцию данного участка слизистой оболочки на введение тех или иных препаратов? Таким же образом специалист совмещает в себе и клинициста, и патофизиолога, и морфолога, когда он по эхограмме определяет размеры и локализацию опухоли сердца, толщину стенки последнего, длину тромба и т. д. В свете изложенного исторический ход познания болезней человека в самой общей форме представляется примерно так: от взгляда врачей древности на больного как на систему цельную,

неделимую и вместе с тем таинственную, к появлению все новых и далеко отстоящих друг от друга дисциплин, способствующих познанию разных сторон патологических процессов, причем не столько на больном человеке, сколько в эксперименте на животных, и вслед за этим — все более четкая тенденция к конвергенции этих же дисциплин и возврат к больному человеку как целостной системе, но уже на принципиально новом уровне возможностей познания этой целостности.

Весьма характерно для современного этапа развития общей патологии и то, что медицинские проблемы все чаще рассматривают и обсуждают не в узко специальном, а в широком биологическом, эволюционном плане. Крупнейшие ученые давно уже подчеркивали принципиальное единство механизмов, лежащих в основе процессов жизнедеятельности здорового и больного организма [Р. Вирхов, К. Бернар, С. М. Лукьянов, И. П. Павлов, И. В. Давыдовский и др.]. Очень точно и образно эту мысль выразил К. Бернар: «Осмелится ли кто-нибудь теперь утверждать, что нужно различать законы жизни в патологическом состоянии от законов жизни в состоянии нормальном? Это означало бы различать законы механики в разрушающемся доме от механических законов прочно стоящего дома». Однако если в прошлом важное положение о единстве физиологического и патологического имело, скорее, характер отвлеченного теоретического постулата, то теперь оно чем дальше, тем во все большей степени становится руководящим правилом при анализе процессов, протекающих в больном организме. Это нередко приводит к переоценке ставших традиционными представлений о сущности приспособительных реакций организма, степени их целесообразности, тактике врача по отношению к ним и др.

Существенной особенностью современного этапа развития общей патологии является то, что в отличие от прошлого века, когда лидирующее положение в раскрытии основных закономерностей патологических процессов поочередно занимали то одна, то другая частная дисциплина — семиотика, нормальная и патологическая физиология, патологическая анатомия, микробиология, биохимия, теперь все они движутся вперед более или менее единым фронтом, в теснейшей связи друг с другом, а возникающие новые специальности и их ветви быстро занимают соответствующее место в этом общем строю. Общее направление исследований все более смещается в сторону изучения молекулярного уровня организации. Именно на этом уровне решаются важнейшие проблемы онкологии, кардиологии, инфекционной патологии, иммунологии и др. В орбиту молекулярной биологии и патологии, в центре которых сегодня находятся биохимия, генетика и фармакология, вовлекаются и многие «старинные» дисциплины (патологическая анатомия, физиология, микробио-

логия и др.), оснащенные наряду с классическими методами и новейшими, позволяющими им принимать одинаково активное участие в разработке сложнейших проблем патологии клетки. Поэтому лишено каких-либо оснований мнение А. Д. Сперанского о том, будто бы «морфология уже окончательно потеряла командные высоты». Историческое развитие общей патологии в настоящее время достигло такого уровня, когда на «командных высотах» присутствуют все дисциплины и только их комплекс, а чем дальше, тем больше — и синтез являются основной движущей силой прогресса клинической и экспериментальной медицины.

Перемещение «центра тяжести» медико-биологических исследований на молекулярный уровень, по-видимому, означает очередной период в истории развития общей патологии — период, который рано или поздно должен будет смениться или, скорее всего, дополниться периодом «синтетическим», т.е. таким, когда исследователи начнут приближаться к решению главной задачи — пониманию работы организма как сложнейшей целостной системы. Это должно будет, как и прежде, сопровождаться новой взаимной перегруппировкой частных дисциплин и новой их общей целевой переориентацией.

Современная общая патология включает: 1) обобщение фактических данных биохимических, морфологических, генетических, патофизиологических и других исследований с целью формирования представлений о закономерностях работы того или иного органа, системы при различных болезнях; 2) дальнейшее изучение так называемых типовых патологических процессов — дистрофии, воспаления, нарушений кровообращения, репаративной регенерации и др.; 3) разработку проблем этиологии, патогенеза и морфогенеза болезней человека; 4) развитие философско-методологических аспектов биологии и медицины (проблемы целесообразности, соотношения структуры и функции, части и целого, внутреннего и внешнего, социального и биологического, детерминизма, целостности организма, невизма и др.) на основе осмысления всей совокупности фактов, полученных в различных областях медицины под историческим углом зрения; 5) в качестве конечной цели — формирование теории медицины вообще и учения о болезни в частности.

Особо следует отметить, что *общая патология является фундаментом для построения научно обоснованной системы не только лечения болезней, но и их профилактики.* Из безусловно правильного представления о том, что болезнь легче предупредить, чем лечить, вовсе не следует, как это приходится слышать, будто бы сама профилактика как система действий врача проще лечения. Эффективная, всегда и при всех условиях безотказно действующая профилактика требует столь же точных научных данных об

этиологии и патогенезе болезней человека, как и лечение. Изучение эпидемиологии различных болезней и так называемых факторов риска, безусловно, полезно и может привести к снижению заболеваемости и смертности от той или иной болезни, но не к окончательной победе над ней. Другими словами, профилактика так же, как и лечение, должна быть этиотропной и патогенетической, т.е. основанной на положениях общей патологии, а из этого следует, что задачи ее, как подчеркивал И. В. Давыдовский, полностью сливаются с задачами теоретической медицины.

Прогресс в формировании основных положений общей патологии в значительной мере определяется проблемой *специализации ученого*. Давно уже обращено внимание на недостатки узкой специализации, не сопровождающейся стремлением ученого расширить круг собственных интересов и придать более общее «звучание» результатам своих исследований. Эта мысль прослеживается в высказываниях выдающихся исследователей на протяжении всей новейшей истории биологии и медицины. Еще в начале XIX в. Ж. Ламарк писал о том, что «человек, изошрившийся в каком-нибудь предмете, обширном даже, но замкнутом, может своими суждениями доставить нам доказательства и своей опытности, и своей осведомленности во всех деталях той области, которая является объектом его наблюдения и изучения. Однако если он мало разнообразил круг своих идей и познаний, если он остался чуждым большинству тех идей и знаний, которые он мог получить из другого источника, то в действительности он займет на лестнице различных ступеней интеллектуального развития лишь умеренную по высоте ступень... и ему не под силу будет уяснить себе или основать истинную философию разрабатываемой им науки».

В середине XIX в. в связи с бурным развитием естествознания и быстрым накоплением множества частных фактических данных опасность утраты общей перспективы развития биологии и медицины сильно возросла. В 1885 г. В. В. Пашутин писал: «Обобщающие полеты ума в сфере патологических явлений совершенно необходимы, так как запас детальных фактов в настоящее время очень велик и получает характер, за недостатком обобщений, тяготеющего ум балласта, с которым едва может справляться наша память. Само собой разумеется, что при философском отношении к существующему фактическому материалу легко обнаруживается всякая односторонность наших знаний и неизбежно всплывает ряд вопросов, часто бьющих в самую суть дела».

В 1910 г. М. Ферворн высказал в принципе ту же мысль: «Необходимое требование для успеха какой-либо науки заключается в том, чтобы специальная работа никогда не теряла из виду

общей цели, высшей своей задачи, чтобы стало возможным планомерное исследование. Оно возможно только тогда, когда исследователь обладает общим взглядом на всю область — географической картой, на которой исчезают маленькие, незначительные предметы, и только важные и полные значения факты, воззрения и проблемы, обрисованные лишь главными штрихами, совместно выступают, соединяясь в одну общую картину».

Из приведенных высказываний выдающихся ученых следует: чтобы не терять из виду дальнюю перспективу работы и возможные выходы ее в теоретические обобщения, исследователь, подобно живописцу, периодически отходящему от полотна для оценки издали создаваемой картины, должен время от времени останавливаться, раздумывая над тем, какая общая тенденция вырисовывается из получаемых им частных фактических данных.

Нельзя не вспомнить и слова, которые произнес около полувека назад И. В. Давыдовский: «Современная медицина ушла почти целиком в анализ, синтез отстает, отстают обобщающие представления, на которых только и можно построить более или менее стройное учение о болезнях». В этих словах не только констатация факта, но и призыв к дальнейшему развитию общей патологии — призыв, который сегодня не только не устарел, но чем далее, тем во все большей степени звучит как насущная задача теоретической и практической медицины.

К сожалению, этот призыв остается без ответа: число научных трудов, касающихся частных вопросов медицины, как и прежде, несоизмеримо больше, чем работ, посвященных проблемам общей патологии. Причем с годами эта диспропорция неуклонно возрастает. Например, в подавляющем большинстве крупных зарубежных современных руководств по общей патологии [Robbins L., 1974; Walter F., Israel M., 1979; Neville N., 1983; Rubin E., Furber J., 1990, и др.] при наличии в них многочисленных и ценных фактических данных собственно общей патологии, т. е. теоретическому осмыслению этих данных, уделяется очень мало места. Фактология и прагматизм в этих руководствах полностью поглощают то, что В. В. Пашутин называл «обобщающими полетами ума». В них можно найти исчерпывающие сведения о значительных достижениях в области субклеточной биологии и патологии, по-новому раскрывающих сущность дистрофических изменений клеток, их сложную биохимическую основу, о всевозможных преобразованиях ультраструктур ядра и цитоплазмы при разнообразных патогенных воздействиях и т. д., но почти ни слова не говорится о том, как же все эти многочисленные и принципиально новые данные о работе клетки в условиях нормы и при патологии повлияли на традиционное учение о дистрофии, регенерации, воспалении, гипертрофии и др., как модернизировали они это учение, в какой мере спо-

собствовали дальнейшему развитию существующих представлений о проблемах этиологии, патогенеза, общей теории болезней и т. д. В этих руководствах мы не найдем материалов, касающихся и таких центральных вопросов общей патологии, как проблемы общего и местного, адаптации и компенсации нарушенных функций, организма как единого целого, нервизма и др. Создается впечатление, что внимание авторов привлекало исключительно движение «внутри клетки» без более широкого осмысления результатов этого движения.

В целом можно говорить о том, что главной тенденцией в ходе исследовательской мысли в области биологии и медицины был *постепенный переход от изучения более крупных структур и их функций ко все более мелким*. В области, в частности, патологической анатомии это нашло выражение в переходе от макроскопического анализа патологических процессов (Дж. Морганьи, К. Рокитанский) к микроскопическому (Р. Вирхов), а теперь уже к молекулярному, а затем скорее всего и к атомарному анализу, при котором морфология по существу сливается с биохимией и генетикой.

В конце XVIII — начале XIX в. физиология, патофизиология, патологическая анатомия, лабораторные методы исследований держались «на черте» в основном органного уровня, постепенно переходя к тканевому. Научная биохимия только формировалась, микробиология была в зачатке, генетики и иммунологии практически еще вообще не было. Это был период представлений о процессах жизнедеятельности в самых общих, малоконкретных чертах. До понимания сущности этих процессов было еще далеко, и, не имея достаточного фактического материала, многое приходилось додумывать, рассуждать, спорить по многим проблемам. Естественно, что на такой почве появились различные философские, общепатологические теории, течения, взгляды, виталисты, полагающие, что биологические процессы в принципе непознаваемы, так как регулируются нематериальной мифической жизненной силой (*vis vitalis*), различные *натурфилософские школы* (Тревиранус, Окен и др.), так называемые *механистические материалисты* и др. Параллельно конкретной исследовательской работе ученым приходилось участвовать в непрерывно и весьма остро протекающей полемической борьбе, дискуссиях по широкому кругу проблем и вопросов. Это требовало высокой общей культуры и образованности, широты взглядов, свободного владения проблемами, часто не имеющими прямого отношения к биологии и медицине. И такие ученые были. Они чем-то напоминали гигантов эпохи Возрождения: помимо своих научных трудов, они оставили нам замечательные образцы рассуждений по общим вопросам развития науки, ее будущего, общественного значения, ее места в прогрессе общей куль-

туры, о цивилизации, гуманизме. Вспомним замечательные книги и статьи, посвященные общим вопросам развития науки, которые оставили нам Р. Вирхов, К. Бернар, И. М. Сеченов, Э. Геккель, Г. Гельмгольц, Ч. Дарвин, Д. И. Менделеев, И. И. Мечников, С. М. Лукьянов, Н. И. Пирогов, Э. Дюбуа-Реймон, А. И. Герцен, Д. И. Писарев, К. А. Тимирязев и многие другие. И. П. Павлов в статье в память Гейденгайна писал о том, что его «научная работа вставлена, так сказать, в раму высокого литературного искусства». Именно к этому времени следует отнести расцвет, своеобразный пик взлета общепатологической мысли, т.е. попыток широко поставить и по возможности решить принципиальные вопросы общих закономерностей процессов жизнедеятельности в норме и патологии. Теперь, спустя столетие, фактологическая сторона научных трудов этих ученых во многом уже утратила свое значение, ушла в прошлое, точнее, мы говорим о ней как о когда-то заложенном фундаменте научной медицины, здание которой сегодня взметнулось далеко ввысь. Но общетеоретические, философские, методологические работы этих ученых сохраняют вечную свежесть, они и сегодня, как и прежде, а может быть, в еще большей степени поражают и волнуют широтой и глубиной мысли, силой предвидения, яркостью и образностью языка, оставаясь образцом и примером статей по общим вопросам медицинской науки и практики.

В начале 40-х годов XX в. в развитии медицинской науки появились принципиально новые тенденции, что главным образом было обусловлено бурным техническим прогрессом и широким использованием его достижений в биологической науке и медицинской практике. Это выразилось в быстром развитии биохимии, вирусологии, фармакологии, тончайших методов исследования отдельных клеток, появлении гистохимии, электронной микроскопии, иммунохимии, радиоавтографии и др. Исследователи получили доступ к наблюдению и изучению тончайших механизмов работы отдельных клеток, их мембранного, рецепторного аппарата и т. д. Можно сказать, что медицинская наука вторглась в клетку всем комплексом своих дисциплин — биохимией, фармакологией, иммунологией, морфологией, генетикой и др. Теперь все внимание ученых сосредоточилось прежде всего на изучении внутриклеточных процессов, и медицинская наука в целом чем далее, тем во все большей мере переходит на молекулярный уровень исследований. На этом пути (особенно в последние десятилетия) достигнуты грандиозные успехи в области фармакологии, биохимии, генетики, токсикологии, нейрофизиологии, в понимании тончайших структурных основ процессов жизнедеятельности, что существенным образом сказалось на лечебном деле при сердечно-сосудистых, инфекционных, онкологических, психических и других болезнях. Все это вполне обо-

снованно убеждает медицинский научный мир в правильности выбранного пути и в том, что на этом пути могут быть решены основные проблемы патологии человека.

При таком ходе дела, а именно: при все большем сосредоточении внимания исследователей на уровне молекулярных процессов, вполне естественно, что параллельно стал ослабевать интерес к обсуждению общих вопросов патологии, которое, как было отмечено, занимало столь большое место в научных дискуссиях в еще недалеком прошлом. В итоге в литературе появляется все меньше работ общего характера, философского плана, в которых проявляется стремление окинуть взглядом современное направление движения исследовательской мысли и обсудить перспективы дальнейшего развития теоретической медицины. Наверное, это естественный ход событий: все бóльшая концентрация мысли на одном предмете формирует своеобразную доминанту, которая приводит к ограничению кругозора исследователя, сосредоточенного исключительно на том или ином конкретном вопросе, причем нередко весьма узком. В результате этого за последние десятилетия из исследователей, «погрузившихся» в глубины клетки, постепенно сформировался новый тип ученого прагматика-фактолога, поглощенного решением того или иного крайне узкого, хотя и, может быть, очень важного вопроса, и перестающего задумываться над тем, что делается «вокруг» и какое значение могут иметь добытые им факты для понимания работы всего организма. Печально, что такие «узкоколейные» ученые, приносящие несомненную пользу науке, но вместе с тем далекие от реальной клинической обстановки и от понимания болезни как сложного процесса, охватывающего целиком весь организм, ошибочно уверены в том, что работы, выполненные исключительно на молекулярном уровне, могут решить все главные проблемы патогенеза болезней человека.

Таким образом, намечаются как бы все нарастающее раздвоение, отрыв друг от друга двух основных путей познания биологических процессов — *аналитического*, с одной стороны, и *синтетического*, с другой. Если говорить о преимущественно аналитическом пути, то его положительное значение определяется прежде всего важными практическими результатами: выдающиеся и намечающиеся в ближайшем будущем еще более значительные успехи в лечении психических, неврологических, сердечно-сосудистых болезней, ряда вирусных, бактериальных инфекций, различного рода травматических повреждений непосредственно связаны с успехами современной биохимии, фармакологии, генетики, биотехнологии и др. Благодаря этим успехам распознается, предупреждается и даже исправляется все большее число структурно-функциональных изменений на молекулярном уровне, т.е. тех первичных «мест полома» по И. П. Павлову, где

завязывается патологический процесс и где он «берет начало» своего дальнейшего развития. Речь идет о все расширяющихся возможностях распознавания и коррекции тончайших генетических дефектов, нарушений отдельных звеньев синтеза белков, ферментов и т.д.

Вместе с тем, как отмечено, этот все нарастающий уход, в частности стремление понять причину и сущность той или иной болезни через расшифровку процессов, развертывающихся исключительно на молекулярном уровне, вполне закономерно сопровождается ультраспециализацией ученого, прогрессирующим сужением его поля зрения, утратой интереса к постановке и обсуждению более крупных, общетеоретических проблем, философского осмысления процессов жизнедеятельности, работы организма как сложнейшей целостной системы, т.е. ко всем тем проблемам или, как говорил И. П. Павлов, «проклятым вопросам», о которых так ярко и умно писали так называемые старые авторы и к которым столь неохотно возвращаются современные.

Но можно ведь и так поставить вопрос: а что же плохого в таком положении дел, коль скоро именно оно приносит столь ощутимые успехи в познании сущности болезней человека и борьбе с ними. Вопрос вполне правомочный, во многом обоснованный и все же не столь просто решаемый, как это может показаться на первый взгляд. В самом деле, трудно себе представить дальнейшее развитие общей теории медицины, учения о болезни и других фундаментальных вопросов теоретической медицины, опираясь исключительно на значение молекулярных механизмов и оставляя в стороне процессы, развертывающиеся при этом на тканевом, органном, системном и организменном уровнях. В этих условиях отпадает какая-либо возможность обсуждать такие общие проблемы медицины, как проблема этиологии, патогенеза, части и целого, компенсации нарушенных функций и др., поскольку эти проблемы не какого-то одного уровня организации, а только всех вместе взятых в их теснейших взаимодействиях и взаимоотношениях. Внутриклеточные молекулярные изменения, как правило, «не выходят» непосредственно в клинику, они опосредуются и корректируются многочисленными регуляторными механизмами на разных уровнях организации и могут полностью компенсироваться.

Одним из примеров прогрессирующей специализации, ухода в частности, является наблюдаемое уменьшение числа патолого-анатомических исследований, что начинает входить в сознание медицинских работников чуть ли не как естественное и положительное явление, вполне оправданное в современных условиях. Между тем вскрытие остается главной и единственной возможностью видеть всю панораму болезни в ее динамике как таковой и под влиянием лечения. Антинаучно объяснить уменьше-

ние числа вскрытий экономическими причинами, их дороговизной, а еще хуже и ошибочнее — тем, будто бы методы клинической диагностики стали столь совершенны, что надобность в аутопсии становится меньшей. А между тем известно, что процент расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов только по основному заболеванию остается стабильно высоким. Конечно, этому много причин, но принципиальная сторона вопроса о патологоанатомических исследованиях — *аутопсия была и остается важнейшим и даже все возрастающим по своему значению инструментом решения проблем общей патологии в их структурном аспекте.*

Среди причин ослабления внимания к проблемам общей патологии не последнее место занимают и некоторые аспекты современной системы медицинского образования, особенно методологии формирования мышления студента как врача и ученого. Главная из этих особенностей состоит в резком преобладании изучения частных над ознакомлением с общими закономерностями возникновения и развития патологических процессов. Вполне самостоятельных дисциплин стало столь много, что в процессе знакомства с обилием частных фактических данных в области каждой из дисциплин студент не в состоянии уловить общую перспективу, т.е. ту равнодействующую, которая, складываясь из множества отдельных фактов, позволяет видеть общие закономерности процессов жизнедеятельности в норме и при патологии. Студенты-медики из года в год «начинаются» все бóльшим числом фактических данных, хотя до того, как они определились в той или иной конкретной специальности, им необходимо прежде всего знание законов работы здорового и больного организма, т.е. знание не столько одних фактов, сколько принципов.

Отмеченная ситуация возникла не сегодня. Еще Д. И. Менделеев подчеркивал, что «необходимо возвыситься до абстрактов, потому что они кратко резюмируют множество конкретов. В этом сочетании конкретного, или действительного, с абстрактным, или отвлеченным, и должно видеть настоящий смысл высших учебных заведений и главную трудность их прохождения». Более 50 лет назад И. В. Давыдовский по этому поводу писал: «Но должны ли частные закономерности подменять собой общие, должны ли частные темы подменять ведущие проблемы медицины и патологии? Не кажется ли, что современное преподавание теоретических основ, и не только на кафедрах патологической физиологии, но и на кафедрах патологической анатомии в значительной мере выхолощено, и соответствующие руководства, нанизывая частные факты один за другим, почти не считают нужным прибегать к необходимым обобщениям. Наш студент завален огромным количеством дисциплин: в каждой дис-

циплине приводится огромное количество тех или иных фактов различного значения: все дисциплины не только растут в листаже и в количестве учебных часов; они почкуются, создавая новые дисциплины с новыми курсами, пусть факультативными. Но за всем этим мы забыли о предмете, который бы развивал в студенте общепатологическое мышление, который, оперируя всевозможным материалом (морфологическим, физиологическим, химическим, иммунологическим, экспериментальным, клиническим и т.д.), помог бы студенту освоить общие закономерности, давал бы принципиальные установки, то, что вооружало бы его для правильного понимания частностей».

Из сказанного И. В. Давыдовский делает вывод принципиального значения: *«Необходимо решительным образом поставить вопрос об общей патологии как об особом предмете, имеющем огромное методологическое значение в системе медобразования ... Не будем скрывать того, что оканчивающий медвуз студент, а также и врачебная масса в основном слабо владеют медицинской теорией или последняя стоит как-то особняком, не вытекая из повседневной практики врача и не питая этой практики в нужной степени. Теоретический фронт выглядит слабым и на страницах наших научных журналов, предпочитающих описание фактов их интерпретации, часто не делающих даже попыток поставить вопрос на надлежащую теоретическую и принципиальную высоту».* Эти слова выдающегося патолога можно считать пророческими, за прошедшие полвека они не только не устарели, но звучат еще более злободневно. Так, в частности, до сих пор остается без должного внимания призыв И. В. Давыдовского ввести самостоятельный курс общей патологии в систему высшего медицинского образования и создать учебник по этому предмету. Такой учебник должен включать сведения об основных положениях учения об этиологии и патогенезе болезней человека, о наиболее общих закономерностях возникновения, течения и исходов болезней, о современном решении таких вечных проблем медицины, как проблемы общего и местного, локализации, реактивности, причинности, целесообразности, соотношения структуры и функции, нервизма и многих других, причем не в кратком, сделанном вскользь изложении, как это делается в современных курсах по отдельным дисциплинам, а подробно, в историческом аспекте, с уделением особого внимания соответствующим философско-методологическим основам этих проблем.

Конечно, имеются и объективные трудности написания такого учебника, который, безусловно, создать сложнее, чем любой другой: каждая проблема, каждый вопрос в нем должны быть изложены, во-первых, просто и ясно и, во-вторых, на основании органического синтеза фактических данных не той или иной

одной, а многих дисциплин — биохимии, морфологии, физиологии, генетики, иммунологии и др. Преподавание курса общей патологии, несомненно, требует формирования и нового типа педагога, который был бы в силах преподавать этот предмет не в плане давно уже устаревшего синтеза патологической анатомии и патологической физиологии, а опираясь на фактические данные значительно более широкого комплекса дисциплин. Особый курс общей патологии и соответствующее учебное пособие в настоящее время крайне необходимы, причем не только студентам. Нередко в научно-исследовательские учреждения приходят молодые люди непосредственно после окончания вуза и, сразу специализируясь в одном из разделов той или иной дисциплины, становятся со временем знатоками только в этой узкой области знаний, не видя ничего «вокруг», т.е. за пределами своих занятий и интересов: «Специальное образование обыкновенно стесняет умственный кругозор учащегося и нередко уродует человека для того, чтобы сформировать искусного ремесленника» (Д. И. Писарев). Таким специалистам в дальнейшем бывает трудно или вовсе не по силам подняться до уровня руководителя учреждения, стать лидером крупного коллектива, который мог бы намечать новые пути исследования не только в какой-то узкой области, но и в широком диапазоне различных разделов своей дисциплины. А это в свою очередь становится тормозом для успешного решения центрального звена кадрового вопроса науки — подготовки ее «высшего командного состава», т.е. руководителей научных школ.

Нельзя пройти мимо и того отрицательного следствия отказа от дальнейшего развития общей патологии и ее подмены фактологией, что такая подмена чревата не только снижением уровня общего развития врача и исследователя, его мировоззрения, методологических взглядов и т.д., но и тем, что образовавшийся при этом вакуум всегда заполняется такими средневековыми антинаучными явлениями, как уход в мистицизм, в веру в высшую нематериальную силу и другие разнообразные проявления бесплодного для науки идеализма, веру во всевышнюю силу и т.д. Раньше эту мифическую силу называли «энтелехийей», «доминантой», «жизненной энергией», теперь выдвигают представление об «адаптационной энергии», о «нейтральном монизме», «космической душе», независимой от деятельности человеческого мозга. В качестве попытки вплести идеалистические нити в материалистическую ткань современной общей патологии следует рассматривать пропаганду так называемой теоретической патологии, которая якобы является такой формой обобщения сведений о большом человеке, которая, кроме положений «практической» общей патологии, включает в себя рассуждение о роли «высших» духовных (небесных?) элементов в формиро-

вании и развитии болезней человека. Совершенно очевидно, что подобные попытки развивать проблемы общей патологии серьезного рассмотрения не заслуживают, являются совершенно бесплодными и представляют собой новую форму все того же старого витализма. Все это сопровождается неизбежным возвратом к откровенному идеализму, мистицизму, гороскопической чепухе и прочим бредням средневекового образца, что сегодня делать открыто вовсе не стыдятся наши средства массовой информации. Прав был Ф. Энгельс, когда утверждал, что тот, кто выступает против всякой философской системы, неминуемо оказывается в сетях самой плохой философской системы.

В целом напрашивается вывод о том, что ни исключительно аналитический, ни исключительно синтетический (общепатологический) подход к решению проблем патогенеза болезней человека не могут быть достаточно плодотворными. Достижения молекулярной патологии не должны стоять особняком, сами по себе, они должны способствовать расширению и углублению представлений, сложившихся на более ранних этапах развития медицины и вместе с ними способствовать дальнейшему прогрессу общей патологии.

Знакомство с историей развития общей патологии в течение последних 150—200 лет, т.е. начиная с того времени, когда она была поставлена на прочную научную основу, показывает, что в этом ее развитии определяются несколько основных тенденций.

Первая из них заключается в том, что *общая патология чем далее, тем во все большей степени приобретает междисциплинарный, а точнее, наддисциплинарный характер*. Так, если в первой половине прошлого века общая патология была неразрывно связана фактически только с двумя дисциплинами — патологической анатомией и патологической физиологией, то в дальнейшем, по мере развития микробиологии, биохимии, генетики, иммунологии, вирусологии, гигиены, социальных аспектов медицины и других дисциплин, она, вбирая в себя основные достижения каждого из этих частных разделов медицинской науки, все более абстрагировалась от них, превращаясь в свод основных закономерностей возникновения, развития и исходов патологических процессов. В настоящее время общая патология представляет собой вполне самостоятельную ветвь медицины, а именно ее *теоретический фундамент*.

Вторая тенденция в развитии общей патологии состоит в том, что *если ранее ее положения основывались в существенной степени на экспериментальных данных, то теперь все ощутимее становится вклад, который вносят в общую патологию материалы, полученные и в клинике*. Ранее в лечебных учреждениях в основном выдвигали проблемы, решали же их, как правило, в лабораториях в опытах на животных, где легче было осуще-

ствить всестороннюю разработку поставленного вопроса. Теперь положение заметно изменилось. Современная клиника, оснащенная приборами, которые позволяют визуально наблюдать за всеми стадиями патологических процессов (ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др.), получившая возможность с помощью эндоскопических методов иметь представление о морфологических изменениях органов и осуществлять широкий спектр биохимических, иммунологических, фармакологических и патофизиологических исследований, не только ставит тот или иной вопрос, но и все больше участвует наряду с экспериментом в разработке этого вопроса. На этой основе возникли и быстро развиваются клиническая биохимия, клиническая морфология, клиническая патофизиология, клиническая фармакология, клиническая иммунология и другие направления, играющие важную роль как в диагностике и лечении болезней человека, так и в решении вопросов этиологии и патогенеза. Поэтому основная задача современных клинических научно-исследовательских институтов состоит в том, чтобы быть не только лечебными учреждениями, но в равной мере и подлинной базой фундаментальных теоретических медико-биологических исследований. Для этого, в частности, необходимо, чтобы лаборатории этих институтов изменили свою роль подразделений, в основном только «обслуживающих» клинику (что сейчас наблюдается нередко), и, возглавляемые крупными учеными, стали бы центрами, где на основе данных повседневной практической работы выдвигают новые идеи и осуществляют их комплексную клинико-экспериментальную разработку. Все это в целом должно способствовать превращению старой общей патологии в современную *общую патологию человека*.

Третья тенденция состоит в том, что, поскольку объектом исследования таких дисциплин, как биохимия, генетика, микробиология, вирусология, фармакология и иммунология, являются процессы, развертывающиеся внутри клеток, *источником накопления новых фактических данных, обеспечивающих дальнейшее развитие общей патологии, во все большей степени становится молекулярный уровень организации (сравнительно с «господствующими» ранее анатомическим и тканевым)*. Сосредоточение внимания современных исследователей на внутриклеточных процессах, обусловившее возникновение и развитие субклеточной (молекулярной) биологии и патологии, принесло, несомненно, богатые плоды. Были раскрыты тончайшие и сложнейшие механизмы внутриклеточных процессов и разработаны методы нормализации функции клеток после ее повреждения. На основе данных биохимических исследований существенно углубились и расширились представления о дистрофических процессах. Новой главой в проблеме нарушений кровообращения явилось учение

о микроциркуляции. Электронно-микроскопические методы позволили детально изучить внутриклеточные регенераторные процессы, о которых ранее не имели понятия. Раскрытие внутриклеточных механизмов работы иммунокомпетентных клеток обусловило огромный прогресс в области иммунологии и иммунопатологии. С помощью молекулярно-генетических исследований прояснились многие вопросы наследственности вообще и наследственных болезней в частности. Новейшие исследования субклеточной организации и функции нейронов и межнейрональных связей (синапсов) способствовали коренным изменениям в понимании механизмов развития нервных и психических болезней. Подавляющее большинство успехов в области терапии обусловлено изысканиями фармакологов в направлении лекарственной коррекции нарушений нормального течения внутриклеточных процессов и т.д.

Оглядываясь назад, сегодня можно говорить о том, что Р.Вирхов, провозгласив принцип «целлюлярной патологии», только приступил к практической разработке ее проблем, действительный же расцвет «целлюлярной патологии» наступил только сейчас, и еще большего ее развития следует ожидать в будущем.

Четвертая тенденция в историческом развитии общей патологии тесно связана с предыдущей и заключается в следующем: *возрастающее сосредоточение усилий исследователей на изучении внутриклеточных процессов наряду с его положительным значением имеет и ту негативную сторону, что это «углубление» в клетку все заметнее отвлекает внимание ученых от дальнейшей разработки не менее важной проблемы организма как единого целого*, от понимания того, что его реакции на внешние воздействия представляют собой реакции сложнейшей системы, а не автономные ответы той или иной из множества составляющих его клеток или отдельных их групп. Следствием такого отвлечения от общего и ухода в частности явилось, например, такое понятие, как «клеточная» проблема. В основе этого понятия лежит точка зрения, согласно которой вопросы патогенеза многих важнейших болезней человека (сердечно-сосудистые, опухоли и др.) и поиски эффективных методов борьбы с ними якобы могут быть успешно решены исключительно путем все более глубокого познания внутриклеточных процессов и возрастающего умения их регулирования в условиях нормы и патологии. Такая точка зрения в отношении стратегических задач медицинской науки находит отражение в учебниках, крупных руководствах по патологии (особенно зарубежных), в которых освещение частных вопросов патологии клетки занимает все больше места за счет прогрессирующего снижения интереса к обсуждению общих проблем этиологии, патогенеза, теории болезни и т.д.

Нельзя, конечно, сказать, что за последние десятилетия общая патология совсем не обогатилась новыми крупномасштабными концепциями. В качестве последних можно сослаться на учение о стрессе, широко известные представления об общем адаптационном синдроме, на принципиально важное для клинической учение об интерорецепции и связях внутренних органов с высшими отделами центральной нервной системы, разработку проблемы антагонистической регуляции функций и приспособительных рекомбинационных преобразований в живых системах, на новые доказательства в пользу принципа единства структуры и функции и др. Но все это только отдельные примеры, в целом же можно утверждать, что сегодня в научных медицинских исследованиях аналитическая сторона преобладает над синтетической, частные факты мало или совсем не рассматриваются в аспекте работы организма как единого целого.

Между тем обсуждаемая проблема части и целого, общего и местного не должна восприниматься в качестве некоего праздного теоретизирования, весьма далекого от практики. Напротив, эта проблема весьма актуальна прежде всего в практическом отношении: многовековой и особенно современный опыт клинической медицины свидетельствует о том, что полной победы над той или иной болезнью, как правило, не удастся достигнуть, если при этом придерживаться локалистических концепций и недооценивать ту радикальную коррекцию, которой подвергаются местные, внутриклеточные изменения в системе целостного организма, нередко вплоть до их полного нивелирования. Другими словами, в системе целостного организма в принципе нет и не может быть исключительно «клеточных проблем», все эти «клеточные проблемы» одновременно являются в равной мере и «неклеточными». Из сказанного следует, что эта тенденция в развитии общей патологии в отличие от первых трех не может рассматриваться как прогрессивная. Ее развитие следует не стимулировать, а, напротив, по возможности сводить на нет, стремясь при изучении жизненных явлений к гармоничному сочетанию глубокого анализа фактических данных молекулярной патологии с их синтетическим осмыслением с позиций организма как целостной системы.

Наконец, пятая тенденция в истории развития общей патологии, а точнее, вывод, который можно сделать из нее, состоит в том, что *из всех философско-методологических подходов, которыми сознательно или интуитивно руководствовались исследователи при интерпретации фактических данных и формулировании общетеоретических положений, единственно плодотворным и перспективным оказался подход, основанный на принципах диалектического материализма.* На это положение, имеющее принципиальное значение, следует обратить особое внимание. Дело в том,

что сегодня, встав в кильватер американизированного прагматизма, узко практического, чисто фактологического подхода к решению теоретических вопросов медицины и увлекшись мистически-религиозным толкованием процессов жизнедеятельности, многие наши философы от медицины все дальше уходят от обсуждения важнейших проблем общей патологии с позиций диалектического материализма, одновременно погружаясь в трясину идеализма, мистики, «философии духа» и т.п. Анализ процессов жизнедеятельности здорового и больного человека проводится с самых различных позиций, но только не на основе строго научной материалистической интерпретации таких коренных и далеко не решенных вопросов теоретической медицины, как соотношение структуры и функции, проблемы этиологии, патогенеза, нозологии, компенсации нарушенных функций, механизмов, обеспечивающих незаболеваемость и т. д. На многих кафедрах философии медицинских вузов преподается все что угодно — формальная азбучная история философии, биоэтика, история различных религиозных учений (протестантизм, православие, католицизм и др.), философия антропологии, природы, «духа», формальная логика, «философия бытия», пути преодоления «дуализма души и тела». Делаются попытки к философскому сближению с пышно расцветающим сегодня тяжелым наследием средневекового прошлого — лженаукой в виде неприкрытого шарлатанства, «проповедей» невежественных примитивных экстрасенсов и т. д. Строгому же научному материалистическому объяснению принципиальных вопросов теоретической медицины под философским углом зрения в современной программе курса по философии уделяется самое скромное место.

Такой отход от диалектического материализма неслучаен — напротив, он отражает собой открытую и сознательную ревизию этой философской системы, диктуемую идейным и общеполитическим кризисом. Конкретно эта ревизия заключается, например, в попытках вбить клин между диалектикой и материализмом, как бы расчленив их, преподавая только одну диалектику, но не диалектический материализм и тем самым делая шаг назад к Гегелю, т. е. к идеализму и «мировому разуму». Начинают проповедовать философский плюрализм, протаскивая за ширмой «демократии» и «свободы мысли» откровенный *эklekтизм*, т. е. оставляя молодежь по существу без всякого мировоззрения и обрекая ее на узкий практицизм, примитивизм и в конечном счете на идеологическую беспринципность в мыслях и действиях. Замахиваются и еще выше, полагая, что от диалектики и диалектического материализма следует подняться к еще более высокой ступени мировоззрения — *синергическому мышлению*, которое будто бы охватывает всю материю, все мироздание целиком, где диалектика занимает лишь свое определенное место, а

парит над всем божественный мировой разум. Так, вслед за упомянутыми выше современными немецкими патологами некоторые отечественные философы, отрываясь от земли, уносятся ввысь, но не для познания космоса, а с целью сближения с Богом. Одновременно они опускаются до мрачного средневековья с его невежеством, пустословием и ненавистью к науке. В итоге всего сказанного мы получаем неплохо практически подготовленных, но слабо теоретически вооруженных врачей и научных сотрудников, что подчас весьма неблагоприятно сказывается на судьбе больного человека.

Добиться достаточно глубокой диалектической интерпретации медико-биологических явлений и тем самым способствовать развитию общей патологии может только тот, кто объединяет в себе по крайней мере три следующие черты: 1) *высшую степень профессионализма и компетенции в соответствующей области знания*; 2) *серьезную общую философскую подготовку* и 3) *выдающуюся склонность к синтетическому мышлению*. К сожалению, гармоничное сочетание этих трех черт в одном лице встречается крайне редко. В результате попытки философской интерпретации закономерностей патологических процессов медиками подчас представляют собой не более чем формальную подгонку этих закономерностей под категории и положения материалистической диалектики. Когда же за это дело берутся философы, то возникает обратная картина: категории и положения материалистической диалектики неквалифицированно, а иногда и просто в наивной форме иллюстрируются примерами из области медицины. «Вот этого-то органического соотношения между фактическими науками и философией нет в сознании некоторых эпох, и тогда философия погрязает в абстракциях, а положительные науки теряются в бездне фактов» (А. И. Герцен).

В медицинских вузах главным содержанием преподавания философии должно стать *тщательное рассмотрение актуальных проблем медицины под диалектико-материалистическим углом зрения*. В противном случае философия будет стоять далеко в стороне от медицины в качестве только одного из общеобразовательных предметов, а этого слишком мало. Для медико-биологического воспитания врача, расширения его естественнонаучного кругозора, наконец, для формирования стройной теории медицины, которой у нас пока нет и без которой не может быть движения вперед, необходимо в основу преподавания философии в медицинских вузах положить главные, принципиальные проблемы современной медицины, а философию использовать в качестве одного из важнейших инструментов их решения. Тогда из энциклопедий, руководств, учебников и других публикаций постепенно исчезнут малограмотные теоретические положения (такие, например, как представление о существовании «чис-

то функциональных» болезней), будет поставлен прочный заслон всякого рода мистике, идеализму, «мировому разуму», грабителям-шарлатанам и т.д., а прямым следствием всего этого явятся повышение качества лечебного дела и улучшение здоровья населения в целом. Крупнейший советский патолог-философ И. В. Давыдовский по этому поводу писал: «Возникает дилемма: или звать философов на помощь, или самим медикам философски осмыслить накопленный материал. Философская разработка медицинских (правильнее, медико-биологических) проблем возможна только тогда, когда сами медики возьмутся за это. Не следует философов делать арбитрами в теоретической медицине. Не следует также полагать, что медицинские проблемы можно механически нанизать на те или иные философские категории (практика показала искусственность и непродуктивность такого метода). Нужно глубже, в биологическом аспекте осмыслить медицинские проблемы. Это, а также параллельное знакомство с философскими основами диалектического материализма подскажет, где искать правильные обобщения, т.е. законы, отражающие сущность явлений и не зависящие от воли людей».

Глава 2 | ФИЛОСОФСКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Вывод о том, что из всех философско-методологических подходов, которыми сознательно или интуитивно руководствовались исследователи при интерпретации фактических данных и формировании общетеоретических положений, единственно плодотворным и перспективным оказался подход, основанный на принципах диалектического материализма. Он явился итогом многолетней полемической борьбы между естествоиспытателями-материалистами, с одной стороны, и идеалистами — с другой. Принципиальное значение этой полемики, своими корнями уходящей в далекое прошлое, заключается в том, что по ходу полемики сформировались философско-методологические положения современной теоретической медицины и определились перспективы ее дальнейшего развития.

Позиции «воюющих» сторон таковы. Идеалисты утверждают, что между телами органической и неорганической природы существует принципиальное различие. Последнее состоит в присутствии в организмах животных и растений особой силы *vis vitalis* (отсюда название сторонников этого направления — *виталисты*), которая отражает их высокое совершенство и не может быть познана на основе законов физики и химии. В противоположность этому материалисты считают, что представители животного мира отличаются от предметов неорганической природы лишь большей сложностью строения, однако и те, и другие подчиняются одним и тем же физико-химическим законам и поэтому нет никакой необходимости привлекать для понимания процессов, совершающихся в организме животного, какую-то особую сверхматериальную жизненную силу. Речь, следовательно, идет о принципиальной стороне, а именно о *возможности познания главных механизмов работы живого организма и о границах этого познания*.

В многолетней истории борьбы материалистов с виталистами намечаются три основных этапа.

Первый этап, охватывающий период до начала XIX в., характеризуется господством виталистических концепций о сущности жизни. Это легко объяснимо: то был начальный период в развитии биологии, вопрос о раскрытии основных закономерностей работы живых организмов серьезно еще не стоял, и поэтому любые проявления жизнедеятельности казались загадочными,

тайнственными, совсем не похожими на уже основательно к тому времени изученные принципы взаимодействия тел неорганической природы. Борьбы между витализмом и материализмом фактически еще не было, так как материализм пока ничего существенного не мог противопоставить учению о жизненной силе.

Второй этап, в котором дискуссия сразу приняла острый характер, начался в 30-х годах XIX в. и был обусловлен грандиозными успехами естествознания в области биологии и медицины. Клеточная теория Т. Шванна, эволюционное учение Ч. Дарвина, классические исследования Ч. Белла и Ф. Мажанди, И. Мюллера, Э. Дюбуа-Реймона, Г. Гельмгольца, Ф. Велера, Р. Вирхова, К. Бернара, К. Людвига, И. М. Сеченова, И. П. Павлова и других ученых способствовали установлению основных принципов строения и функции различных органов животных и закономерностей их индивидуального и филогенетического развития. Главным итогом этих исследований явилась яркая и убедительная демонстрация того, что процессы, совершающиеся в организме животных и растений, могут быть поняты на основании тех же законов физики и химии, с помощью которых ученые уже сотни лет изучали неживую природу. Следовательно, нет ни непроходимой грани между телами неорганическими и органическими, ни божественной и непознаваемой силы, будто бы заложенной в последних. Это был тяжелый удар по витализму. «С той минуты как дыхание — эта, казалось, сущность жизни, — было сведено гением Лавуазье на химико-физический процесс, витализму был нанесен роковой удар, а в 1869 г. Г. Гельмголец мог сказать, что наука о жизни в последние сорок лет сделала более успехов, чем в предшествовавшие два тысячелетия» (К. А. Тимирязев). Под натиском следующих один за другим блестящих достижений физиологов, эмбриологов, биохимиков, сравнительных морфологов и других специалистов казалось, что сторонники виталистических концепций потерпели полное поражение. Однако в конце XIX в. стало очевидным, что дискуссия о жизненной силе не окончена и отступление виталистов было только временным.

Третий этап в полемике между естествоиспытателями — материалистами и виталистами начался в 80—90-х годах XIX в. и по существу все еще продолжается. Что же на этот раз противопоставили сторонники «жизненной силы» материалистическим представлениям о процессах, совершающихся в живых организмах, подкрепленных к тому времени уже огромным фактическим материалом? Просто игнорировать результаты более чем 100-летнего напряженного труда сотен естествоиспытателей было невозможно, необходимо было с иных позиций критиковать правомерность физико-химического подхода к анализу биологических процессов. Именно это и сделали виталисты. Они уже не утвер-

ждали, как ранее, что все, что ни происходит в живом организме, непознаваемо и не имеет никаких аналогий с тем, что совершается в телах неорганической природы. Напротив, теперь они соглашались, что сущность очень многих процессов, протекающих в клетках, тканях и органах животных, может быть расшифрована на основании законов физики и химии и вовсе не требует для своего объяснения привлечения особой «жизненной силы». Кстати, следует заметить, что среди биологов-виталистов были крупнейшие исследователи, внесшие большой вклад в раскрытие частных механизмов индивидуального развития и физико-химическое объяснение процессов, развертывающихся в клетках и их мембранах.

Вместе с тем эти же ученые утверждали, что таким естественнo-научным путем может быть понята сущность далеко не всех процессов, совершающихся в организме животного, а только частных, конкретных, например, таких, как проницаемость оболочек клеток, фильтрация мочи, передача нервного импульса, детоксикация ядов в клетках того или иного органа и т.п. Что же касается ряда других, более общих проблем жизнедеятельности, то, по мнению этой группы ученых, для их решения такого физико-химического подхода уже недостаточно: организм как единое целое существует на основе каких-то иных, «высших» законов, объединяемых и движимых все той же недоступной естествознанию жизненной силой. Этот возрожденный на нескольких новых позициях витализм получил название *неовитализма*.

Касаясь истоков неовитализма, нельзя не остановиться на двух широко известных выступлениях одного из крупнейших естествоиспытателей XIX в. Э. Дюбуа-Реймона — «О границах познания» и «Семь мировых загадок». В молодости Э. Дюбуа-Реймон выступил с резкой критикой витализма и натурфилософии, против учения о жизненной силе. Однако позже Э. Дюбуа-Реймон в выступлении «О границах познания» уже говорит о том, что не все естественные процессы могут быть «сведены к механике атомов» и такие высшие проявления жизнедеятельности, как сознание, не могут быть познаны до конца. Сознание представляет собой главную мировую загадку, явление непостижимое. Именно эта мысль, приведшая Э. Дюбуа-Реймона к знаменитому финальному тезису его речи — «к *ignoramus* (мы не знаем) следует добавить *ignorabimus* (мы не будем знать)», — явилась поводом к тому, что обе упомянутые речи Э. Дюбуа-Реймона составили неотъемлемую часть неовиталистической литературы, а сам он оказался сторонником этого направления.

Однако следует подчеркнуть, что относить Э. Дюбуа-Реймона к неовиталистам было бы неправильно. Суть в том, что Э. Дюбуа-Реймон вкладывал в *ignorabimus* иной смысл, чем подхватившие этот термин виталисты. Он и сейчас был противни-

ком особой, непознаваемой, целесообразно творящей силы, оставаясь на позициях принципиального единства живой и мертвой природы: «частица железа остается одной и той же, когда она в метеоре пролетает по мирозданию или катится в колесе вагона по рельсам, или в шарике крови течет по жилам поэта». Если непознаваемость сознания виталисты видят в том, что его творит жизненная сила, то Э. Дюбуа-Реймон приходит к тому же тезису о непостижимости духовной жизни человека с иной стороны. Он считает, что со временем мы сможем разложить сложный процесс сознания на элементы, из которых он складывается, вплоть до атомов углерода, водорода, азота и т.д., но мы никогда не поймем, почему именно эта, а не другая комбинация этих атомов приводит к возникновению сознания. Даже возможность составить из атомов прежнее явление, например воссоздать Цезаря, по мнению Э. Дюбуа-Реймона, еще не означает понимания того, почему только это расположение атомов, а не иное делает Цезаря. Э. Дюбуа-Реймон четко отделяет материальную основу всех процессов жизнедеятельности, включая духовные («душа постепенно возникла как продукт сочетания известных материальных условий»), от возможности их полного познания только на этой основе: «Постигнем ли мы когда-нибудь духовные процессы из материальных условий — это вопрос, совершенно отличный от вопроса о том, являются ли эти процессы продуктом материальных условий». Поэтому-то Э. Дюбуа-Реймон и считает, что в познании все более мелких элементов жизни мы не приближаемся к ее существу, так как «представляем себе в области малого те же загадочные явления, что и в области большого».

Несмотря на отличие этих взглядов Э. Дюбуа-Реймона от положений ортодоксальных неовиталистов, нельзя не отметить, что они знаменуют отход Э. Дюбуа-Реймона от строго материалистических позиций, на которых он стоял в начале своего творческого пути, к идеалистическим, обособляющим духовный мир человека от других проявлений жизнедеятельности, ставящим его «выше» последних и относящих к разряду непознаваемых.

Это изменение во взглядах Э. Дюбуа-Реймона по вопросам теории познания не представляет собой исключительного случая, и поэтому на нем как на любопытном явлении в духовной жизни человека вообще стоит остановиться подробнее. Известно немало примеров того, как мировоззрение, разделяемое в молодости, менялось на противоположное в более зрелом возрасте. Наиболее характерным в этом метаморфозе являлось то, что она, как правило, происходила в направлении от прогрессивного к регрессивному. Э. Геккель в качестве подобного рода примеров в естествознании ссылается на смену философских принципов у Э. Канта, Р. Вирхова, Э. Дюбуа-Реймона, К. Бэра,

Р. Вагнера и др. Н. И. Пирогов сомневался, что «кому-нибудь из мыслящих людей удалось в течение целой жизни руководствоваться одним и тем же мировоззрением». Из области художественного творчества к этим примерам можно добавить Н. В. Гоголя (от «Ревизора», «Тараса Бульбы» и «Мертвых душ» до «Выбранных мест из переписки с друзьями»), Ф. М. Достоевского, разделявшего в молодости революционные взгляды, но затем вставшего на мрачные позиции монархизма и смирения, Л. Н. Толстого, пришедшего в конце своего творческого пути к унижительной проповеди «непротивления злу насилием» и «любви к врагам». Хорошо известны случаи ренегатства среди политических и революционных деятелей, перешедших на сторону контрреволюции и самодержавия. Характерно, что какую бы сферу деятельности человека мы ни взяли — научную, художественную, политическую, отмеченное отступление с позиций, разделяемых в молодом возрасте, обязательно сопровождалось сдвигом мировоззрения в области теологии, мистицизма, идеализма в широком масштабе. Особенно примечательно то, что если в различных областях научной и общественной деятельности человека встречаются довольно многочисленные примеры возрастного смещения мировоззрения от прогрессивного к регрессивному, реакционному, то мы практически не найдем обратных примеров, т. е. таких, когда у человека произошла бы смена реакционных, идеалистических взглядов на революционные, передовые, материалистические.

Как объяснить это явление? Э. Геккель делает это следующим образом: «В молодости смелые и талантливые естествоиспытатели охватывали всю область биологического исследования с широкой точки зрения и ревностно стремились к единой основе познания; на старости лет они убеждались в том, что эта единая основа не вполне достижима и вследствие этого совершенно от нее отказались. В оправдание таких психологических метаморфоз они, конечно, могут сказать, что в молодости они не могли обозреть все трудности великой задачи, неправильно судили об истинных целях науки и лишь с появлением зрелых взглядов старости и умудренные значительным опытом познали свои заблуждения и нашли верный путь к источнику истины. Но ведь можно утверждать и обратное, а именно, что эти великие мужи науки приступали в молодые годы к своей трудной задаче с большей независимостью и смелостью, что в то время взгляд их был более свободен и сила суждения чище. Опыт жизни часто приводит не к выяснению, а к затемнению точки зрения, а с глубокой старостью наступает постепенное вырождение как мозга, так и других органов. Как бы то ни было, эта метаморфоза по отношению к вопросам познания представляет сама по себе поучительный психологический факт, который до-

казывает, как и многие другие формы изменения «образа мыслей», что высшие душевные функции так же подлежат существенным индивидуальным изменениям в течение жизни индивидуума, как и все другие его жизненные функции».

Такое объяснение случаев «возрастного» смещения мировоззрения в сторону консерватизма и мистицизма не может удовлетворить хотя бы потому, что такие смещения не являются правилом. Действительно, в одно время с упомянутыми представителями науки и искусства работали и такие личности, которые с поразительной твердостью пронесли свои теоретические принципы через всю жизнь, несмотря ни на болезни, ни на возраст, ни на многие другие обстоятельства, отрицательно влияющие на творческую активность (А. И. Герцен, Н. Г. Чернышевский, В. И. Ленин, Э. Геккель, К. А. Тимирязев, И. М. Сеченов, И. П. Павлов и др.). Среди декабристов, находившихся примерно в одинаковых условиях сибирской ссылки, один П. С. Бобрищев-Пушкин полностью отошел от своих революционных взглядов и всю остальную жизнь отличался глубокой религиозностью, преданностью самодержавию и взглядам православной церкви. А М. С. Лунин с прежним, если не с еще большим упорством боролся с ненавистным ему самодержавием, подвергался непрерывным репрессиям, и в то время, как другие декабристы вышли на поселение, он, лишенный всех льгот, кончил жизнь в одном из страшных сибирских рудников. Подобные примеры свидетельствуют о том, что, по-видимому, определяющим фактором стабильности мировоззрения или, наоборот, его возрастного смещения в сторону обскурантизма в конечном счете являются такие личные качества человека, как твердость духа, непреклонная уверенность в правоте своих взглядов, основанные на принципах гуманизма и веры в прогресс, решимость отстаивать их при любых обстоятельствах. А.И.Герцен писал, что «в нравственном мире натура, беспрестанно обновляющаяся, беспрестанно развивающаяся — в старости молода», а А.П.Чехов говорил: «Чем старше я становлюсь, тем сильнее бьется во мне пульс жизни».

Неовитализм следует рассматривать как новую позицию, занятую виталистами в их полемике с материалистами, позицию, учитывающую успехи естествознания и пытающуюся приспособить последние к старым представлениям о жизненной силе путем ограничения сферы ее влияния кругом явлений, в сущность которых еще не проникла экспериментальная наука. Однако новые защитники «жизненной силы» оказались в более трудном положении, чем старые виталисты. Во-первых, они уже не могли быть столь категоричны в утверждении всемогущества «жизненной силы» и вынуждены были оговариваться, что большая группа процессов, развертывающихся в живом организме, может

быть понята без помощи «жизненной силы». Во-вторых, они должны были стать более осторожными в своих высказываниях, учитывая вероятность того, что по ходу дальнейшего прогресса естествознания все большее число биологических процессов можно будет расшифровать на основе физико-химического анализа, а поле деятельности *vis vitalis* соответственно этому будет непрерывно суживаться.

Сказанное объясняет то обстоятельство, что в отличие от виталистов прежних времен неовиталисты уже не представляли собой группу единомышленников, твердо стоящих на вполне ясных, конкретных и четко сформулированных теоретических позициях. Ортодоксальных виталистов, открыто доказывающих существование *vis vitalis* и придающих ей абсолютную роль в важнейших проявлениях жизнедеятельности у высших животных и человека, осталось немного. К ним следует отнести прежде всего такого крупного биолога, как Г. Дриш. Он резко, а подчас и в довольно грубой форме критикует противников витализма, в частности дарвинистов, всячески расхваливает витализм как наиболее прогрессивное направление в естествознании и приходит к выводу о том, что старый витализм умер не в связи с успехами биологии, а «от отсутствия противников». Поставив главный вопрос: «находятся ли среди процессов, наблюдаемых в живых организмах, такие, которые не могут быть сведены на явления, известные нам из органического мира или на их комбинации и должны поэтому считаться «автономными», т. е. подчиненными собственным законам» — Г. Дриш отвечает на него утвердительно. Что же относит он к этим «автономным» процессам? Это прежде всего «гармоничность» и «регуляция». Под регуляторной способностью организмов Г. Дриш понимает их «свойство сохранять свою нормальную форму и функции при воздействии ненормальных внешних факторов». Он рассматривает различные виды регуляции, относя к ним, в частности, способность восстанавливать утраченные части, т.е. регенерацию. Движущей силой разнообразных конкретных проявлений гармоничности и регуляции, по мнению Г. Дриша, является нематериальная сила — «энтелехия». Она представляет собой «совершенно своеобразный природный фактор. Наряду с известными факторами физики и химии он выступает как новое, самостоятельное понятие». «Энтелехия» обуславливает движение организмов к определенной цели, она же определяет поступки человека, являясь в данном случае «психоидом». Итак, сознание, гармония в отправлениях жизнедеятельности, тончайшая регуляция функций, позволяющая организму оставаться единой целостной системой, несмотря на разнообразные изменения окружающей среды, тайны развития многоклеточного организма из одной клетки, бросающаяся в глаза необъяснимая целесообразность биоло-

гических процессов от элементарных до наиболее сложных — вот узловые пункты обороны неовиталистов, опираясь на которые они стали не только сопротивляться успехам естествознания, но подчас и переходить в наступление, пытаясь свести на нет значение этих достижений. Так была создана стена, разделяющая, по мнению неовиталистов, доступное пониманию человека от того, в сущность чего ему никогда не удастся проникнуть.

Для статей неовиталистов весьма характерна следующая стандартная схема построения. Вначале дается критика учения о жизненной силе, указывается на его несостоятельность в связи с успехами естествознания, и тем самым автор вроде бы отмежевывается от классического витализма. Вторая часть статьи посвящается подробному изложению накопленных в биологии фактических материалов о различных процессах жизнедеятельности растений и животных. В третьей, итоговой, части указывается, что, несмотря на ценность этих материалов, они по-прежнему не раскрывают существа таких явлений, как сознание, целесообразность, наследственность и т.д., и поэтому, хотя для их объяснения и не следует вновь прибегать к помощи «жизненной силы», но одной наукой тут тоже не обойдешься, и в связи с этим так или иначе приходится вводить новое понятие, отражающее, конечно, вполне материальную, но вместе с тем и некую «высшую» силу. В качестве такой силы, представляющей собой, конечно, не что иное, как модифицированную «жизненную силу», у С. Коржинского (1888) выступает «жизненная энергия», у И. Рейнке (1901) — «доминанта», у Г. Дриша (1915) — «энтелехия» и т. д.

С. Коржинский, например, в лекции «Что такое жизнь?», переделывая «жизненную силу» в жизненную энергию, подчеркивает, что «это не есть жизненная сила, не есть самобытный, неисчерпаемый источник сил, свойственный организму. Жизненная энергия не представляет исключения из закона сохранения энергии. В организме она является результатом химического процесса разрушения сложных органических веществ, процесса окисления, непрерывно совершающегося в организме». С. Коржинский отмечает, что в результате успехов естествознания было «опровергнуто воззрение, что жизненная сила есть нечто независимое от внешней силы, властвующее над материей и ставящее ее вне законов химии и физики. Оказалось, что процесс жизни находится в связи с химическим составом организма и зависит существенно от внешних условий». Казалось бы, автор стоит на вполне материалистических позициях.

Однако из дальнейшего содержания лекции становится очевидным, что этот материализм лишь видимый, является не более чем прикрытием откровенно виталистических взглядов С. Коржинского: «Механическое направление дало для науки

очень много, но нужно ограничить ту среду, в которой оно действительно оказалось в высшей степени плодотворным, от той, где оно ведет к бесплодным хитросплетениям, к затемнению истинного смысла явлений... Эти явления питания и дыхания, вообще обмена веществ и превращения энергии еще не составляют сущности жизни. Это служебные процессы, это лишь атрибуты жизни, сущность которой совершенно ускользает от механического исследования». В чем же С. Коржинский видит «истинный смысл явлений», например различных движений, совершаемых растениями и животными? На этот вопрос он отвечает так: «Не следует ли скорее смотреть на эти явления, как на чисто жизненные акты, как на инстинктивные действия, посредством которых организм стремится удовлетворить своим потребностям? Растение нуждается в свете, и оно стремится к свету ... активность, память ... но что выражают эти слова, что означают эти понятия? Не ясно ли, что мы имеем здесь дело с чем-то не поддающимся формулированию, с какой-то глубокой, таинственной силой, как бы мыслящим началом природы... с силой, разлитой по всему миру организмов, с силой, непостижимой человеческим умом, потому что ум есть лишь одна из форм ее проявления. Эта сила творит организмы... наверное можно сказать, что относить ее к каким-либо известным нам физическим или химическим явлениям невозможно. Это есть нечто неизмеримо более сложное, более тонкое, чем законы физики и химии». Рассуждения заканчиваются вполне четким основным выводом: «В памяти и мысли, в проблеме развития организма я отказываюсь видеть лишь проявления законов физики и химии». И уже как вполне последовательный виталист С. Коржинский раскрывается в конце лекции: он заявляет, что «жизненная энергия» непознаваема, и не верит в будущий прогресс естествознания: «Нам возразят, что с дальнейшим развитием науки этот высший закон, эту жизненную энергию удастся, быть может, разложить и низвести на химические и физические процессы. Мы ответим на это: может быть... но я не думаю, чтобы это удалось когда-либо».

Столь же противоречивы высказывания другого защитника неовитализма — И. П. Бородина (1894), точка зрения которого в речи, а затем в статье «Протоплазма и витализм» явно раздваивается между необходимостью признания несомненных успехов биологии, с одной стороны, и желанием в любом виде сохранить «жизненную силу» — с другой. Он пишет: «Разумеется, я далек от мысли считать хоть сколько-нибудь доказанным существование в живых телах особого жизненного начала, не выводимого из известных нам в мировой природе форм энергии, так сказать, несоизмеримого с ее механическими силами, но я желал бы вынудить, в свою очередь, и у механика сознание, что он не в состоянии опровергнуть существование жизненной силы,

что его воззрение на организм как на очень сложный механизм, его утверждение, будто жизнь не более как игра физико-химических сил в протоплазме, не оправдываются современным состоянием фактических наших сведений о живых телах, не есть, другими словами, строгий вывод точного знания, а лишь догмат веры большинства современных естествоиспытателей».

Тяжелый труд ученых-материалистов, отвоевывающих у природы крупницы истины по принципу «в грамм добыча, в год труды», И. П. Бородин комментирует с явным оттенком иронии: «... и вот вместе с культом протоплазмы создается культ белка. Протоплазма — субстрат жизни, а белок — химический ключ к уразумению жизненных явлений, разыгрывающихся в этом субстрате. Протоплазма и белок почти отождествляются, становятся чуть ли не синонимами. Только бы удалось получить в лабораторной колбочке белок, мечтается ученым, и попытка Вагнера кристаллизовать Гомункула в реторте была бы осуществлена хоть с другого конца, — вместе с белком мы получили бы протоплазму, а с появлением протоплазмы в нашей колбочке загорелась бы жизнь!» И далее: «Во всех государствах Европы, участвующих в прогрессивном развитии науки, десятки, если не сотни микроскопов, снабженных всеми новейшими ухищрениями современной оптики, сильнейшими увеличителями, разными иммерсиями, апохроматами и т.п., направлены на протоплазму: смотрят в них пристально и стар, и млад, смотрят самые опытные микроскописты, поседевшие за рабочим столом, сроднившиеся с инструментом и изошрившие донельзя глаз; десятки, если не сотни самых разнообразных реактивов, нейтральных, кислых и щелочных, бесцветных и окрашенных во всевозможные цвета, полощут недра несчастной протоплазмы, а в результате — невероятный хаос друг друга исключаящих мнений. «Я вижу в слизи ниточки» — говорит один. «А я — не отдельные ниточки, а целую связную сеточку» — поправляет другой. «Это не ниточки, а пластинки! Мыльная пена — вот с чем можно сравнить строение протоплазмы», — утверждает третий. «Вся живая слизь разлагается на зернышки», — учит четвертый. «Никакого строения, — заявляет пятый, — а мнимые ниточки, сетка или пена — не более как искусственные продукты». В довершение же хаоса является физик и возглашает: «Господа, будьте осторожны! Вы на рубеже видимого даже в микроскоп мира, на том рубеже, где действительность и иллюзия сливаются, где нельзя довериться даже собственным глазам».

Аналогично рассуждает И. П. Бородин в отношении проблемы наследственности: «Грандиозная попытка механического объяснения целесообразности в органическом мире, известная под именем дарвинизма, зиждется на явлении наследственности, явлении хотя и несомненном, реальном, но не поддающемся, до

сих пор по крайней мере, механическому объяснению». И. П. Бородин не без удовольствия восклицает: «Итак, старушка жизненная сила, которую мы с таким триумфом хоронили, над которой всячески глумились, только притворилась мертвой и теперь решается предъявить какие-то права на жизнь, собираясь воспрянуть в обновленном виде!» Наконец, так же как и у С. Коржинского, двойственность в высказываниях И. П. Бородина исчезает и он раскрывается читателю как обыкновенный виталист: «Организмы оказываются безусловно подчиненными законам вечности вещества и сохранения энергии, что не исключает, однако, существования в них особого зиждательного начала, сознательно или бессознательно, но разумно пользующегося веществом и силами мертвой природы, направляет их действие к известной цели — построению и сохранению организма... будем же верить, сообразно с личными склонностями, одни — в химико-физические свойства протоплазмы, которыми объясняются все жизненные явления вплоть до гения Ньютона, другие — в существование в живых телах особого начала, не выводимого из сил мертвой природы, но не будем, как те, так и другие, смешивать областей точного знания и веры». Во всей статье И. П. Бородин К. А. Тимирязев усматривает не более чем «растерянность молодого защитника витализма, мечущегося из стороны в сторону, то заверяющего, что он не противится современному направлению науки, то пытающегося уверить, что оно не оправдало возложенных на него надежд, ревниво охраняющего свое право видеть кругом себя одну только неразрешимую тайну и ради этого готового оспаривать действительные успехи науки, радоваться ее кажущимся неудачам». К. А. Тимирязев делает примечание, что он слышал о речи И. П. Бородина разные мнения и, в частности, одно из них от Д. И. Менделеева, «говорившего о ней с нескрываемым негодованием».

Несмотря на то что по существу все неовиталисты, кроме Г. Д. Гриша, выражали свои взгляды, подобно С. Коржинскому и И. П. Бородину, в завуалированной форме, факт возрождения учения о *vis vitalis* во второй половине XIX в. не вызывает сомнений. В силу каких же причин на фоне неуклонного прогресса биологических наук и, следовательно, все возрастающей убедительности приведенной выше аргументации против витализма как учения последний, временно исчезнув с арены естествознания, вновь возродился и продолжает существовать как антитеза материалистическому пониманию любых проявлений жизнедеятельности? Одной из причин этого была политическая реакция, наступившая в Европе после поражения революции 1848 г., а в России сменившая прогрессивные веяния 60-х годов в разных областях общественной жизни. Хорошо известно, что одним из следствий спада революционного движения всегда является не

только отход от него в лагерь реакции части революционеров, но и сдвиг теоретических взглядов общественных деятелей, представителей науки и искусства в сторону пессимизма и его постоянных спутников — мистицизма и идеализма. К. А. Тимирязев (1895) прямо указывает на то, что неовиталисты представляют собой одно из проявлений реакции против «юношеского задора 60-х годов».

Другая причина возрождения витализма заключается в том, что его в известной мере следует рассматривать как реакцию на крайний механицизм, т.е. полное уподобление живого организма машине, проскальзывающее во взглядах многих естествоиспытателей не только XVII и XVIII вв., но и конца XIX в. Такое упрощенчество достигло крайних степеней в связи с успехами органической химии и попытками полностью свести процессы жизнедеятельности к самым элементарным физико-химическим реакциям, поставить знак тождества между теми и другими.

Механические материалисты XIX в. не поднялись до диалектического материализма, т.е. до понимания того, что количественные изменения элементарных процессов на определенном этапе могут приводить к качественно новым явлениям, и продолжали эти качественно новые явления объяснять упрощенно, что, естественно, вызывало возражение даже тех исследователей, которые в принципе стояли на материалистических позициях и отвергали учение о «жизненной силе». Так, Э. Дюбуа-Реймон вполне обоснованно возражал против теории «одушевленных атомов» Э. Геккеля. Последний правильно считал сознание функцией мозга, однако не учитывал качественной разницы между психической деятельностью человека и раздражимостью и возбудимостью, свойственными низшим животным, и в результате приходил к выводу о том, что и одноклеточные протисты обладают психической деятельностью, что у них есть душа — «клеточная душа, проявляющаяся в сумме ощущений, представлений и волевой деятельности». Э. Геккель шел еще дальше: «Все движения атомов кажутся нам непонятными, если мы в атомах видим маленькие массы мертвой материи, а не живые частицы, наделенные силой притяжения и отталкивания. Удовольствие и неудовольствие, любовь и ненависть атомов суть только различные выражения этой силы притяжения и отталкивания. Физики очень точно называют их кинетическую энергию живой силой». Критически относясь к подобным высказываниям Э. Геккеля, нельзя вместе с тем не учитывать главной, безусловно прогрессивной его мысли: сознание есть не проявление «жизненной силы», внесенной в человека свыше и целесообразно руководящей его деятельностью, а продукт длительной эволюции, постепенного усложнения элементарных проявлений раздражимости и

формирования на этой основе центральной нервной системы высших животных.

Именно как реакцию на сугубо механический характер материализма середины XIX в. следует оценивать высказывания и других крупных естествоиспытателей, являющихся в принципе противниками теории «жизненной силы». К. Бернар подчеркивал: «Мы не сойдемся с виталистами, потому что жизненная сила, какое бы название ей ни придавали, не может ничего произвести сама по себе, потому что она может действовать, только пользуясь деятельностью общих сил природы, и сама по себе неспособна обнаруживаться вне их. Мы также не сойдемся и с материалистами, потому что хотя жизненные проявления и находятся непосредственно под воздействием физико-химических условий, однако эти условия не могли бы сами по себе сгруппировать и привести в гармонию все отдельные явления в тот порядок и последовательность, в которых они специально обнаруживаются в живых существах. В одушевленных телах существует известный порядок, определенный план, который нельзя упускать из виду, потому что он действительно составляет самую выдающуюся черту живых существ».

Другой крупнейший представитель медицины XIX в. Р. Вирхов, признавая, что в основе жизненного процесса лежит принцип механический, т. е. материальный, физико-химический, вместе с тем подчеркивает, что причины, в результате которых механическое движение превращается в жизненное, остаются неясными. Он обращает внимание на то, что нельзя отождествлять механику и жизнь безоговорочно: жизнь есть особый вид механики, именно самый сложный ее вид. Р. Вирхов полагает, что если бы даже когда-нибудь и удалось найти строго механическую формулу для жизненного процесса, все-таки биология не будет в состоянии претвориться целиком в физику и химию, т. е. в механику. Не соглашаясь с виталистами, но и не будучи в состоянии подняться от механистического материализма до диалектического, Р. Вирхов остается на промежуточной позиции, считая, что жизненное, витальное открывается только в клетке и, хотя внутриклеточные процессы должны быть объяснены на основе физики, химии и механики, они могут быть условно названы жизненной силой. Так, Р. Вирхов в конце концов приходит к собственному «клеточному витализму».

Известные отечественные исследователи также подчеркивали неудовлетворенность крайне механистическими взглядами на жизненные явления. Так, В. П. Карпов (1909, 1911), автор одного из лучших исследований по истории натурфилософии и витализма с древнейших времен до наших дней, писал: «Мы не можем проводить резкого различия между живой и неживой природой, но в то же время ходячее сравнение организма с ма-

шиной неуместно». Трудно более определенно высказаться против *vis vitalis*, чем это сделал известный отечественный патолог С. М. Лукьянов (1899): «Из каких бы благородных побуждений ни проистекала эта погоня за витализмом, в науке ему не может и не должно быть места уже по той простой причине, что науке решительно нечего с ним делать». Однако тот же С. М. Лукьянов подчеркивает, что «виталисты старой школы и увлекающиеся механисты — оба лагеря — грешат односторонностью».

Следует отметить, что ряд отечественных исследователей резко выступили против неовитализма сразу же после появления этого учения. В распоряжении С. М. Лукьянова (1899) находилась та же сумма фактических материалов, что и у упомянутых выше его современников С. Коржинского и И. П. Бородина, но посмотрим, к сколь отличным от их взглядов на сущность жизни выводам приходит этот выдающийся общий патолог и сколь научно, прогрессивно и вполне современно звучат его высказывания, сделанные около 100 лет назад. Он считает, например, что вместо того чтобы обращаться к непознаваемой «жизненной силе», «гораздо проще принять, что механизмы, заложенные в наших органах, отличаются изумительной степенью совершенства, что приборы эти снабжены на случай неблагоприятной встречи с дифферентными внешними условиями особыми саморегуляторами. Факт тяжелой болезни и смерти нисколько не противоречит этим гипотезам: во-первых, универсальных приборов нет и самый совершенный механизм, поскольку он преследует определенные частные цели, может работать только при определенном сочетании внутренних и внешних условий; во-вторых, ужас, внушаемый смертью, наше отрицательное отношение к ней суть явления чисто субъективного порядка, которые нельзя припутывать к оценке механизмов с точки зрения объективной. Нам приходится поневоле примириться с мыслью, что смерть, как бы отрицательно мы ни относились к ней, входит в механизм жизни, всячески нами утверждаемой». С. М. Лукьянов считает, что «все преимущества оказываются на стороне правильно понятых механических теорий» и «окончательная победа останется за воззрениями, окрашенными по преимуществу в цвет механики, так как механические представления суть представления наипростейшие и так как понятие о движении вещества есть тот *Grenzbegriff*, дальше которого опытное естествознание, насколько мы можем теперь судить, не пойдет».

Особенно резко и бескомпромиссно выступил против возрождающегося витализма К. А. Тимирязев (1895, 1923). «Чем отличается живое тело от неживого? Присутствием ли особого, единичного, деятельного, руководящего начала, действующего независимо или даже вопреки физическим законам, которые управляют неорганическим миром, начала, не подчиняющегося даже

закону причинности, лежащему в основе всех наших представлений о естественных явлениях? Характеризуется ли жизнь присутствием особого начала, которое, переименовав множество названий, еще и в настоящее время порою появляется в науке под именем жизненной силы? Еще и теперь можно найти явных или тайных, откровенных или скрытых поборников этой таинственной жизненной силы. Об этом можно судить по тому плохому скрываемому негодованию, которым они встречают попытки объяснения физическими причинами того или другого жизненного явления, по тому злорадству, с которым встречают неудачные попытки этого рода. С какой-то ликующей беспомощностью разводят они руки и повторяют на различные лады, что тут анализ науки бессилён, что в области жизни нет места физическим законам, что здесь есть свои законы или, вернее, их вовсе нет. Но что же это за жизненная сила? В чем заключаются ее атрибуты, где ее сфера деятельности? Могут ли ее защитники дать нам удовлетворительный ответ? В том-то и дело, что не могут. Ее атрибуты, ее сфера деятельности чисто отрицательного свойства. Главный ее атрибут — не подчиняться анализу, скрываться там, куда еще не проникло точное исследование; ее область — все то, что не объяснено наукой, тот остаток, с каждым днем уменьшающийся остаток фактов, который еще ждет объяснения. Каждый раз, когда анализ науки проникает в новую, еще не завоеванную область, явление, приписываемое единичному, жизненному началу, оказывается результатом взаимодействия организма и известных нам внешних физических условий. Можно сказать, что каждый новый шаг, каждый успех науки урезают от этой темной области неизвестного, в которой царил эта жизненная сила.

Касаясь связи неовитализма со старым витализмом, К. А. Тимирязев отмечает, что «отдельными, хотя бы и более удачными, примерами виталистам не удастся подорвать подавляющего свидетельства истории, которое они сами подтверждают вынужденным отречением от $\frac{2}{3}$ своих прежних притязаний. Неовитализм — это только витализм, не помнящий родства; он надеется спасти свое будущее только отречением от своего прошлого. Он надеется, что наука простит ему его постыдное прошлое, но не скрывает при этом, что завтра же она встретит его на своей дороге. Про Бурбонов после реставрации говорили, что «они ничего не забыли и ничему не научились», — виталисты хотели бы, чтобы их противники все забыли и ничему не научились из уроков истории».

Замечательную по полемической яркости статью «Витализм и наука» К. А. Тимирязев заканчивает так: «Каково же должно быть наше отношение к лежащей перед нами области еще не исследованного? Скажем ли мы просто: она нам неизвестна, но

может быть исследована при помощи тех единственных, нам известных методов, которые на вековом опыте успели себя оправдать? Или будем мы постоянно обессиливать себя мыслью, что дошли до предела, за которым начинается таинственная область таинственной жизненной силы? Выбор, конечно, не безразличен. От него зависит вся будущность науки. Положим, что, руководствуясь первым убеждением, физиолог самоуверенно возьмется за непосильную задачу, — какой же от этого будет вред? Наказание за излишнюю смелость не замедлит последовать. Но его работа, хотя и отрицательная, будет все же приобретением науки. Гипотеза же витализма никогда не была и по существу не может быть рабочей гипотезой. Приступая к объяснению какого-либо явления, нельзя отправляться от того положения, что оно необъяснимо. Виталист как виталист обречен на бесплодие. Принимаясь за работу, он должен забыть свою доктрину... торжество витализма заключается только в неудачах науки, торжество противоположного направления — в ее успехах. Приведу в подтверждение только следующее соображение. И Роберт Майер, и Г. Гельмгольц сообщают нам, что, именно размышляя о жизненных явлениях, как противники витализма, они пришли к своим гениальным обобщениям. Если бы они были виталистами, мир не обладал бы законом сохранения энергии. Спрашивается, могут ли люди науки относиться безучастно к вести о «воскресении» такого практически вредного, по существу противонаучного учения?».

Мы рассмотрели две причины, обусловившие возрождение учения о «жизненной силе» во второй половине XIX в. Одна из них может быть отнесена к социальным (реакционные тенденции в общественной жизни), другая — к философским (критика примитивно-механического подхода к анализу процессов жизнедеятельности). Однако, если бы все ограничивалось только этим, с неовитализмом вскоре было бы покончено и, по-видимому, уже навсегда. Но этого не случилось потому, что у неовиталистов были еще и другие точки опоры в борьбе с научным естествознанием, не потерявшие своего значения и в наши дни. Чтобы это стало понятным, следует рассматривать дискуссию между материалистами и виталистами, разделяя ее ход по каждой группе возражений против материалистического представления о работе живого организма. Теперь, оглядываясь на более чем вековую историю этой полемики, можно считать, что виталистами были выдвинуты 4 основных возражения, а именно: они считали, что нематериальная «жизненная сила» определяет: 1) течение *всех* процессов в животном организме; 2) процессы *развития и дифференцировки*; 3) явления *целостности* организма, *целесообразности его реакций* на внешние воздействия, *восстановление утраченного*; 4) феномен *сознания*.

Первое направление — самое раннее, когда виталисты утверждали, что растения и животные вообще не имеют ничего общего с телами неорганической природы и *все* процессы, протекающие в тех и других, принципиально различны. Это, как мы видели, то направление дискуссии, на котором виталисты получили первый сокрушительный удар и на котором они и далее, вплоть до сегодняшнего дня, продолжают получать такие же удары. Стремительная расшифровка сложнейших процессов, развертывающихся в клетках и межклеточном веществе на вполне естественнонаучной основе, лишенной всякой мистики и «жизненной силы», заставила виталистов исключить эти «элементарные» процессы из арсенала своих нападков на мировоззрение естествоиспытателей-материалистов. Сегодня на фоне успехов молекулярной биологии и патологии можно с полным правом считать, что это направление в полемике виталистов с материалистами завершилось полной победой последних и этого направления фактически уже не существует.

Более сложной и трудной была борьба на втором направлении. Как указывалось выше, неовиталистами было выдвинуто положение о непознаваемости процессов *развития и дифференцировки*. В этой области благодаря огромным и непрерывным усилиям многочисленных исследователей были достигнуты важные успехи в раскрытии закономерностей эмбриогенеза, механики развития, роста, клеточной и тканевой дифференцировки. Однако эти достижения не наносили существенного урона неовиталистам, они не более чем «скользили» по их возражениям, не проникая в суть последних. Полученные факты были, безусловно, ценными, из их совокупности складывалось представление об исключительной сложности процесса развития, его стадиях и периодах, но вместе с тем была неясна та внутренняя движущая сила, которая обуславливала и «руководила» развертыванием столь поразительных морфологических превращений. Поэтому неовиталисты утверждали, что при всей значимости и ценности труда по раскрытию динамики развития и тканевой дифференцировки он не позволяет и не позволит вскрыть движущую пружину данных процессов, потому что пружина эта не материальна, она представляет собой «жизненную силу», непознаваемую методами естествознания.

Однако и тут молекулярная биология нанесла смертельный удар неовитализму. Достижения последних 20—30 лет в области генетики, открытие структуры нуклеиновых кислот и установление их центральной роли в процессах жизнедеятельности, расшифровка генетического кода, открытие явлений транскрипции и ретранскрипции и т. д. явились завершением замечательных исследований генетиков первой половины XX в. и открыли перспективы дальнейшего изучения внутрен-

них причин развития организма на строго научной материалистической основе.

Если на первых двух направлениях материалисты успешно и непрерывно теснят виталистов, то на третьем, где дискуссия сосредоточена вокруг проблем *целостности организма, целесообразности его реакций* на внешние воздействия, механизмов *саморегуляции функций* и т.д., дела обстоят несколько иначе.

Уже во второй половине XIX в., особенно в связи с публикацией «Целлюлярной патологии» Р. Вирхова, в теоретической медицине обозначилась тенденция к локализму, т. е. к большему сосредоточению исследовательской мысли на изучении клеточных и тканевых процессов, чем на выяснении общих регуляторных механизмов. В дальнейшем эта тенденция несколько сгладилась, но с середины настоящего столетия в связи с развитием молекулярной биологии и патологии она вновь стала более отчетливой. Значительные успехи и еще более заманчивые перспективы, определившиеся на этом направлении исследований, привели к выделению целого ряда актуальных проблем клинической медицины, например таких, как проблема рака, недостаточности сердца, мутационных изменений и др., в разряд так называемых *клеточных проблем*, т. е. таких, в решении которых главную роль стали отводить анализу нарушений тончайших ядерных и цитоплазматических процессов. Прошедший в 50-х годах нашего века крупный «методический скачок» (появление электронной микроскопии и ее комплексное использование с биохимическими, иммунологическими, радионуклидными и другими методами исследования) повлек за собой и соответствующий «теоретический сдвиг», который заключался в быстром накоплении огромного нового фактического материала о внутриклеточных процессах, его систематизации и осмысления в виде так называемой молекулярной патологии. Поэтому последнюю можно рассматривать как свидетельство нового обострения интереса к внутриклеточным процессам (после вызванного «Целлюлярной патологией» Р. Вирхова), реализующегося на этот раз на более «тонкой» структурной основе.

Общим «отрицательным итогом» стремительного развития субклеточной патологии явилось то, что выяснение частных сторон того или иного патологического процесса стало происходить значительно быстрее освоения этого процесса как целого. Усилилась тенденция к локализму, и что бы ни говорили сегодня об актуальности проблемы интеграции функций, о первостепенной важности изучения так называемого организменного уровня, аналитическая патология в настоящее время по-прежнему (а может быть, и в еще большей мере, чем раньше) опережает синтетическую. Следствие такой диспропорции видно в односторонних теоретических концепциях об этиологии, патогенетической

сущности и осложнениях различных болезней человека. Наиболее типичным для этих концепций является увязывание событий, происходящих в больном организме, непосредственно с теми или иными субклеточными изменениями, нередко рассматриваемыми даже в качестве первопричины этих событий.

Чем объясняется эта тенденция, какое она имеет отношение к рассматриваемой нами проблеме борьбы естествоиспытателей-материалистов с неовитализмом? При ответе на эти вопросы наивно было бы считать, что речь идет просто о непонимании исследователями важности изучения не только локальных, субклеточных изменений, но и патогенетических основ того или иного заболевания в целом. Суть, несомненно, заключается в том, что изучение механизмов работы организма как единого целого представляет собой значительно более сложную задачу, чем исследование того или иного частного биологического явления. Известный отечественный патолог С. М. Лукьянов (1928) считал, что «задачи биологического синтеза еще труднее и ответственнее, чем задачи биологического анализа». Сент-Дьерди подчеркивает, что «целостный уровень является наиболее сложным и наиболее трудным для исследования».

Установив, чем объясняется тенденция к локализму, мы получим ответ и на вопрос о том, какое отношение затронутая проблема общего и местного имеет к разбираемой нами истории борьбы материалистов с виталистами. Если мы вспомним, что неовиталисты говорят о непознаваемости биологических явлений не вообще, а лишь таких сложных и синтетических, как общая регуляция функций, целесообразность реакций организма как единого целого и т. д., и если учтем, что именно эта сторона жизнедеятельности организма разработана в современной биологии и медицине не только слабее представлений о частных, конкретных процессах, но в связи с бурным развитием молекулярной биологии она теперь еще больше отходит на второй план, то станет очевидным, что неовиталисты бьют точно в цель, по самому «больному месту». Им нечего смущаться успехами молекулярной биологии — напротив, они даже приветствуют их, поскольку всегда говорили, что сложнейшие внутриклеточные мембранные процессы могут быть вполне познаны на основе физико-химических законов. А та область, куда виталисты прятали и до сих пор «прячут» свою непознаваемую «жизненную силу», — система регуляции процессов жизнедеятельности, работа организма как единого целого — сюда, как видно, доберутся еще не скоро, и, следовательно, нет оснований огорчаться современным состоянием биологии, больше того, его можно даже выставлять как дальнейшее свидетельство правильности виталистических концепций.

И наконец, еще сложнее, чем в отношении проблемы целос-

тности организма, обстоит дело в дискуссии между материалистами и виталистами по вопросу *о сущности и познаваемости сознания*. По этому поводу А. Вейсман (1913) писал: «Если даже предположить, что удалось бы понять голый химизм жизни, что не исключается, я разумею *perpetum mobile* диссимиляции и ассимиляции, то тем не менее так называемые анимальные функции живой субстанции все еще остались бы неразгаданными: ощущение, желание, мысль. Нам вполне понятно, как почка выделяет мочу или печень — желчь; мы также, предположив раз навсегда раздражимость живой субстанции, можем себе представить, как чувственное раздражение передается по нервам мозга, переносится затем рефлекторными путями к моторным нервам и разрешается мускульными движениями; но как известные элементы мозга могут своей деятельностью вызвать мысли, нечто несравнимое с чем-либо материальным, но тем не менее могущее в свою очередь воздействовать на те или другие части нашего тела, и вызвать в качестве воли движения, — это мы напрасно стараемся постигнуть. Поэтому материализм вправе проводить параллель между мозгом и мышлением, с одной стороны, и почками и мочой — с другой, но таким образом нам все же не понять образования желания и мышления». Не только все виталисты и неовиталисты указывали на то, что непознаваемость сознания — самое главное и убедительное свидетельство правоты их мнения о непроходимой пропасти между живой и неживой природой и наличия «жизненной силы», но и ученые, колеблющиеся между витализмом и материализмом, и даже многие последовательные материалисты «пасовали», когда дело доходило до проблемы сознания, и старались уклониться от дискуссии на эту тему. Так, например, О. Бючли твердо выступал против неовиталистов, однако считал, что сознание не входит в сферу процессов жизнедеятельности, которые могут быть до конца поняты и объяснимы. Б. Фишер (1926), с одной стороны, утверждает, что «у нас остается совершенно неопровержимым заключение, что сознание и все духовное, в более тесном смысле, так или иначе связано с существованием и деятельностью нервной системы» и «прикрепление чисто психических процессов к структуре мозга, к материи, слишком прочно и тесно, чтобы допустить существование самостоятельной, стоящей выше этой структуры души, существование правящего объективного психоида», а с другой стороны, говорит, что «понятие сознания, духа — такая же абстракция, как и понятие силы и энергии, и, следовательно, материально так же непостижимо и необъяснимо. Поэтому принципиально ошибочным является требовать его объяснения из материального». Даже К. А. Тимирязев (1895), наиболее резко выступавший против неовиталистов, не стал подробно останавливаться на проблеме сознания, сочтя, что это

«выходит за пределы нашего изложения, которое должно ограничиться изучением только материальных явлений, протекающих в животном организме». А между тем Д. И. Писарев, смотря далеко вперед еще в середине прошлого века, т.е. когда расцветал витализм и не появился неовитализм, уже писал: «Надо полагать и надеяться, что понятие психическая жизнь, психологическое явление будут со временем разложены на свои составные части. Их участь решена: они пойдут туда же, куда пошел философский камень, жизненный эликсир, квадратура круга, чистое мышление и жизненная сила... Слова и иллюзии гибнут — факты остаются».

В недостаточно четкой форме звучит мнение по этому вопросу и наиболее выдающихся представителей диалектического материализма. Так, Ф. Энгельс писал о том, что «если далее поставить вопрос, что же такое мышление и сознание, откуда они берутся, то мы увидим, что они — продукты человеческого мозга», что «наше сознание и мышление, как бы ни казались они сверхчувствительными, являются продуктом вещественного, телесного органа — мозга». Но в то же время Ф. Энгельс высказывал мысль о том, что «мы несомненно «сведем» когда-нибудь экспериментальным путем мышление к молекулярным и химическим движениям в мозгу; но разве этим исчерпывается сущность мышления?» В. И. Ленин подчеркивал, что «психическое, сознание и т.д. есть высший продукт материи (т. е. физического), есть функция того особенно сложного куска материи, который называется мозгом человека», обращая при этом внимание на следующее: «Что и мысль и материя «действительны», т. е. существуют, это верно. Но назвать мысль материальной — значит сделать ошибочный шаг к смешению материализма с идеализмом». Видимо, то же имели в виду К. Бернар, Р. Вирхов, С. М. Лукьянов, К. А. Тимирязев и другие ученые, когда они, будучи в принципе материалистами, проявляли осторожность, как только речь заходила о прямом сведении жизненных, особенно психических, явлений к уже известным законам физики и химии, когда они говорили об «особом совершенстве организма», о том, что хотя в основе процессов, развертывающихся в организме животных и растений, и лежат физические и химические законы, но все же в чем-то иные, чем известные уже из науки о неживой природе, отличающиеся от них каким-то неясным пока своеобразием. Можно с полным основанием утверждать, что именно в области учения о сознании сегодня как никогда ранее сосредоточились и даже развиваются основные виталистические концепции.

Современное состояние науки таково, что следует уже не ограничиваться одной только констатацией качественных особенностей процессов жизнедеятельности, но и вскрыть их сущность,

шаг за шагом разлагать на составные части то, что мы понимаем под «новым качеством», пытаться объяснить механизм формирования этого нового качества из более простых, уже известных нам элементарных физико-химических процессов. В противном случае, если мы, характеризуя отличие живого от неживого, и дальше будем ограничиваться ссылкой на «новое качество», не вправе ли будет сказать современный виталист, что это «новое качество» не более чем «вещь в себе», и он может с таким же правом рассматривать его в качестве нематериальной духовной силы, с каким материалист это делает по отношению к «энтелехии», «доминанте», «системе импульсов» и т.д.?

Многие ученые давно уже высказывали мнение о том, что в результате формирования новых комбинаций из одного и того же стандартного набора элементарных единиц могут возникать явления природы, качественно отличные от всех известных ранее. Именно на основе этого положения они объясняли сущность специфических особенностей живой материи сравнительно с неорганическим миром. Так, К. Бернар писал: «Организация есть результат смеси сложных веществ, реагирующих друг на друга. По нашему мнению, свойства, присущие живой материи, зависят от группировки этих веществ, группировки особенной и весьма сложной, но тем не менее подчиненной общим химическим законам группировки материи». М. Ферворн по этому поводу высказался аналогичным образом: «Глубокое различие между организмами и неорганическими системами заключается, как известно, в химическом составе. Это, может быть, наиболее резкое различие, которое мы можем обнаружить в настоящее время. Все организмы без исключения характеризуются присутствием в них чрезвычайно сложных углеродных соединений, главным образом белковых. Ни одна неорганическая система, наоборот, не содержит в себе даже аналогичных комплексов. Если же мы продолжим анализ вплоть до элементарных составных частей, то не найдем в живой субстанции других элементов, кроме имеющих в неорганической природе. Различие состоит исключительно в комбинации. Живой организм резко отличается от неорганических систем только своей определенной комбинацией элементарных моментов, но отнюдь не самими отдельными элементарными моментами... доводя анализ до достаточной полноты, я всегда встречаюсь с теми же принципами, что и в неорганическом мире». Один из крупнейших физиков современности Э. Шредингер полагает, что «расположение и взаимодействие атомов в наиболее важных частях организма коренным образом отличается от всех тех положений атомов, с которыми физики и химики имели до сих пор дело в своих экспериментальных и теоретических исследованиях». Эту мысль Э. Шредингер поясняет следующим замечательным примером: «Инженер, знакомый ра-

нее только с тепловыми машинами, осмотрев электромотор, будет готов признать, что ему пока непонятны принципы, согласно которым мотор работает. Он найдет медь, знакомую ему в котлах, но используемую здесь в форме длинных-длинных проволок, скрученных в мотки; железо, знакомое ему в рычагах, брусках и паровых цилиндрах, а здесь заполняющее середину обмоток из медной проволоки. Он придет к заключению, что это та же самая медь и то же самое железо, подчиняющиеся тем же самым законам природы, и будет в этом прав. Но одного различия в конструкции будет уже достаточно, чтобы он ожидал совершенно другого принципа работы. Он не станет подозревать, что электромотор приводится в движение духом только потому, что его можно заставить вращаться без котла и без пара простым поворотом выключателя». Таким же образом инженер, который создал говорящий, сочиняющий стихи, играющий в шахматы робот, знает, что это машина и как она устроена, но многим биологам XIX в., совершенно не знакомым с принципами кибернетики и успехами современной электроники, эта машина, несомненно, показалась «бы одухотворенной, наделенной нематериальной жизненной силой». Возможно, именно на этом направлении научного поиска будут вскрыты качественные отличия живого от неживого и, таким образом, материализована *vis vitalis*.

Дискуссия между материалистами и виталистами не кончится, пока будет существовать естествознание. Представления материалистов и виталистов, как и раньше, будут развиваться параллельно. Но это параллельное развитие по существу будет разнонаправленным: одно направление — материалистическое — будет непрерывно наращивать положительный естественнонаучный потенциал, другое — виталистическое — столь же непрерывно будет утрачивать свои позиции по ходу все большего сокращения поля деятельности его детища — «жизненной силы». По мере накопления относительных истин и приближения к абсолютной истине виталисты будут все более и более сдвигать местонахождение «энтелехии» в сторону «жизненной силы». Наконец, когда-нибудь они скажут, что именно там, в зоне абсолютной истины, и располагается нематериальная, всезнающая и целесообразно творящая «жизненная сила», а поскольку к познанию абсолютной истины мы можем только бесконечно приближаться, то и «сидящую» в ней «энтелехию» нам тоже полностью уловить или исключить никогда не удастся. В этом будут состоять вечная уловка виталистов и в связи с этим вечный повод для продолжения дискуссии.

Даже сегодня, несмотря на грандиозные успехи современной медицинской науки и практики, какая-то «неведомая сила» не дает идеалистам долго задерживаться на земле, она неудерживает

мо влечет их ввысь, в поднебесье. Так, современные немецкие ученые, среди которых есть крупные патологоанатомы, т. е., казалось бы, наибольшие материалисты, выдвинули представление о так называемой гештальттеории, или «теоретической патологии», поставленной ими выше общей патологии в смысле ее большей «духовности», большей близости к «мировому разуму» и потустороннему миру, чем простая земная общая патология. По мнению этих ученых, необходимость создания «теоретической патологии» диктуется тем, что общей патологии в обычном ее понимании под силу раскрывать закономерности только таких научных конкретных процессов, «косязаемых» с помощью микроскопа и других приборов, как воспаление, дистрофия, регенерация и другие, но ей неподвластно решение высших, «духовных» проблем биологии и медицины, для чего требуется некая нематериальная божественная сила. До такого откровенного идеализма не опускались даже основоположники витализма, которые всегда старались стыдливо вуалировать свои взгляды двусмысленными и туманными выражениями. После всего сказанного возникает вопрос, можно ли плодотворно изучать сущность и механизмы психических явлений, закономерности работы регуляторных систем организма, решать вопрос о целесообразности реакций организма на внешние воздействия и другие коренные проблемы общей патологии, если придерживаться при этом того взгляда, что все это в принципе непознаваемо, так как приводится в движение и управляется мифической «жизненной силой», не поддающейся научному анализу.

Те же идеалистическое мировоззрение, уход в мистицизм, обскурантизм и т.п., но еще более зловещие по своим последствиям, чем «мирная» дискуссия между материалистами и виталистами, явились основой, на которой сегодня (особенно в нашей стране) пышно расцвело современное царство колдунов, шаманов, экстрасенсов и других недипломированных целителей — людей недалеких, медицински безграмотных и малообразованных вообще, чаще всего откровенных мошенников и жуликов, но широко рекламируемых представителями средств массовой информации, столь же малограмотными, как и сами колдуны. Вполне понятно, что лжеученые концентрируются около тех же приоритетных актуальных вопросов медицины, что и собственно наука, — иначе не будет достаточного барыша. Что это за вопросы? На одном из первых мест стоят проблемы онкологии. За последние десятилетия перед нами прошла и продолжает проходить вереница шарлатанов, предлагающих, по их словам, высокоэффективные методы диагностики опухолей, чудодейственные способы их лечения и т.д. Некоторые из лжеученых, специализировавшихся ранее на «борьбе» со злокачественными опухолями, быстро сориентировались в обстановке, переключи-

лись на «борьбу» со СПИДом, что они, очевидно, считают в данный момент более престижным и прибыльным.

Под покровом видимости благих намерений и желания помочь страждущим развернули интенсивную и разнообразную деятельность мошенники, утверждающие, что с помощью составленных ими таинственных снадобий (чаще являющихся набором самых простых веществ) они лечат различные болезни, что под влиянием особого излучения, исходящего от их рук, можно предупредить развитие астigmatизма, отита, нарушений функций кишечника, избавить людей от врожденной или приобретенной глухоты, болезней кожи, такого тяжелого страдания, как цирроз печени. Они уверяют, что могут ставить диагноз по фотографии пациента, ясновидящим оком пронзая человека насквозь и, не имея даже отдаленного представления о строении человеческого тела и основах медицины вообще, распознать болезни, которые представляют диагностические трудности даже для опытных врачей. Дело дошло до того, что на телевидении реанимировали и серьезно обсуждают старую и все еще столь дорогую для нас проблему духов, домовых и привидений. Сегодня в полной мере сохраняют силу слова А. И. Герцена, сказанные им более 100 лет назад: «Нет нелепости, обветшалости, которая не высказывалась бы нашими дилетантами с уверенностью, приводящею в изумление; а слушающие готовы верить оттого, что у нас не установились самые общие понятия о науке». Вполне созвучно с этим высказывание А. Франса: «В медленном и неслаженном продвижении человеческого рода вперед начало каравана уже вступило в сияющие области науки, тогда как хвост его еще плетется среди густого тумана суеверий, в темном краю, наполненном злыми духами и привидениями». В целом можно считать, что по тому размаху, который сейчас приняли шарлатанство и знахарство, мы уже далеко позади оставили Большую Академию в Лагадо, столь ярко и саркастически описанную Д. Свифтом. К сожалению, мы являемся свидетелями широкой пропаганды этой деятельности шарлатанов в газетах, журналах, по телевидению и т. д.

Главная опасность пользования услугами доморощенных лекарей состоит в том, что в связи с резко возросшей в настоящее время возможностью ранней диагностики многих болезней и разработкой несравненно более эффективных методов их лечения, чем это было раньше, опасные последствия попадания пациентов к шарлатанам резко увеличиваются. Дело в том, что человек ощущает себя больным, как правило, позже действительного начала болезни, поскольку мощные защитные силы организма способны длительное время полностью нейтрализовать

* Медицина и средства массовой информации. — М.: Медицина, 1991.

(компенсировать) возникшие повреждения тканей. В связи с этим главная задача медиков состоит в диагностике этой скрытой стадии болезни и в как можно более раннем начале лечения. Важное значение диспансеризации и профилактических осмотров населения, в частности, в том и заключается, чтобы с помощью новейшей аппаратуры выявить болезнь в той стадии ее развития, когда изменения того или иного органа уже возникли, но еще ничем внешне не проявляются и такой больной человек считается практически здоровым. Мировой опыт свидетельствует, что ранняя диагностика патологических процессов и своевременно начатое лечение дают удовлетворительные результаты даже при болезнях, считающихся тяжелыми. Отсюда ясно, что за время хождения к целителям болезнь может сильно прогрессировать, вступив в стадию, уже не поддающуюся лечению.

Таким образом, мы приходим к общему выводу о том, что единственной философско-методологической платформой, на которой может беспрепятственно развиваться наука, является *диалектический материализм*. Что касается того факта, что очень многие крупнейшие теоретические положения в биологии и медицине были выдвинуты учеными или задолго до того, как были сформулированы основные положения диалектического материализма, или исследователями, которые остались незнакомыми с ними и тогда, когда эти положения уже существовали, то следует учитывать, что сделанное этими учеными, далекими от сознательного восприятия материализма, глубоко материалистично и диалектично по своей сущности (эволюционная, клеточная теория, основы генетики, учение о высшей нервной деятельности и др.). Не случайно таких ученых принято называть стихийными материалистами. Многие крупные ученые придерживались различных вариантов идеалистического мировоззрения и открыто отрицали материалистическое, однако заметный след в истории науки они оставили не этими своими философскими рассуждениями, а полученными важными фактическими данными. Так, Э. Дюбуа-Реймон остался в истории науки и велик тем, что заложил основы электрофизиологии, а не своим утверждением о непознаваемости мира; Р. Вирхов совершил переворот в медицине, впервые доказав материальную основу болезней человека, хотя сам во многом придерживался таких философских представлений, которые принято называть эклектическими, «колеблющимися» между идеалистическими и материалистическими. Н. И. Пирогов оставил богатейшее научное наследие, касающееся принципов военно-полевой хирургии, динамики раневого процесса, представлений о сущности воспаления, реактивности организма и др., по своей сущности глубоко материалистическое и диалектическое, хотя и признавался, что эволюция его мировоззрения проходила от чисто материалистического в молодости до при-

знания на склоне лет мирового разума, воплощающего себя в мозге человека. Г. Дриш сделал ряд важных открытий в биологии, оставаясь яростным противником материалистического объяснения механизмов биологических процессов и одним из лидеров «неовитализма».

Первый этап процесса познания жизненных явлений у ученого-материалиста и ученого-идеалиста един — получение факта. На этом этапе различий между ними, строго говоря, нет. Их пути начинают расходиться сразу же при переходе к следующему этапу научной работы — осмыслению и интерпретации полученных данных. Тот, кто убежден, что процессами жизнедеятельности управляет некая божественная сила, находящаяся вне досягаемости его ума, естественно, и не ставит перед собой задачу широкого обобщения полученных им фактов, полагая, что это в принципе бесперспективно. Своим основным делом он считает все более глубокое проникновение в детали и частности процессов, совершающихся в каждой отдельной клетке. Отсюда неизбежен уход ученого-идеалиста в прагматизм, узкий практицизм и голую фактологию.

Из сказанного ясно, что общая патология, представляющая собой «свод» основных законов работы организма в условиях действия патогенных факторов, высшее выражение синтеза фактических данных науки, в принципе несовместима с идеалистическим мировоззрением и может развиваться лишь при условии материалистического подхода к изучаемым явлениям и уверенности исследователя в возможности постепенного познания всех тайн работы живой системы. Конечно, как бы ни расширились и ни углублялись наши знания о закономерностях работы живого организма, всегда будет оставаться еще что-то, чего мы не знаем. В этом вечная молодость науки и перспективы ее бесконечного развития. Главное заключается в том, что в процессе поступательного движения научной мысли, это вполне достоверно, т.е. точно соответствует действительному положению вещей. Практика четко показала, что научное естествознание непрерывно превращает «чудесное», «непонятное» в простые и ясные истины, умелое использование которых делает жизнь человека все более осмысленной, здоровой, удобной и интересной. Витализм же способствует наполнению ее мистикой, благоговением перед божественной силой, которая пронизывает все, что окружает человека, и особенно его самого, принижая сознание и волю. Сегодня, когда мы получаем ясное представление о том, каким образом организм точно отличает «свое» от «чужого», каковы механизмы, лежащие в основе загадочной целесообразности восстановительных процессов, и как они регулируются в системе целостного организма, когда, наконец, исследовательская мысль все глубже проникает в тайны работы головного мозга вообще

и в естественнонаучные основы сознания, в частности, можно говорить о том, что медико-биологическая наука достигла такого уровня развития, когда она уже вторгается в «святая святых» витализма, в ту главную цитадель, которую его сторонники объявили навсегда неприступной. На фоне этих успехов исследовательской мысли все отчетливее выступает справедливость слов К. Маркса о том, что «вопрос о том, обладает ли человеческое мышление предметной истинностью, — вовсе не вопрос теории, а *практический* вопрос. В практике должен доказать человек истинность, т.е. действительность и мощь, посюсторонность своего мышления. Спор о действительности и недействительности мышления, изолирующегося от практики, есть чисто *схоластический* вопрос».

Ученые-материалисты сегодня так же, как и виталисты, удивляются исключительной целесообразности реакций организма, его необыкновенной способности сохранять себя как целостную систему при самых различных условиях окружающей среды, только они при этом в отличие от виталистов удивляются не непознаваемой «жизненной силе», а открывшейся благодаря их трудам поразительной тонкости, точности и слаженности механизмов работы организма на всех уровнях — от молекулярного до системного и организменного, и это оказалось гораздо более удивительным и намного более интересным, чем сама «жизненная сила». Мы можем согласиться с «ignoramus» Э. Дюбуа-Реймона, но мы не принимаем его «ignorabimus». И. П. Павлов по этому поводу писал: «Надо прежде всего сказать, что эти игнорабимусы теперь уже не в моде. В свое время выступление Дюбуа-Реймона произвело чрезвычайное впечатление... Тогда частенько у людей была манера ставить границы силе человеческого ума... Почему-то даже находили какую-то отраду в том, что человек всего не узнает. Я считаю наоборот, мне гораздо приятнее сознавать, что я все могу узнать».

В связи со сказанным в настоящее время перед медиками и философами встала насущная задача разработки наиболее рациональной формы преподавания философии в медицинских институтах. К сожалению, пока остается в стороне строго научное, материалистическое толкование принципиальных вопросов теоретической медицины под философским углом зрения.

Глубокий диалектико-материалистический анализ патологических процессов на кафедрах философии представляет собой весьма сложную задачу. Во-первых, встает вопрос о структуре самого курса философии. Такой курс, очевидно, должен включать в себя общие сведения о философии как науке и философских концепциях в их историческом развитии с особенно подробным изложением основных положений диалектического материализма как фундамента творческого процесса в любой от-

расли знания Во-вторых, применительно к медицинскому образованию этот курс в качестве своей второй основной части должен включать рассмотрение процессов, совершающихся в здоровом и больном организме, под углом зрения положений диалектического материализма И здесь встает следующий принципиальный вопрос: если первую часть курса, касающуюся общепhilosophической стороны дела, может преподавать «чисто» философ, то кто должен преподавать вторую часть, умело и грамотно используя положения диалектического материализма для более глубокого понимания студентами механизмов возникновения, развития и исходов болезней человека, научной материалистической интерпретации таких коренных и далеко еще не решенных вопросов теоретической медицины, как проблемы этиологии, патогенеза, нозологии, компенсации нарушенных функций, механизмов, обеспечивающих незаболеваемость и т. д. Итак, эта вторая составная часть курса философии для врачей должна преподаваться специалистом, имеющим медицинское образование и склонным к широкому философскому пониманию медико-биологических проблем. Лучше, если он работает в тесном контакте с профессиональным философом. Но все это, конечно, не идеал, к которому следует стремиться По-видимому, со временем должен выработаться особый, новый тип преподавателя философии медицины.

Существенный вклад в философское образование студентов-медиков вносят *кафедры общей патологии человека*. Принципиальное значение создания таких кафедр состоит в том, что на них преподаются не столько частные вопросы патологических процессов, сколько прежде всего наиболее общие закономерности этих процессов. На кафедрах общей патологии человека должно происходить органическое слияние общемедицинского и философского образования будущих врачей, потому что плодотворное обсуждение таких центральных проблем теоретической медицины, как проблемы этиологии, патогенеза, компенсации нарушенных функций, части и целого, основ регуляции нарушенных функций и других, сегодня невозможно без рассмотрения фактических материалов медицинской науки через призму основных законов материалистической диалектики, ее категорий, принципов, диалектико-материалистической теории познания и т. д. Именно в этом состоит одна из насущных задач преподавания философии в медицинских вузах: медицина быстро и все больше дробится на мелкие специальности, что не может не оставлять врача в плену ограниченной группы фактов той конкретной области, в которой он работает Это его обрекает на постоянную утрату понимания того, что то, чем он занимается, стоит не особняком, а органично вплетено в работу все-

го организма и находится в тесной зависимости от такой работы.

Подводя сравнительные итоги 200-летнего развития общей патологии на основе материалистического мировоззрения, с одной стороны, и идеалистического — с другой, еще раз с полным основанием подчеркнем, что все огромные успехи науки в познании процессов жизнедеятельности и вытекающий из них невиданный прогресс в борьбе с болезнями человека достигнуты исключительно теми учеными, кто сознательно или интуитивно стоял на позициях материализма.

Глава 3 | СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ

Биологическая структура — это строение, т. е. определенная организация в пространстве тех или иных частей организма (молекул, органелл, клетки, ткани, органа и др.), а также их взаимоотношения друг с другом. В организме все организовано, определенным образом структурировано, от молекул различных веществ до организма в целом. *Биологическая функция* — это деятельность, т. е. изменение во времени и пространстве состояния или свойств тех или иных структур организма и его самого как целого. В сложных организмах разнообразные структуры выполняют свои специализированные функции (выделение секрета, сокращение — расслабление, передача возбуждения и др.). Функции организма в эволюции развивались и совершенствовались сопряженно с развитием и совершенствованием структур, одновременно с ними приобретая целесообразный характер.

Взаимоотношения структуры и функции до сих пор являются предметом острейших дискуссий. Это связано с тем, что правильность интерпретации понятий структуры и функции служит необходимой предпосылкой для создания основ теории патологии, включающей такие принципиально важные проблемы, как этиология, патогенез и морфогенез болезней человека, закономерности их развития и исходов, компенсация нарушенных функций, диагностика, профилактика и др.

Дифференциация структур обеспечила «разделение труда», т. е. дифференциацию функций. Необходимость взаимодействия структур определила формирование разных систем управления (в том числе нервной системы), которые стали важным механизмом единства, целостности организма и его взаимодействия со средой обитания. В эволюции полезные (целесообразные) для выживания древние структуры и их функции сохранялись, в результате чего в сложных организмах образовались различные структурные и функциональные уровни жизнедеятельности: молекулярный, субклеточный, клеточный, органнй и системный.

В настоящее время стало привычным говорить о «неразрывном единстве структуры и функции», о том, что «функциональные изменения не могут происходить без соответствующих им структурных изменений» и т. п. Однако путь к такого рода утверждениям был долог и труден. Объясняется это тем, что процесс познания всего разнообразия структур организма на про-

тажении последних 200 лет существенно отставал от более быстрого темпа изучения его функций, т. е. «внешних» проявлений жизнедеятельности органов и тканей. Так, если в середине прошлого века уже сложилось достаточно полное и точное представление об особенностях функционирования различных органов, то об их структуре и ее изменениях судили еще только на основании исследований при помощи невооруженного глаза. Этот *макроскопический* период развития морфологии, начавшийся в древности, закончился лишь в первой половине XIX в. В течение всего этого времени изучение структурных изменений органов при различных болезнях ограничивалось регистрацией особенностей их цвета, размеров, консистенции, появления различных наложений на их поверхности, грубых травматических повреждений и др. Этот период развития патологической анатомии завершился в 1849 г. изданием многотомного руководства К. Рокитанского, в котором были даны систематическое описание макроскопических изменений органов при важнейших болезнях человека и их сопоставление с клиническими проявлениями последних.

Несмотря на важное значение морфологических исследований, выполненных на анатомическом уровне, они могли дать клиницисту и физиологу только самые общие, приблизительные сведения о структурной основе наблюдаемых ими в клинике и эксперименте колебаниях функциональной активности различных органов. Поскольку при явных функциональных нарушениях невооруженным глазом нередко не удавалось обнаружить в органах каких-либо существенных изменений, возникло представление о том, что в основе болезни могут лежать только функциональные изменения, не сопровождающиеся структурными.

Появление в 1839 г. сочинения Т. Шванна «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений», в котором в законченной форме была представлена клеточная теория, ознаменовало собой начало второго, *микроскопического* периода развития морфологии: впервые возникла возможность анализа структурной основы различных функций не только на органном, но уже и на клеточном уровне, т. е. значительно более точного анализа.

Приложимость этого крупнейшего обобщения в области биологии к медицине была реализована спустя 20 лет, когда в 1858 г. появилась «патология, основанная на теории ячеек», т. е. «целлюлярная патология» Р. Вирхова. Важнейшее значение ее определяется тем, что она знаменовала собой следующий шаг в поисках «местонахождения болезней» — от органного уровня к клеточному. Иначе говоря, с появлением «целлюлярной патологии» стало возможным более точно и конкретно связывать нарушения функции с повреждением тех или иных структур организма.

Микроскопические исследования тканей больного организма сыграли огромную роль в определении материального субстрата, т.е. структурной основы многих болезней человека. Казалось, что теперь сущность болезней может быть понята окончательно. Однако вскоре стало ясно, что информация о нарушениях функций больного организма все еще остается значительно более обширной, чем сведения об изменениях его структуры, и первые, следовательно, не могут быть точно «спроецированы» на вторые. Этот разрыв в дальнейшем становился все более значительным в связи с тем, что, начиная с середины XIX в., наметился исключительно интенсивный прогресс физиологии в широком смысле, т.е. прогресс, включающий в себя не только собственно физиологические исследования, но и биохимические, фармакологические, иммунологические и др. А прогресс в структурном анализе патологических процессов после оформления «целлюлярной патологии» Р.Вирхова притормозился почти на 100 лет, т.е. до середины XX в.

Объясняется это тем, что, несмотря на значительные успехи цитологии (кардиология, учение о митозе и амитозе, первые исследования митохондрий и др.), до 30—40-х годов нашего столетия тонкие структурные внутриклеточные изменения не могли быть объектом исследования морфолога, который получал сведения об изменениях клеток главным образом на основании таких признаков, как изменение оптических свойств цитоплазмы, появление в ней различных включений (например, капель жира), вакуолей, уменьшение или увеличение количества гликогена и др. На основании этого стало складываться впечатление о том, что структурный анализ биологических процессов может быть доведен главным образом лишь до уровня клетки. Глубже, т.е. внутриклеточно, структурный компонент становится все более неопределенным и постепенно переходит в область так называемых чисто обменных процессов. Действительно, микроскоп далее уже «рассказывал» исследователю не столько об изменениях структуры, сколько об особенностях химического состава коллоида цитоплазмы, выявляемых с помощью химических реакций. Отсюда делали вывод о том, что где-то на внутриклеточном уровне функциональные изменения перестают быть структурно обусловленными, иначе говоря, появляется вероятность каких-то «тончайших», «чисто функциональных» изменений.

Эта точка зрения, казалось, стала еще более справедливой в первой половине XX в., когда биохимические, генетические и физиологические исследования отдельной клетки начали развиваться особенно интенсивно и положили начало молекулярной биологии и патологии, в то время как для морфолога клетка все еще оставалась элементарным неделимым образованием организма, содержимое которого представляло собой в основном кол-

лоидную массу. В этой ситуации почти не вызывало сомнений, что явления, развертывающиеся в глубине клетки, представляют собой тот предел, которым заканчивается компетенция морфолога и начинается безраздельное господство биохимика. Но не успело утвердиться это мнение, как в 50-х годах бурное развитие получила электронная микроскопия, положившая начало третьему, *ультрамикроскопическому*, периоду развития морфологии. Уже через 10—15 лет работы в этом направлении стало очевидным, что основные структурные компоненты клетки — ядро и цитоплазма — в свою очередь состоят из комплекса еще более мелких образований (ультраструктур или органелл) и в целом содержимое любой клетки представляет собой сложнейшую систему мембран, в рамках которых и развертываются биохимические процессы. Выявление с помощью новейших методов исследования все более тонких структур ядра и цитоплазмы позволяет уже сегодня сделать общее заключение о том, что **неструктурированных компонентов в клетке вообще не существует**. Это в свою очередь в корне подорвало ставшее традиционным представление о возможности «чисто функциональных изменений, еще не сопровождающихся структурными», и открыло широкие перспективы дальнейшего изучения клинико-морфологической картины болезней человека на принципиально новом методическом уровне.

Отмеченная эволюция морфологии, проделанная ею за 150—200 лет, может быть в самых общих чертах охарактеризована как *постепенное приближение исследователя ко все более глубинным структурным элементам организма*. И когда сегодня патологоанатом на вскрытии устанавливает анатомическую картину болезни, затем переходит к просмотру гистологических срезов последовательно под малым, большим и иммерсионным увеличениями светоптического микроскопа, а потом изучает их в электронном микроскопе, он, вращая винт увеличителя, каждый раз в кратчайшие сроки проходит упомянутую более чем 200-летнюю историю развития морфологии, как бы повторяя ее «филогенез».

Аналогичную эволюцию проделала и физиология — от изучения проявлений жизнедеятельности организма как целого к пониманию функциональных особенностей каждого из внутренних органов, их систем, затем тканей, отдельных клеток и сейчас уже — к раскрытию физиологических функций отдельных внутриклеточных органелл, мембран, рецепторов и т. д. Различие в эволюции физиологии и патологической анатомии состояло в том, что развитие представлений об иерархии физиологических функций происходило, во-первых, в несколько опережающем темпе сравнительно с расширением знаний о структурах организма и, во-вторых, более плавно, непрерывно по сравне-

нию со скачкообразным прогрессом в области патологической анатомии.

Что же касается таких «молекулярных» дисциплин, как, например, биохимия и генетика, то они такими были от своего зарождения, и поэтому в их эволюции не было той этапности, которая столь отчетливо намечается в истории развития патологической анатомии и в меньшей мере — физиологии. Именно поэтому в многовековой дискуссии по проблеме соотношения структуры и функции главными «участницами» (по крайней мере до второй половины XX в.) оказались патологическая анатомия и патологическая физиология.

Выделение трех основных периодов развития морфологии — макроскопического, микроскопического и ультрамикроскопического — облегчает понимание общего хода ее истории в комплексе с развитием других медико-биологических дисциплин, но его не следует понимать как противопоставление этих периодов друг другу, вытеснение и замену каждым последующим предыдущих. Развитие, в частности, патологической анатомии в настоящее время происходит в условиях комплексного изучения патологических процессов на всех уровнях организации — организменном, органном, тканевом, клеточном и внутриклеточном. Изучение на организменном уровне позволяет получить представление об общей «панораме» болезни, роли и участии в ней различных органов и систем. Изучение органных и тканевых изменений помогает выяснению качественных особенностей и топографии патологического процесса в рамках наиболее поврежденного органа. Электронная микроскопия, гистохимия и другие цитологические методы раскрывают сущность интимных изменений, происходящих внутри клетки, и позволяют провести структурно-функциональные сопоставления с результатами биохимического, радионуклидного и других исследований. Отсутствие сведений о структурных изменениях на каком-либо одном из этих уровней лишает исследователя возможности получить цельное представление о болезни, делает это представление фрагментарным — или самым общим, или, наоборот, крайне узким.

Процесс распознавания исследователем все более мелких структур клетки, надо полагать, будет продолжаться и далее. Современный этап этого процесса состоит в том, что быстро возрастающая разрешающая способность электронных микроскопов позволяет уже не ограничиваться изучением ядерных и цитоплазматических органелл как таковых, а переходить к наблюдению и за их составными частями (субъединицами), за тончайшим строением мембран, из которых состоят эти органеллы, их матрикса, который еще недавно считался бесструктурной коллоидной массой, и т.д. Все это говорит о том, что приближается момент, когда перед взором морфолога предстанут молекулы, из

различных комбинаций и взаимодействия которых складываются наблюдаемые им сегодня митохондрии, рибосомы, оболочки клеток, а также реакции, происходящие в них в процессе функционирования ядра и цитоплазмы. Наступление этого момента будет означать завершение длительного исторического процесса сближения «классической морфологии» с биохимией, их фактическое слияние и в связи с этим появление возможности видеть весь диапазон структур организма, начиная от самых крупных анатомических и кончая мельчайшими, молекулярными. Уже получила распространение так называемая молекулярная микроскопия, т. е. отрасль, которая занимается изучением структуры молекул, их пространственной организации и топографии в различных отделах клетки. На основании сказанного приходим к следующему принципиальному положению. *Наука о строении организма достигла таких пределов, когда под терминами «структура», «строение» следует понимать весь диапазон отдельных частей организма, начиная от молекул и кончая организмом как целым.* Только руководствуясь этим положением, сегодня можно плодотворно решать важнейшие проблемы теоретической медицины.

В связи с этим возникает принципиальный вопрос об отношении к различным терминам, используемым для характеристики морфологических изменений органов и тканей. В настоящее время с этой целью применяют такие термины, как «органические», «грубые», «ультраструктурные», «тонкие» и «тончайшие изменения». Нередко считают, что именно последние лежат в основе изменений, обозначенных как «чисто функциональные», и рассматривают их в качестве пограничных между компетенцией морфолога, с одной стороны, и биохимика — с другой. Между тем уже хорошо известно, что и одни ультраструктурные изменения (например, изменения синаптического аппарата нервной системы) могут сопровождаться столь тяжелыми последствиями для организма, что они должны быть квалифицированы не иначе, как грубые, представляющие собой серьезную опасность для жизни больного. А это означает, что не только к органным и тканевым, но в равной мере и к тончайшим внутриклеточным изменениям приложимы такие определения, как «структурные», «органические», «морфологические», «тяжелые» и т. д. Разумеется, при этом обязательно следует упоминать, на каком конкретно уровне организации (молекулярном, ультраструктурном, тканевом, органном и т. д.) зарегистрированы эти изменения в каждом конкретном случае. В целом, таким образом, точка зрения о «чисто функциональных изменениях» как еще не сопровождающихся морфологическими не имеет под собой реальной почвы и означает только попытку сохранить старое и уже отжившее представление о возможности существования функциональных нарушений без структурных изменений.

Сближение морфологии с биохимией имеет глубокий смысл, заключающийся во взаимном проникновении методов структурного и функционального анализа, в появлении на этой основе синтетических методов исследования процессов жизнедеятельности, т. е. методов, раскрывающих не какую-то одну из их сторон (физиологическую, биохимическую, морфологическую), а сразу все и тем самым позволяющих наблюдать эти процессы не фрагментарно, а в их естественном, цельном виде. Одним из наиболее ярких провозвестников таких синтетических методов является получающая все большее распространение электронно-микроскопическая радиоавтография, основанная на одновременном использовании тончайшего морфологического анализа и метода меченых атомов и позволяющая не только видеть мельчайшие структуры клетки, но и тут же регистрировать уровень биосинтеза в каждой из них в каждый данный момент. Таких результатов нельзя достигнуть ни с помощью одной электронной микроскопии, дающей представление не более чем о строении и изменениях того или иного компонента клетки, ни путем только одного биохимического исследования, свидетельствующего об уровне функциональной активности всей клетки в целом или суммарно тех или иных одноименных ее органелл, но не каждой из них в отдельности. Таким образом, электронно-микроскопическая радиоавтография открывает перспективу создания *топографической биохимии клетки*. Сейчас иногда говорят, что так называемая классическая морфология, уходя в глубь клетки и все больше приближаясь к биохимии, как бы утрачивает себя как морфология. Это, конечно, неверно. Здесь происходит не перемещение морфологии в сторону биохимии и физиологии, а их обоюдное сближение: морфология приобретает все более функциональный характер, но биохимия и физиология за счет сближения с морфологией в равной мере становятся «все более структурными».

Эволюция морфологии, заключающаяся в постепенном движении от самых крупных «конструкций» организма ко все более мелким, не должна рассматриваться в качестве специфической черты исторического развития этой дисциплины. Она является только одним из частных проявлений общего принципа познания человеком явлений окружающего мира: любые формы научного и художественного творчества возможны прежде всего при том условии, если человек владеет элементарными единицами, «кирпичиками», из бесконечных сочетаний которых формируется все разнообразие более сложных процессов. Такими «кирпичиками» для математика являются цифры, для живописца — краски, для писателя — буквы, для музыканта — ноты, для химика — таблица химических элементов и т. д. История развития всех этих форм деятельности заключалась в том, что сложные явления ок-

ружающего мира были разложены на упомянутые элементарные «кирпичики», которые в дальнейшем явились основой для обратного процесса — воспроизведения человеком этих же и даже не встречающихся в природе явлений путем разнообразных комбинаций элементарных слагаемых. Идентификация 20 аминокислот еще на заре развития биохимии обусловила стремительный прогресс в познании сложнейших метаболических превращений белков, имеющих в своей основе в конечном итоге бесчисленные вариации из небольшого числа этих простейших элементов.

Особенность этой закономерности применительно к живым системам состоит лишь в том, что познание их элементарных структурных единиц в силу ряда причин методического порядка растянулось на сотни лет и еще не закончилось. А это в свою очередь, лишая исследователей возможности четко сопоставлять между собой оба главных компонента процесса жизнедеятельности — его структуру и функцию, наводило на мысль о несоответствии их друг другу, а именно, об отставании структурных изменений от функциональных и даже о вполне закономерном характере такого отставания.

Таким образом, если 200—250 лет назад вопрос о единстве структуры и функции не стоял или во всяком случае мог выдвигаться только в виде предположения, то сегодня его можно считать четко доказанным на основе безукоризненных фактических данных, полученных современной наукой.

Положительное решение вопроса о единстве структуры и функции автоматически снимает и вопрос о возможности «чисто функциональных изменений» и «первичных функциональных и вторичных морфологических изменений».

Более 100 лет назад К. Бернар писал о том, что «никакое действие невозможно иначе, как на материю и через материю. Вселенная не представляет ни одного исключения из этого». Исследования, выполненные с помощью тонких современных морфологических методов в комплексе с биохимическими, показали, что функции организма являются производными от взаимодействия мембранных структур клетки между собой, сложных межклеточных отношений и взаимодействий с окружающей его средой. Следовательно, так же как в неорганической природе, всякий внешний эффект реагирования веществ (взрыв, цветные реакции, выделение тепла, газа и др.) возникает в результате взаимодействия субстрата с химической структурой воздействующего на него агента, так и в живом организме *каждая его функция может проявиться или измениться только вследствие влияния физиологических и патогенных факторов на соответствующую структуру*. Любое воздействие на организм воспринимается прежде всего соответствующим рецептором; перерыв передачи нервного импульса является *следствием* повреждения синапса;

нарушение функции секреторной клетки возникает как *результат* повреждения ее ультраструктур, «формирующих» секрет; сократительная функция мышечной клетки снижается *после* деструкции миофибриллярного аппарата, изменения проницаемости сарколеммы и др. *Ни один из факторов среды не может прямо влиять на ту или иную функцию, он меняет ее только опосредованно — через воздействие на структуры, «вырабатывающие» эту функцию* (рецепторы органов, тканей, клеточной поверхности, генетический аппарат, различные ультраструктуры ядра и цитоплазмы и т.д.). Тот или иной яд нарушает функцию клетки через избирательное повреждение одного из конкретных звеньев внутриклеточного конвейера — митохондрий, гладкого или шероховатого эндоплазматического ретикулума, миофибрилл и др. Точно так же все огромные достижения современной клинической фармакологии основаны на успехах в создании таких лекарственных препаратов, высокая эффективность которых в отношении нормализации нарушенных функций обусловлена все большей избирательностью и точностью действия этих препаратов на соответствующие группы клеток и их ультраструктуры (альфа-адренорецепторы симпатической нервной системы, ганглиоблокаторы, клетки ретикулярной формации мозга, эндокринные клетки пищеварительного тракта, кардиомиоциты, рецепторы клеточной поверхности и т.д.), т.е. на те звенья внутриклеточного конвейера, где произошел его «полом», давший начало патологическому процессу. Любое лекарство не действует непосредственно на ту или иную функцию, и точкой его приложения всегда является соответствующая структура — терморепцепторы и термонейроны, многочисленные эндокринные клетки APUD-системы, различные ядра центральной и периферической нервной системы, иммунокомпетентные клетки и т.д. Другими словами, так же как ухудшение качества продукции обязательно сопряжено с повреждением заводского конвейера или поточной линии, нарушение любой функции организма может произойти только в условиях повреждения того или иного элемента внутриклеточного конвейера.

На основании данных современной молекулярной биологии и патологии можно утверждать, что болезни человека, исключая серьезные травматические повреждения, начинаются с различных нарушений мембранного аппарата клетки. Философское положение о неразрывном единстве структуры и функции, о их постоянной сопряженности сегодня стало непреложным фактом. Таким образом, *первичное изменение функции исключается: каким бы ничтожным оно ни было, оно всегда имеет в основе изменения соответствующей структуры* Придерживаться иной точки зрения — значит сходить с материалистических позиций и становиться на идеалистические.

Однако даже самые убедительные успехи науки с большим трудом расшатывают свинцово-тяжелые традиции и убеждения вековой давности. Поэтому еще и до настоящего времени широко распространено представление о том, что любая болезнь начинается с так называемых чисто функциональных изменений, еще не сопровождающихся морфологическими и, следовательно, предшествующих им. Эта точка зрения отражена в современных руководствах, учебных пособиях, энциклопедических изданиях, она культивируется среди студентов, прочно укоренилась в сознании практических врачей и выражается в ставших ходовыми формулировках: «первичные функциональные нарушения и вторичные морфологические», «чисто функциональные изменения, еще не сопровождающиеся органическими», «функциональная стадия развития болезни» и др. Формулировки такого рода строятся на представлении о «примате функции», о ее «большей изменчивости сравнительно с бóльшим консерватизмом структуры», о возможных случаях «дисгармонии между структурой и функцией», о том, что функции организма «неизмеримо более динамичны, чем осуществляющие их структуры», и что они «изменяются неизмеримо быстрее, чем структуры, которые более консервативны», и т. п. Причина таких ошибочных суждений лежит в том, что те, кто разделяет их, остаются верными старой привычке понимать под структурными изменениями только анатомические и тканевые и не учитывают успехи современной морфологии, свидетельствующие о том, что сегодня понятие о структурных изменениях является несравненно более широким, чем оно было еще 20—30 лет назад. Для иллюстрации отставания морфологических изменений от функциональных ссылаются, например, на то, что при перерезке нерва мышца тотчас прекращает свою функцию, а ее атрофия (т. е. морфологические изменения) появляется лишь спустя некоторое время. Так можно было считать в прошлом. В настоящее время известно, что сразу же после перерезки нерва можно регистрировать изменения ультраструктур мышечной клетки и именно с этими изменениями следует сопоставлять функциональные (обездвижение), а не с анатомическими в виде атрофии. Последние представляют собой уже следующий этап денервационного процесса, заключающийся в прогрессирующем уменьшении числа ультраструктур и, как следствие этого, мышцы в целом. Таким образом, приведенные выше суждения о «примате функции», о ее «большей динамичности, чем структуры», и т. п. следует рассматривать не более как наследие прошлого, за границы которого давно уже перешагнула современная наука. Эти взгляды, будучи правомочными во времена анатомического и отчасти микроскопического периодов развития морфологии, когда изменения функции можно было сопоставлять только с изменениями органов и

тканей, потеряли всякую обоснованность теперь, когда исследователю стали видны тончайшие нарушения мембранной системы клеток, обуславливающие нарушения их работы.

Для аргументации того, что несоответствие между структурой и функцией представляет собой вполне закономерное явление, была подведена и соответствующая философская база: эти две стороны процесса жизнедеятельности рассматривали через призму одной из категорий материалистической диалектики («содержание и форма») с логически вытекающим отсюда выводом о противоречивых отношениях между ними. Так, О. К. Хмельницкий и В. П. Петленко считают, что функция и структура представляют «противоречивое единство, в котором функции выполняют определенную формообразующую роль, а структуры являются не просто пассивным следствием функции, а играют активную роль, способствуя становлению и развитию соответствующих функций». О противоречивом единстве между структурой и функцией говорят Р. С. Карпинская, А. С. Мамзин и др.

Уже сегодня, когда еще далеко не закончился процесс познания морфологом всей иерархии структур организма, можно с уверенностью говорить об ошибочности приведенных выше представлений о соотношении между структурой и функцией. Такие представления до сих пор нередко встречаются, а иногда и господствуют как в литературе, касающейся клинической и экспериментальной медицины, так и на страницах философских методологических сборников и монографий.

Несостоятельность аналогии между структурно-функциональными отношениями в живом организме и философской категорией «содержание и форма» вполне очевидна, поскольку функция и структура представляют собой единое целое, в живом организме одно не существует без другого и никаких противоречий между ними нет и в принципе быть не может. Очень образно положение о неразрывном единстве структуры и функции сформулировал известный терапевт В. Х. Василенко: «Функция без структуры немыслима, а структура без функции бессмысленна». *Проблемы соотношения структуры и функции, рассматриваемой в аспекте противоречивости этих двух сторон биологических процессов, на современном этапе развития науки больше не существует, она окончательно снята с повестки дня современными достижениями молекулярной биологии и патологии*

Если уж и проводить аналогии в философском плане, то в данном случае они должны строиться на сопоставлении структуры и функции не с категорией «содержание и форма», а с тем, что мы вкладываем в понятие «материя и движение». Что же касается вопроса о диалектическом единстве противоречивых начал в биологических процессах, то тогда прежде всего и главным образом следует говорить о распаде и синтезе веществ,

диссимиляции и ассимиляции, функциональном напряжении и состоянии покоя, дистрофии и регенерации, возбуждении и торможении, т. е. о непрерывном расходе и обновлении структур, обуславливающих все разнообразие и полноту проявлений жизнедеятельности организма и осуществляющихся в условиях непрерывного единства функциональных и морфологических изменений. Вот *основное внутреннее противоречие процесса жизнедеятельности*, все другие являются производными от него и органически связаны с ним. Прекрасно сказал об этом К. Бернар: «Признаки жизни мы разделяем на два больших разряда: изнашивание, или разрушение, и созидание. Все, что ни происходит в живом существе, относится к одному или к другому из этих типов, и жизнь характеризуется соединением или сцеплением этих двух порядков явлений. Это деление жизни кажется нам наилучшим из всех, которые могут быть предложены в общей физиологии. Они есть выражение жизни в том, что она имеет в себе наиболее обширного и наиболее точного. Оно применяется ко всем живым существам без исключения, начиная от сложнейшего из всех организмов — человеческого организма и кончая самым простейшим элементарным существом — живой клеткой.»

Три основных этапа в развитии морфологии, о которых говорилось выше, фактически полностью были предугаданы выдающимися патологами задолго до того, как эти этапы стали реальностью. Так, в 1899 г., т.е. при расцвете второго, микроскопического, периода развития морфологии и более чем за полвека до начала использования в биологии электронного микроскопа, известный отечественный патолог С. М. Лукьянов писал: «Есть ли клетка единственная элементарная форма, в которой проявляется жизнь? Была пора, когда клетка провозглашалась как последний структурный элемент, когда ее рассматривали как последнее живое — делящееся — неделимое. В настоящее время подобная точка зрения начинает сильно колебаться. Мы знаем — и притом это не предположение, а прямая действительность, — что клетка есть сложное целое. Некоторые части этого целого обладают, бесспорно, своего рода автономией, проявляющейся и в отношении питания, и в отношении размножения, и в отношении движения. Клетка живет не как одно сплошное целое: она, подобно организму многоклеточному, живет не единою, а объединенною жизнью — в своих многочисленных и многообразных частях. Мы знаем далее, что разъединенные части клетки способны, хотя бы и недолго, существовать вне связи с целым, обнаруживая специфические жизненные функции... Мы убеждаемся, что останавливаться на клетке нет поводов. Современная микроскопическая техника расторгает путы традиционного учения, открывая перед исследователем все более и более далекие горизонты. Клетка сохраняет свое великодержавное

положение в биологии, но мы уже не клянемся единой клеткой и не повторяем сакраментальных фраз: нет живой элементарной формы, кроме клетки, и биология есть ее исключительный пророк. Все склоняет нас к допущению, что за пределами клетки жизнь не оканчивается и что биология, исходящая из клетки, клеточной теорией не завершается. По мере расчленения и углубления наших сведений относительно жизни клетки в нормальных и патологических условиях потребность в новых элементарных единицах сознается все яснее и яснее... Позволительно надеяться, что в расчленении структурных элементов наука еще не сказала последнего слова. Весьма вероятно, что каждая клетка представляет в свою очередь строго координированную систему живых еще более элементарных образований». Высказывание, замечательное как по глубине мысли, так и по яркости изложения! И С. М. Лукьянов в этом был не одинок. Об элементарных субклеточных единицах одним из первых высказался R. Altman. С. Г. Навашин и Э. Вильсон указывали, что элементарные структуры будут обнаружены с помощью «ультрамикроскопа», а Б. Фишер допускал возможность временного существования самых малых жизненных единиц — «клеточных органелл» — вне клетки.

Правильно поставив вопрос о клетке как о сложной системе, состоящей из более мелких, элементарных структур («бионтов», «пангенов», «биофаров», «пластид», «органелл»), «старые» авторы, однако, не могли плодотворно разрабатывать учение о тончайшем строении клетки, будучи ограничены недостаточными для этого методическими возможностями, а именно, низкой разрешающей способностью светооптического микроскопа. И они отдавали себе ясный отчет в этом, прямо указывая, что затруднения, испытываемые ими, имеют временный, преходящий характер, и с созданием более совершенных приборов их мнение получит подтверждение в точных научных исследованиях.

Столь же примечательны высказывания ученых прошлого века и о соотношении структурных и функциональных изменений по ходу патологического процесса, о возможности «первичных функциональных изменений, не сопровождающихся структурными», а «функциональных болезнях» и т. п. К. Лебедев подчеркивал, что «динамическими болезнями обыкновенно называются различные отклонения раздражительности или деятельности животного вещества от нормы, но самая раздражительность, следовательно, и ее отклонения от нормы условливаются в своем существовании вещественностью и различными ее изменениями. Следовательно, болезней чисто динамических, совершенно противоположных материальным, нет и быть не может». А. И. Полунин писал, что «есть некоторые болезни, в которых до сих пор при средствах, представленных наукой в современ-

ном состоянии, мы не можем открыть материальных изменений, но такие случаи чрезвычайно редки, и должно думать, что в них материальные изменения ускользают от нас по причине недостаточности средств для исследования, потому что а priori мы не можем допустить изменения отправления без изменения органа, совершающего это отправление».

Позже И. П. Павлов говорил о том, что он «не предполагает никакой разницы между функциональным и органическим, считая, что, может быть, во многих случаях функциональных заболеваний мы еще не можем современными гистологическими методами досмотреть настоящие изменения клетки».

Приведенные высказывания «старых» авторов отличаются не только яркостью изложения, но и своей поучительностью. Они свидетельствуют, во-первых, о том, что ученые, хотя и стихийно, но твердо стоящие на правильных мировоззренческих, т. е. материалистических позициях, даже еще при отсутствии соответствующих фактических данных могут видеть дальше и глубже тех современных нам исследователей, которые эти данные уже имеют в избытке, но, будучи в принципе материалистами, рассматривают их почему-то под углом зрения какого-то необъяснимого стихийного идеализма. Они, во-вторых, являются примером того, как далеко творческая мысль талантливых исследователей может обгонять поступательный ход науки, рисуя отдаленные его перспективы и приобретая конкретные очертания лишь спустя многие годы.

В заключение подчеркнем *главный вывод* из сказанного выше: *не существует «чисто функциональных» болезней, все они являются структурно-функциональными».*

Глава 4 | ЭТИОЛОГИЯ

С древнейших времен вопрос о том, почему заболел человек, был в медицине одним из главных, он остается таким и сегодня. Постановка и решение этого вопроса в различные исторические периоды находились в прямой зависимости от соответствующего уровня развития науки, философских и религиозных воззрений, господствующих социологических теорий. Пожалуй, нигде так ярко и четко не прослеживается основанная на успехах биологии, физики и химии неуклонная смена идеалистических взглядов на материалистические, как в учении о причинах болезней человека. Однако до сих пор в значительной мере сохраняют силу слова И. П. Павлова о том, что «этиология — самый слабый отдел медицины».

Мистические представления об особой нематериальной силе, вселяющейся в человека и вызывающей недомогания и даже смерть, были у первобытных людей. Исключение составляли лишь те случаи, когда патологический процесс обуславливало действие таких очевидных факторов внешней среды, как травма, ожог, отморожение. Попытки дать материалистическое обоснование причинам болезней появлялись еще в древности, в частности, в учении Гиппократов о роли, которую, по его мнению, играет неправильное смешение различных жидкостей организма (дискразии). В дальнейшем, в частности в средние века, учения механистов, атомистов, гуморалистов, лишенные строгого научного обоснования, также не могли серьезно поколебать идеалистические воззрения на сущность и причины болезней, тем более в условиях господствовавшего в то время влияния церкви. Однако в этих теориях, как и в учении Гиппократов и других медиков древности, нельзя не видеть настойчивого стремления ученых материализовать, реально ощутить и «держать в руках» причины болезней, конкретизировать их и тем самым сознательно или интуитивно обосновать применительно к медицине принцип *детерминизма*, т. е. философской концепции, признающей объективную закономерность и причинную обусловленность всех явлений природы и общества. Несомненно, стремление ученых обуславливалось их пониманием того, что победить болезнь можно только уничтожив ее причину, а господствующее в то время представление о ней как о нематериальной божественной силе ничего в этом отношении врачу не давало

Научная разработка этиологии по существу началась лишь в XIX в. Значительную роль в этом сыграли клеточная теория и разработанная на ее основе Р. Вирховым «целлюлярная патология». Стало очевидным, что болезни человека имеют вполне определенную структурную основу (изменения клеток) и разные болезни характеризуются специфическим для каждой из них повреждением органов, тканей и клеток. Хотя «целлюлярная патология» не имела прямого отношения к выяснению причин возникновения болезней и сосредоточивала внимание лишь на непосредственном действии патогенных факторов на клетки, ее значение для развития этиологии заключалось в том, что четкое обоснование материальной природы функциональных нарушений, характерных для той или иной болезни, уже само по себе не могло не наталкивать мысль исследователей на поиски столь же конкретных материальных причин этих нарушений.

Важнейшим этапом в истории разработки этиологии явилось открытие во второй половине XIX в. микроорганизмов — возбудителей инфекционных болезней человека (Л. Пастер, Р. Кох и др.). И ранее предполагали существование микроорганизмов, но без микроскопа видеть их не могли и ограничивались неопределенными высказываниями о «миазмах», «заразном начале» и др. Значение успехов микробиологии состояло в том, что в качестве причин болезней человека вместо мифической жизненной силы выступили конкретные материальные «объекты» окружающего мира, а это в свою очередь пробивало брешь в вековых идеалистических представлениях о причинах и сущности патологических процессов, утверждая материалистические принципы детерминизма. В дальнейшем представление о причинах болезней непрерывно расширялось за счет включения в их число влияния все новых факторов внешней и внутренней среды. В настоящее время в качестве таких факторов выделяют физические (травма, термические воздействия, ионизирующее излучение, атмосферные влияния и др.), химические (кислоты, щелочи, различные яды и др.), биологические (патогенные микробы, вирусы, различные эндогенные вещества, дисгормональные нарушения), психологические и социальные. Болезнь может быть обусловлена также дефицитом в окружающей среде или в организме веществ (факторов), необходимых для жизнедеятельности (голодание, авитаминозы, иммунодефицитные состояния и др.).

С момента открытия микроорганизмов и до начала нашего столетия этиологическим факторам придавали почти абсолютное значение в возникновении болезней, считая, что наличие причины равнозначно наличию болезни. Этот период в развитии учения об этиологии болезней человека может быть обозначен как *механический детерминизм*, т. е. такое понимание проблемы причинности в медицине, когда тому или иному патогенному фак-

тору среды придается определяющее значение в развитии болезни, в то время как организму отводится роль не более чем пассивного объекта действия этого фактора.

В последующем, однако, становилось все более очевидным, что далеко не всегда только патогенный фактор определяет возникновение болезни. Оказалось, что не менее важную роль в этом играет и состояние организма. Так, в начале нашего века оформилось учение о реактивности организма: на действие одного и того же фактора среды разные организмы реагируют неодинаково: одни бурно, другие очень слабо или совсем незаметно. Выяснилось, что индивидуальные анатомо-физиологические особенности организма, конституция, возраст и пол также могут существенно влиять на развитие болезней, причем некоторые из этих особенностей предрасполагают к одним болезням, а другие — к иным. Стала очевидной важная роль наследственности в возникновении различных инфекционных и неинфекционных болезней. Было установлено отрицательное влияние на организм таких социально обусловленных факторов, как неполноценное питание, изнурительный труд, антисанитарные бытовые условия, безработица, инфляция, алкоголизм, наркомания, хроническое перенапряжение нервной системы, отрицательные эмоции и другие факторы, играющие важную роль в предрасположенности ко многим болезням и обуславливающие более тяжелые, чем обычно, их течение и исходы. Существенное влияние на рост заболеваемости оказывают «издержки» научно-технического прогресса — загрязнение окружающей среды, различные профессиональные вредности и др.

Таким образом, с начала нашего века развитие представлений об этиологии болезней человека шло по двум основным направлениям: 1) открытие причин болезней, происхождение которых ранее не было известно, и на этой основе разработка методов этиотропного лечения, 2) выяснение все новых условий, способствующих или, наоборот, препятствующих развитию болезней. На этой почве философский аспект полемики по вопросам этиологии приобрел новый оттенок. Теперь в связи с уже не вызывающей сомнений материальной природой причин болезней человека эта полемика развертывалась не столько в плоскости борьбы идеализма с материализмом, сколько в борьбе как бы внутри материализма между сторонниками упрощенной механистической трактовки взаимодействия организма со средой и теми учеными, кто был на позициях диалектического понимания этого взаимодействия. Что касается упрощенной механистической трактовки проблем этиологии, то придерживающиеся ее исследователи утверждали, что определяющее значение в развитии болезни имеет ее основная причина, а все другие факторы существенной роли не играют. Соответственно такой постанов-

ке вопроса это направление получило название *монокаузализма*. Сторонники противоположной точки зрения считали, что все определяется только совокупностью условий в конкретной обстановке, все эти условия равны (эквипотенциальны) и среди них нельзя выделить такое, на которое можно было бы указать как на единственную причину болезни. Это направление было названо *кондиционализмом*. Родоначальником его был немецкий физиолог и философ М. Ферворн. Обе точки зрения односторонни: монокаузализм при наличии основной причины болезни не учитывает несомненно важного значения и различных условий, в которых она возникает, а кондиционализм полностью нивелирует столь же несомненное значение конкретной причины той или иной болезни, полностью приравнивая ее к прочим условиям и делая тем самым неопределенным и расплывчатым сам принцип причинности. Правильная позиция в этом вопросе заключается в рассмотрении причин и условий возникновения болезней в их диалектическом единстве, т.е. в постоянном и тесном взаимодействии тех и других при сохранении специфической роли каждого из них.

Таким образом, в течение длительного исторического периода учение об этиологии болезней прошло в своем развитии три основных этапа. Суть этих этапов заключается, во-первых, в представлении о том, будто бы причинами болезней являются таинственные нематериальные сверхъестественные силы, внедряющиеся в организм; во-вторых, в открытии конкретных причин болезней, которым стали придавать самодовлеющее значение в их возникновении и развитии, — *период механистического детерминизма* и, наконец, в-третьих, во взгляде на болезнь как результат взаимодействия внешнего и внутреннего, где каждое из них может играть определяющую роль в судьбе больного, — *период диалектического детерминизма*.

Причиной болезни следует считать фактор, без которого она не может возникнуть ни при каких условиях. Так, в отсутствие микроорганизмов не могут развиваться «соответствующие» каждому из них инфекционные болезни, как бы тяжелы ни были окружающие условия и какими бы особенностями ни отличалась реактивность организма. То же касается различного рода травм (ожог, электротравма и др.). Основная причина болезни могла воздействовать на организм в далеком прошлом, но однажды вызванные ею изменения в биологической системе передаются из поколения в поколение, и каждый новый индивидуум оказывается больным по существу уже независимо от этой причины. Так бывает при наследственных болезнях, при которых в качестве главного этиологического фактора выступает непрерывно функционирующий мутантный ген (гемофилия и др.), появившийся когда-то в прошлом под влиянием того или иного патогенного

фактора. В ряде случаев один и тот же патологический процесс возникает под действием различных по своему характеру факторов среды. На основании этого говорят о *полиэтиологичности* данной болезни, т.е. о том, что болезнь может быть вызвана разными причинами. Например, установлено, что причинами, обуславливающими злокачественный рост, могут быть ионизирующее излучение, химические канцерогены, вирусы, нарушение гормонального баланса организма и др. Все эти разнообразные патогенные факторы влияют на генетический аппарат клетки, различные нарушения которого являются причиной их неконтролируемой пролиферации. С другой стороны, разные причины могут вызывать один и тот же клинико-анатомический синдром, действуя на различные пусковые механизмы этого синдрома: артериальная гипертония обуславливается поражениями почек, опухолевыми процессами в надпочечниках, может быть эссенциальной и др. Однако в несравненно большем числе случаев за термином «полиэтиологичность» скрывается не действительное разнообразие причин, вызывающих данную болезнь, а незнание ее этиологии, «подменяемое» различными гипотезами, предположениями, рассуждениями о так называемых факторах риска и др. Именно в таком плане нередко говорят сейчас о причинах атеросклероза, язвенной болезни желудка, холецистита и др. Во всех подобных случаях к термину «полиэтиологичность» следует относиться критически, понимая, что он отражает лишь современное состояние вопроса и требует дальнейших исследований с целью точной идентификации действительных причин данной патологии.

Часто у человека оказывается не одна, а несколько болезней, т.е. имеет место одновременное действие ряда причинных факторов, каждый из которых обуславливает определенную нозологическую форму. Для проведения эффективного лечения в этих условиях требуются четкая идентификация всех действующих этиологических факторов и определение удельного веса и значимости каждого из них в общей клинической картине.

Центральное место в современном учении о причинах болезни человека занимает положение о том, что действие любой из причин реализуется не прямо, а всегда опосредованно, через взаимодействие с физиологическими системами организма. Со стороны организма это взаимодействие нацелено на то, чтобы при любых изменениях условий существования, при действии даже самых сильных патогенных раздражителей, вызывающих острые и хронические болезни, сохранить постоянство своей внутренней среды и тем самым продолжить, как говорил К. Бернар, «свободную, независимую жизнь». Действительно, ответная реакция организма на действие того или иного болезнетворного фактора в конечном счете сводится к снятию, нейтрализации

эффекта действия последнего: «факторы внешней среды постоянно «испытывают» приспособительные механизмы человека на «прочность», подвижность структур и физиологических корреляций, лежащих в основе здоровья. Приспособление, обуславливающее незаболевание, и должно служить исходным пунктом наших рассуждений» (И. В. Давыдовский). Отсюда следует, что проблема возникновения той или иной болезни человека, ее этиология, не ограничивается идентификацией патогенного фактора как такового — она значительно сложнее и заключается в установлении всего многообразия взаимоотношений между этим фактором и организмом в плане диалектического взаимодействия внешнего и внутреннего. И. В. Давыдовский подчеркивал, что «анализ этиологических факторов при индивидуальном заболевании всегда должен быть анализом внешнего (экология) и внутреннего (иммунитет, возраст, пол, конституция и т. д.). В конечном счете именно внутренний фактор (слагающийся исторически в филоонтогенезе) решает вопрос о возникновении болезни».

Нейтрализация действия патогенных факторов среды осуществляется организмом с помощью системы компенсаторно-приспособительных реакций. Эта система отличается высокой мощностью и исключительными потенциальными возможностями. Она может полностью нейтрализовать действие патогенных факторов, и мы даже не знаем, что с ними соприкасались: «То, что действует на живое, самостоятельно определяется, изменяется и преобразуется последним, ибо живое не дает причине дойти до ее действия, т. е. упраздняет ее как причину» (Г. Гегель). Нередко болезнь проявляется в очень легкой форме, быстро проходит, и тогда говорят о ее абортивном течении. Если организму не удастся быстро ликвидировать эффект патогенного воздействия, то он с помощью компенсаторных процессов может длительное время купировать действие того или иного патогенного фактора. В результате этого медленно прогрессирующая в своем морфологическом выражении болезнь ничем существенным клинически не проявляется, а сам больной считается практически здоровым человеком до тех пор, пока не наступит срыв компенсации и не возникнут соответствующие симптомы болезни. Экстремальные влияния окружающей среды, различные дефекты генетического аппарата, отрицательные социальные, психические и другие воздействия неблагоприятно оказываются на взаимоотношении организма с патогенными факторами, в конечном счете всегда снижая эффективность компенсаторно-приспособительных реакций.

В отличие от причин болезней условия их возникновения могут быть самыми различными, но ни одно из них не является абсолютно необходимым для развития той или иной патологии. В одних случаях причины болезни играют главную роль и

сравнительно мало зависят от условий, в которых действуют. Так, воздействие экстремальных факторов среды (тяжелая травма, ожог, особо опасные инфекции) «перекрывает» самую высокую степень сопротивляемости организма. Но даже и в этих случаях, в частности при эпидемиях самых опасных инфекций, смертельный исход наступает не всегда. Однако значительно чаще различные условия существенно влияют на причины болезни. В одних случаях они могут полностью нейтрализовать основную причину. Например, носитель микобактерии туберкулеза в подавляющем большинстве случаев годами остается практически здоровым; мощная система иммунитета уничтожает опухолевые клетки, перманентно появляющиеся вследствие нарушений в генетическом аппарате; многие пороки развития, будучи компенсированными, годами, а нередко и всю жизнь клинически не проявляются. Наоборот, условия окружающей и внутренней среды могут активизировать «дремлющие» причины болезней и тем самым становиться решающим поводом для их возникновения. Именно так в качестве так называемой аутоинфекции возникают послеоперационные пневмонии, многие вирусные болезни после переохлаждения, обострение хронических патологических процессов при переутомлении, нарушении диеты, отрицательных эмоциях и др.

Таким образом, причины и условия развития болезней находятся в самых различных соотношениях, они могут взаимно усиливать или, наоборот, полностью нейтрализовывать друг друга. В результате нередко бывает трудно четко определить, что является причиной данной болезни, а что — условием, способствующим ее развитию. Во всех подобных случаях следует ориентироваться на этиологическую классификацию болезней и принцип нозологии, т. е. исходить из того, что каждая болезнь характеризуется строго специфической для нее комбинацией этиологического фактора, патогенеза и клинико-анатомической картины. Поэтому основная причина, например, пневмонии в конечном счете — всегда тот или иной вид микроорганизма, а простуда, оперативное вмешательство, после которого возникло воспаление легких, застойные явления в легких, связанные с сердечной недостаточностью, — лишь различные условия и пусковые факторы, способствующие активации аутоинфекта. При отсутствии последнего нарушение кровообращения в легких клинически квалифицируется только как «застойное полнокровие», но еще не пневмония. Главную роль в развертывании специфической аллергической реакции играет тот или иной аллерген, в то время как при неспецифической гиперергии основная причина патологического процесса заключается в нарушении состояния самого организма, а аллергены из причин болезни, которыми они были в первом случае, становятся различными условиями ее вспышки.

Итак, условия, способствующие возникновению той или иной болезни, могут играть в этом столь же существенную роль, как и ее причины. Это делает практически важным выяснение не только основного этиологического фактора данной нозологической формы, но и всех тех условий, которые, взаимодействуя с этим фактором, способствуют возникновению болезни или, наоборот, препятствуют ее развитию. Только при таком подходе могут быть эффективными как лечение, так и профилактика болезней. Другими словами, не «или причина (каузализм), или условия (кондиционализм)», а диалектическое — «и причина, и условие» должно быть основным ориентиром при выяснении того, почему и как возникла болезнь у данного субъекта. Из всего сказанного выше следует, что как при дальнейшей разработке общего учения об этиологии болезней человека, так и при анализе причин каждого конкретного случая того или иного заболевания следует исходить из основополагающего теоретического положения: *этиология есть не узко понимаемое учение только о конкретных причинах болезней, а один из важнейших разделов медико-биологической науки, охватывающий широкий круг вопросов, касающихся взаимодействия внешнего и внутреннего, взаимодействия диалектического, т. е. такого, когда в одних случаях внешнее может снять внутреннее, а в других внутреннее парализует внешнее, — только «взаимодействие является истинной finalis вещей» (Г. Гегель).*

Очень важным в теоретическом и особенно в практическом отношении является вопрос о дальнейшей «судьбе» основной причины болезни после того, как болезнь началась. Речь идет о том, сохраняет ли причина свое значение на всем протяжении болезни или, как говорят некоторые исследователи, «запустив» патологический процесс, она уже больше не играет роли в его прогрессировании и рецидивировании, отходит на второй план или вовсе исчезает, уступив место другим. Принципиальное практическое значение этого вопроса определяется следующим обстоятельством. Если хроническое течение недуга обуславливается исключительно сменой причинно-следственных отношений и уже не зависит от вызвавшей ее причины, то и терапия должна быть направлена главным образом на эти внутренние причинно-следственные отношения. Если же фактор, обусловивший возникновение болезни, со временем своего значения не потерял и продолжает поддерживать ее течение, то и он обязательно должен быть включен в сферу врачебного вмешательства.

Анализ литературы, в которой этот вопрос обсуждается как в философском, так и медицинском аспектах, свидетельствует о том, что немало исследователей разделяют точку зрения на причины болезней главным образом как пусковые факторы. А. Д. Сперанский считал, что «наши представления об инфекционных и ток-

сических процессах как о процессах, от начала до конца специфических, неверны. Во всех этих случаях специфический агент только начинает процесс. Дальнейшее его развитие подчиняется другим условиям, устранить которые специфическая сыворотка не может». И. В. Давыдовский подчеркивает, что «какой бы ни была характеристика патологического процесса (травматического, инфекционного, ракового), это саморазвивающийся процесс, не зависящий от того, участвует ли в нем этиологический фактор (микроб или инфекция) или не участвует (орудие, причинившее травму, канцероген, вызвавший рак)». Эту свою точку зрения И. В. Давыдовский обобщает следующим образом: «Важнейшей и самой общей закономерностью патогенеза является принцип саморазвития, самодвижения, саморегуляции — словом, принцип биологического автоматизма». Еще более категорично высказываются В. П. Петленко и Г. И. Царегородцев: «Большинство патологических процессов развивается без непосредственного присутствия этиологического фактора, вызвавшего этот процесс».

На аналогичных позициях стоят О. К. Хмельницкий и В. П. Петленко, которые считают «целесообразным выделить из патогенеза его как бы вторую половину, когда *патологический процесс развивается по законам самодвижения, саморазвития, утратив свою причинную связь с факторами, обусловившими становление болезни*. Эту вторую часть (половину) патогенеза лучше всего именовать как патоаутокинез». И. Г. Беспалко, рассматривая болезнь как вид системы, утверждает, что «патогенез заболевания характеризуется развитием стереотипных реакций, которые не являются прямым и непосредственным ответом на вредоносные факторы, но обладают собственными закономерностями, способны к самодвижению, к саморазвитию и, раз возникнув, развиваются по закону цепности... хотелось бы подчеркнуть основное положение, что болезнь как вид системы обладает способностью к самоподдержанию».

С одной стороны, подобные высказывания можно понимать как утверждение того, что в ответ на действие факторов среды в организме всегда возникает комплекс последовательно индуцирующих друг друга реакций, обуславливающих в целом определенную их связь и взаимную зависимость. В качестве примера можно привести воспаление, которое возникает при действии на организм самых различных патогенных факторов. Но независимо от этого воспаление, как правило, протекает по стереотипной схеме, по которой экссудация жидкой части крови сменяется эмиграцией ее форменных элементов, за этим автоматически следует пролиферация соединительнотканых клеток и т. д. По столь же стереотипной неспецифической схеме, т. е. практически независимой от характера патогенного воздействия, развертываются и протекают регенерация (активация синтеза

ДНК, митоз) и другие компенсаторно-приспособительные реакции. Речь идет об автоматизме разворачивания и течения каждой из так называемых типовых ответных реакций организма на патогенные воздействия, но не болезни в целом. Такая интерпретация терминов «саморазвитие», «самодвижение» и «самоподдержание» принципиальных возражений не вызывает, хотя, строго говоря, и она не может быть принята как абсолютно правильная. Например, установлено, что после воздействия лазерного излучения из типичной схемы заживления раны может полностью или почти полностью выпадать такая, казалось бы, непременная ее фаза, как воспаление, и некротические массы в этих случаях элиминируются не лейкоцитарным экссудатом, а грануляционной тканью.

Вместе с тем в приведенных высказываниях явно ощущается еще и другая мысль, а именно: допущение независимости течения не только отдельных типовых реакций, но и всей болезни в целом от вызывавшей ее причины, которая якобы сразу же после «контакта» с организмом или спустя некоторое время утрачивает свое значение, а патологический процесс продолжает автоматически прогрессировать уже по своим собственным внутренним законам. Отсюда и термины «патоаутокинез», «самоподдержание», «самодвижение», подчеркивание того, что роль причины, вызвавшей болезнь, рано или поздно, но непременно «снимается» и патологический процесс со временем утрачивает причинную связь с факторами, обусловившими его становление и др. Отсюда и высказывание И. В. Давыдовского, которое он делает в качестве заключительного: «Причина развития процесса лежит в самом процессе».

Этот второй вариант толкования представлений о самодвижении, саморазвитии и саморегуляции патологических процессов в отличие от первого варианта не безукоризнен, поскольку во многих случаях у нас пока нет обоснованных доказательств того, что тот или иной болезнетворный агент, когда-то обусловивший возникновение длительно текущего патологического процесса, в дальнейшем в нем никакого участия больше не принимает. Весьма характерно, что авторы, стоящие на точке зрения о «саморазвитии» болезни на основе автоматической смены причинно-следственных отношений без участия первичного этиологического фактора, не оговариваются в отношении того, могут ли быть и другие варианты, в частности такой, когда этиологический фактор длительно сохраняет свое значение. В связи с этим положение о «саморазвитии», «самодвижении» патологического процесса выступает у этих авторов в качестве одного из достаточно строгих правил общей патологии. Между тем в таком виде эта точка зрения сегодня принята быть не может. Действительно, в ряде случаев этиологический фактор,

вызвав патологический процесс, исчезает, а болезнь развивается далее вследствие нарушений структуры и функции органов, сменяющих друг друга по принципу причинно-следственных отношений (ожог, сквозное огнестрельное ранение, травма, растягивающееся на десятки лет прогрессирующее хроническое пневмонии после действия боевых отравляющих веществ и др.). Однако значительно чаще важная роль этиологического фактора может сохраняться на протяжении всей болезни.

Что касается, например, инфекционных болезней, то мнение о неучастии их возбудителей в рецидивировании хронически текущих патологических процессов за последние годы не только не получило достаточно веских подтверждений, но, наоборот, сделалось более сомнительным, чем когда-либо ранее. Например, прежде мы не имели достаточно точных сведений о дальнейшей судьбе возбудителей многих вирусных болезней, склонных к затяжному течению, и на основании этого по крайней мере могли допускать, что участие вируса в их возникновении ограничивается лишь начальными фазами процесса. В 1927 г. И. В. Давыдовский, по-видимому, не без достаточных оснований отмечал, что «ошибочно думать, будто весь реактивный процесс с начала до конца протекает под флагом воздействия того или иного специфического вируса; последний, локализовавшись в ткани и вызвав в ней соответствующую реакцию, довольно быстро теряет свое актуальное значение, оставляя эту реакцию развиваться по общебиологическим принципам». Однако теперь для допущения такого хода патологического процесса, вызванного вирусом, остается все меньше и меньше оснований. Многочисленные данные о длительном персистировании в организме вирусов гепатита, лимфоцитарного хориоменингита, острого рассеянного энцефаломиелита, клещевого энцефалита, герпеса и многих других заболеваний не оставляют сомнений в том, что «запуском» патологического процесса роль вируса не ограничивается и далее, на протяжении этого процесса вирус наряду с другими условиями продолжает играть такую же важную роль в прогрессировании и обострениях болезни, какую он ранее сыграл в ее возникновении. И если прежде лишь допускали патогенетическую связь между вирусным гепатитом и циррозом печени, не исключая и того, что последний, может быть, является саморазвивающимся следствием первого, «оторвавшимся» от него в этиологическом отношении, то сейчас в свете приведенных данных острый вирусный гепатит, его рецидивирующие формы и цирроз печени все чаще выстраивают в единую последовательную цепь событий, объединенных не только патогенетически, но прежде всего этиологически. Цирроз печени в отличие от острого гепатита и его крайне неблагоприятного варианта в виде острой токсической дистрофии печени в этом слу-

чае нужно рассматривать как преимущественно продуктивную форму реакции организма на того же возбудителя.

Аналогичным образом стоит вопрос и в области инфекционных болезней бактериального происхождения. Об этом свидетельствуют факты длительного персистирования микобактерий туберкулеза, трансформированных в L-формы, в очагах так называемых остаточных туберкулезных изменений у людей, практически здоровых в отношении этой болезни. К этому можно добавить наблюдения длительного существования в организме микобактерий лепры и многих вирусов (в частности, вызывающих так называемые медленные инфекции). Нередко можно слышать, например, что туберкулез легких полностью излечен, но в исходе заживления туберкулезных очагов остался пневмосклероз, который прогрессирует и в конце концов приводит к недостаточности легочного сердца. Но сам ли по себе прогрессирует пневмосклероз и кто может поручиться за то, что легкие стали стерильными и в них не тлеет процесс, поддерживаемый теперь уже упомянутыми L-формами микобактерий? Обратили внимание на то, что у больных хроническим пиелонефритом в моче обнаруживаются L-формы кишечной палочки, золотистого стафилококка, энтерококка и других микробов, причем у микроорганизмов сохраняются все патогенные свойства. L-формы бактерий чаще обнаруживаются в стадии ремиссий и при клинически нерезко выраженной активности пиелонефрита. Указывают, что наряду с суперинфекцией важную роль в рецидивирующем течении ревматизма играет персистирование стрептококка и его L-форм (Н. А. Ардаматский). Не этим ли объясняется заметное несоответствие между снижающейся заболеваемостью острым ревматизмом и остающейся в течение многих десятилетий более стабильной распространенностью ревматических пороков сердца? Именно так и должно быть в том случае, если противоревматические мероприятия не ликвидируют причину ревматизма, а только снижают «агрессивность» этой причины, и последняя, уже неспособная вызвать объективно и субъективно регистрируемое начало болезни, тем не менее продолжает действовать на клинически подпороговом уровне и со временем постепенно приводит к образованию пороков клапанов сердца. Клинические наблюдения подтверждают эту точку зрения (А. Б. Зборовский и др.). Маловероятно, что такие пороки, как утверждают некоторые авторы, формируются и прогрессируют после возникновения эндокардита не вследствие рецидивов ревматизма, а только под влиянием гемодинамических факторов.

Огромное практическое значение проблемы хронических неспецифических пневмоний в значительной мере заключается в постоянном наличии микрофлоры в легких, в смене ее состава и периодическом активировании в благоприятных для этого

условиях хронического бронхита, бронхоэктазов, нарушения дренажной функции бронхов и др. В общем получается так, что этиологический фактор, вызвавший острую пневмонию (микроб), точнее, «запустивший» этот процесс вместе с рядом других факторов, в дальнейшем сам начинает «поддерживаться» остаточными изменениями (пневмосклероз, карнификация, бронхит) и в свою очередь усиливает их после каждого нового обострения. В многолетнем прогрессировании болезни по этому замкнутому кругу могут в той или иной мере изменяться качественный и количественный состав микробных ассоциаций, их вирулентность, чувствительность к антибиотикам, но, в принципе, на всем этом длительном пути один из важных пусковых факторов патологического процесса, а именно инфект, сохраняет свое значение. Во многом сходная ситуация наблюдается при постдизентерийных хронических колитах.

Клинический опыт учит, что уничтожение микроба имеет следствием не прогрессирование патологического процесса по типу цепной реакции, а выздоровление. На то, что микроб часто играет роль не только пускового фактора, но и фактора, действующего значительно дольше, указывает также хорошо известный и довольно распространенный феномен бациллоносительства и тот факт, что инфекционными болезнями, которые оставляют так называемый стерильный иммунитет, не свойственно принимать длительное рецидивирующее течение. В самом деле нам неизвестны хроническая дифтерия, хроническая оспа и др. Случаи спорадического или повторного сыпного тифа (болезнь Брилла) многие исследователи рассматривают сегодня не как реинфект, а как обострение латентной инфекции, т.е. инфекции, обусловленной постоянным присутствием риккетсий в организме больного.

Взаимоотношение макроорганизма с микроорганизмами и вирусами столь многообразно, что при одних обстоятельствах они могут стать причиной болезни, а при других эти агенты мирно сосуществуют с микроорганизмом, нередко являясь необходимым условием нормального функционирования его физиологических систем (кишечная флора).

В равной мере нет достаточных оснований считать только временной, «пусковой» роль этиологических факторов в происхождении неинфекционных болезней. Нельзя таким образом ставить вопрос хотя бы уже потому, что причины большинства этих болезней пока остаются неясными. Именно поэтому еще нет радикальных средств лечения гипертонической болезни, атеросклероза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистита, хронических форм нефрита, хронической пневмонии, ревматизма и др. Мы вынуждены ограничиваться лечением по преимуществу симптоматическим, направленным лишь на коррекцию проявлений и осложнений болезни. Огромные

успехи современной хирургии во многих случаях позволяют не ликвидировать причину заболевания, а следовательно, и само заболевание как таковое, а лишь устранить наиболее тяжелые и не поддающиеся консервативным методам лечения его последствия. Например, комиссуротомия не устраняет ревматизма, удаление язвы желудка часто не прекращает язвенной болезни, после удаления желчного пузыря по поводу калькулезного холецистита обязательно не менее строгое, чем до операции, соблюдение диеты, поскольку основные причины болезни остаются и регионом их проявления теперь могут стать внутривнутрипеченочные желчные протоки и др.

О том, что тезис о «самодвижении» болезни теоретически и практически недостаточно обоснован, свидетельствует и опыт борьбы с такими распространенными заболеваниями, как атеросклероз и гипертоническая болезнь. Несомненно, что атеросклероз является непрерывно прогрессирующим процессом не потому, что атеросклеротические бляшки, начиная с какого-то момента, увеличиваются уже сами по себе, а вследствие того, что непрерывно действует тот фактор (факторы), который приводит (приводят) к известным нарушениям гомеостаза в обмене веществ вообще и липидов в частности. В полной мере то же самое относится к анатомическим последствиям атеросклероза: кардиосклероз прогрессирует не сам по себе, а только в связи с нарастанием атеросклеротического сужения венечных артерий или с повторными инфарктами миокарда. Это доказывается хотя бы тем, что даже весьма крупные рубцы миокарда, образовавшиеся вокруг инородных тел (пуля, осколок) после удаления последних, т. е. после полного устранения причины, вызвавшей патологические изменения мышцы сердца и длительно поддерживающей в ней деструктивные и склеротические изменения, больше не прогрессируют и годами могут сохранять те размеры, которых они достигли к моменту операции.

В тех случаях, когда мы знаем первопричину болезни и можем полностью ее устранить, там сразу прекращается и «саморазвитие» процесса, и его «самодвижение», «патоаутокинез», «автономность», «независимость от этиологического фактора» и т. д. Когда это сделать невозможно, болезнь продолжается: так называемые симптоматические гипертонии прекращаются после удаления феохромоцитомы, устранения врожденного сужения почечной артерии и т. д., в то время как эссенциальная гипертоническая болезнь, причины которой мы еще не знаем и прогрессирование которой поэтому можем пока только притормаживать, постепенно, но неуклонно развивается, периодически обостряясь.

В настоящее время широкое распространение получило представление об аутоиммунных болезнях, в патогенезе которых предполагается наличие элемента саморазвития на основе замы-

кания порочного круга. Следует, однако, учитывать, что все детали патогенеза этих болезней еще далеко не ясны и, в частности, неизвестно, прогрессирует ли болезнь по этому замкнутому кругу автоматически (т. е. сама по себе) или этот процесс непрерывно поддерживается и какими-то привходящими «пусковыми» факторами. Так, Я. Л. Рапопорт обращает внимание на то, что «нередко понятию «аутоантитело» автоматически придается смысл «причина болезни», несмотря на ряд противоречий в попытках обосновать эти взгляды и сомнительность доказательств». Автор подчеркивает, что «если иммунопатология и играет какую-то роль в патогенезе болезней человека, то главным образом как вторичное наслоение, включающееся в патогенетическую цепь. Однако раскрытие и доказательства и такой роли требуют дальнейших убедительных исследований, дифференцированных для каждой болезни». По крайней мере из области инфекционной иммунологии известно, что во многих случаях ликвидация этиологического фактора (микроба) снимает иммунопатологические наслоения.

Не более ясна роль «пусковых» факторов болезни в дальнейшем ее прогрессировании и по отношению к злокачественным новообразованиям. В последнем случае, по-видимому, не все так просто, как вытекает из популярной формулы «канцероген исчез — рак продолжает развиваться», особенно если речь идет о клиническом, а не экспериментальном аспекте этой проблемы, в частности, не о перевивных опухолях, а о «спонтанно» развившихся. Достаточно упомянуть вирусную теорию происхождения опухолей, в частности лейкозов.

К таким психическим болезням, которые развиваются после исчезновения этиологического фактора, т. е. саморазвиваются, некоторые исследователи относят фобии (боязнь высоты, острых предметов, загрязнений и др.). Фобии могут возникать под влиянием самых различных причин. Полагают, что главную роль в их появлении играет не столько исчезнувшая первопричина, сколько обусловленное ею неспецифическое, «промежуточное звено» патогенеза в виде очага патологически инертного торможения, клинически проявляющегося в форме фобического невроза. Следует, однако, отметить, что представление об исчезновении первопричины патологического процесса применительно к нервным и психическим болезням весьма условно и требует тщательного и глубокого анализа в каждом конкретном случае. Например, известно, что неосторожно брошенное слово врача может быть источником так называемого ятрогенного заболевания. В этом случае, несомненно, этиологический фактор — слово — исчезает. Но исчезновение это только кажущееся, поскольку переставшие звучать слова, например: « у Вас рак,» — прочно фиксируются в сознании пациента и становятся постоянно

действующей причиной невроза. Этиологическая психотерапия в данном случае основывается на внушении больному, что у него «нет рака», т. е. опять-таки концентрируется вокруг все тех же, казалось бы, давно исчезнувших слов и понятий. Г. Н. Крыжановский отмечает, что при лечении нейропатологических синдромов «удаление этиологического момента играет весьма важную роль, поскольку оно обеспечивает ликвидацию источника поддержания и развития патологического процесса».

Веским доказательством в пользу того мнения, что возможность самостоятельного, обусловленного только внутренними причинами, длительного прогрессирования патологического процесса сомнительна и обязательным условием этого является «персистирование» вызвавшей его причины, служат итоги интенсивно проводившейся в последние годы разработки проблемы обратимости патологических изменений внутренних органов. Результаты этих исследований показали, что при действительно полном устранении причины, вызвавшей патологический процесс и обуславливающей его длительное течение, не только острые (дистрофические, воспалительные), но и хронические (склеротические), причем далеко зашедшие изменения органов могут подвергнуться полному или почти полному «обратному развитию». При очень высокой степени развития склеротических изменений и перестройки паренхимы эти изменения могут стабилизироваться на годы, не обнаруживая заметных признаков обратимости, но при этом они и не прогрессируют.

Таким образом, фактический материал в настоящее время не дает оснований присоединиться к точке зрения авторов, полагающих, будто бы большинство патологических процессов развивается без непосредственного присутствия этиологического фактора, вызвавшего этот процесс. Такая точка зрения требует к себе осторожного отношения, поскольку при многих (если не при большинстве) инфекционных, вирусных и соматических болезнях, многочисленных хронических отравлениях, авитаминозах и других патологиях этиологический фактор может длительно, годами, «персистировать», уходить столь «глубоко», что кажется исчезнувшим, но потом вновь может появляться, обуславливая рецидив болезни. Вполне допустимо, что в дальнейшем течении болезни значение этого пускового фактора перекрывается многими другими и он играет уже далеко не столь важную роль, как в начале болезни. Тем не менее, полностью не исчезнув, именно этот фактор может поддерживать труднообъяснимое и потому кажущееся самоподдерживающимся тление патологического процесса. Следует учитывать и то, что понятие «пусковой фактор» нередко бывает «групповым», т.е. включает в себя определенную сумму тесно взаимодействующих причин и условий (простуда + вирус, простуда + микроб, пуля + микроб, пси-

хическая травма + вирус и др.). Часть такой «группы» вскоре исчезает, в то время как другие или даже только один из факторов становится постоянно действующей причиной периодического рецидивирующего заболевания.

Все изложенное выше свидетельствует о несостоятельности до сих пор достаточно распространенной теории «толкача», рассматривающей этиологический фактор только в качестве первичного импульса к запуску патологического процесса, в дальнейшем уже не имеющего отношения к последующему прогрессированию такого процесса. Эту теорию сегодня сменила теория «персистирующего этиологического фактора», получившая достаточно солидное фактическое обоснование. Эта же теория ставит под сомнение и другое весьма распространенное теоретическое положение о так называемых порочных кругах. Скорее всего при этом речь идет не о фатальном, уже недетерминированном самодвижении по принципу фантастического вечного двигателя, а просто о том, что мы в этих случаях еще не знаем тех конкретных причин, которые поддерживают это безостановочное движение в каждом конкретном случае. Несомненно, что, установив эти причины, мы сможем разорвать порочный круг и прекратить его отрицательное влияние на организм.

С проблемой персистирования этиологических факторов не следует смешивать проблему так называемых *вторых болезней*. К ним относят такие болезни, которые возникают в отдаленном периоде после излечения той или иной болезни на почве возникающих после нее стойких остаточных явлений. Например, после ликвидации новообразования с помощью лучевой терапии нередко остается рубец, который сам по себе может вызвать стриктуру протока, его непроходимость и т. д. К разряду таких болезней относятся нередкая спаечная болезнь после вмешательств на органах брюшной и грудной полостей, остаточный пневмосклероз, приводящий к декомпенсации легочного сердца, и др. Во всех подобных случаях речь идет о действии принципиально новых этиологических факторов и новых патологических состояниях, возникших не столько на биологической основе, сколько в порядке часто неизбежных и не всегда объяснимых издержек лечебного процесса (А. В. Смольянный).

Господствовавшая в конце прошлого века точка зрения о ведущей и определяющей роли этиологических факторов в возникновении болезней человека, которая основывалась главным образом на успехах микробиологии, а затем и вирусологии, в последующем в связи с развитием учения о реактивности организма, конституции, аллергии стала постепенно «оттесняться на второй план» представлением о первостепенной роли патогенетических механизмов в становлении и прогрессировании патологических процессов. Наметился своеобразный разрыв между

представлением о причинах болезни — этиологией — и учением о механизмах и условиях ее развития — патогенезом. Этот разрыв сопровождался снижением внимания к этиологии и отведением ей в известной мере второстепенной роли в разворачивании болезни, особенно в ее прогрессировании. К. М. Быков, обобщая достижения советской медицинской науки, писал о том, что «основное внимание патологическая физиология в СССР перенесла с изучения этиологии на изучение патогенеза, т. е. на изучение механизма болезненных процессов. Это перемещение интереса с идеи «этиологической» на идею «патогенетическую» мне представляется самым замечательным событием в истории общей патологии, причем это перемещение идей, являющееся достоянием отечественной патологии, до сих пор не нашло в зарубежной печати полного отражения... переключение мышления этиологического на рельсы мышления патогенетического следует считать завершившимся фактом».

Несомненно, что главным источником такого утверждения является все тот же теоретический тезис об автоматической смене причинно-следственных отношений по ходу патологического процесса и обусловленной этой сменой утрате связи между пусковым фактором болезни и цепью последующих событий, разворачивающихся в организме. Между тем очевидно, что и прежняя (этиологическая), и конкурирующая с ней (патогенетическая) точки зрения на причины и механизмы развития болезней человека представляют собой две крайние, а следовательно, односторонние теоретические позиции. Накапливается все большее число фактов, свидетельствующих о том, что «этиология» (в широком смысле) и «патогенез» в общей динамике болезни не «оторваны» друг от друга, а, напротив, органически связаны, как бы сращены в единое целое и сосуществуют на всем протяжении многих (особенно хронических) болезней человека, тесно «переплетаясь» и обуславливая все бесконечное разнообразие их клинико-анатомических проявлений. Во многих случаях участие этиологических факторов в патологическом процессе характеризуется не одномоментным действием, а сквозным, т. е. оказывающим одинаково сильное влияние на все периоды болезни вплоть до заключительного. А отсюда вытекает, что исследование механизмов патологических процессов, справедливо рассматриваемое в качестве центральной задачи теоретической медицины, невозможно без изучения этиологических факторов, индуцирующих, непрерывно поддерживающих, усложняющих и комбинирующих эти механизмы, и, следовательно, эта задача является не чисто «патогенетической», а комплексной, т. е. в равной мере и «этиологической». История учения об основных движущих факторах болезни, в которой сначала (вторая половина XIX в.) упор делался на значение этиологического фактора, затем (первая половина XX в.) преимущественно

но на роль реактивности организма и патогенетических механизмов, а теперь все более на органическое объединение этих двух точек зрения, является примером развития представлений по принципу «тезис—антитезис—синтез»

В связи с этим и термин «этиопатогенез» представляется не таким уж неправомочным, как это принято считать, и, наверное, он в большей мере заслуживает дальнейшего всестороннего обсуждения, чем продолжения той его безапелляционной и не такой уж вразумительной критики, которая в литературе стала почти традиционной. Не вызывает сомнений, что эта критика объясняется до сих пор распространенным представлением только о пусковом значении того или иного этиологического фактора в развитии болезни: раз этого фактора уже нет, значит нет и «этиопатогенеза», остается один патогенез. В отличие от этого быстро возрастающее число фактов, свидетельствующих в пользу персистенции патогенных факторов, т. е. продолжающегося их присутствия в организме и длительного поддержания ими патогенетических механизмов болезни, делает термин «этиопатогенез» вполне закономерным. Эту точку зрения еще более полувека назад отстаивал известный отечественный терапевт М. П. Кончаловский: «Этиологический момент скоро вплетается в сложные механизмы патогенеза, и этиология изучается в тесной связи с патогенезом (этиопатогенез)».

Рассмотренные данные, свидетельствующие о том, что в огромном большинстве случаев именно персистенция этиологических факторов поддерживает длительное течение патологического процесса, диктует необходимость изучения этих факторов не в отрыве, а в тесной взаимосвязи и взаимозависимости, в диалектическом единстве с патогенетическими механизмами болезни. И борьба с болезнями может быть достаточно успешной только в том случае, если она будет основываться не на довольно широко распространенном сейчас представлении о первостепенной значимости и особой перспективности патогенетической терапии, но в равной мере и на принципах терапии этиотропной, т. е. на гармоничном сочетании этих двух принципов лечения. М. П. Кончаловский подчеркивал, что «всякая терапия есть терапия комбинированная. Сейчас много говорят об активных методах терапии. Между тем эти методы никак не могут быть названы активными, ибо они не направлены на этиологию или сущность болезни». Именно под этим углом зрения следует рассматривать работы В. Д. Цинзерлинга и А. В. Цинзерлинга, четко поставивших вопрос о том, что нет пневмонии вообще, а есть пневмония стафилококковая, пневмококковая и другие, т. е. вновь подчеркнувших роль этиологического фактора не только в «запуске», но и в течении и исходах пневмонии. Отход от этой установки, выражающийся в недостаточном внимании к четкой

идентификации возбудителя пневмонии и его чувствительности к антибиотикам, в каждом конкретном случае является одной из основных причин, вследствие которых воспаление легкого приобретает затяжное течение и переходит в хроническую форму. Таким же образом сегодня ставится вопрос о необходимости проводить по возможности этиологическую диагностику менингитов, миокардитов (например, стафилококковый, гриппозный, ревматический и др.), и только тогда, когда это не удастся, следует писать «миокардит неясной этиологии».

Это касается и других инфекционных процессов. Тщательный поиск малейших гнойных затеков и их ликвидация у больных с тяжелым септическим течением раневого процесса отражают критический пересмотр взгляда на подобную клиническую картину как на уже «саморазвивающуюся», ставшую независимой от первичного гнойного очага. При этом во многих случаях удается прекратить это «саморазвитие» септического процесса и спасти больного. Время показало несостоятельность точки зрения, утверждающей, что «идея «причинного» лечения инфекционных болезней, какой бы она ни казалась заманчивой, безнадежна, ибо для многих процессов к моменту вмешательства она окажется запоздалой» (А. Д. Сперанский). Из сказанного следует, что суть нередко годами длящегося хронического воспаления заключается не в этом воспалении, которое само по себе является защитной реакцией организма, а в персистировании этиологического фактора, поддерживающего воспалительный процесс. Поэтому и бороться следует вовсе не с воспалением (что часто делают), а с его причиной.

Клинический опыт свидетельствует о том, что именно этиотропное лечение особенно эффективно, обеспечивая полное выздоровление. Основные успехи в лечении инфекционных болезней обусловлены в первую очередь открытием антибактериальных средств. При этом радикальное лечение и даже полная ликвидация многих инфекционных болезней были достигнуты почти исключительно на основе знания этиологических факторов и разработки средств борьбы с ними при до сих пор еще весьма приблизительном и неполном представлении о патогенезе этих болезней, т. е. как бы «в обход», независимо от точного знания механизмов их развития. Эффективность терапии хронических отравлений соединениями свинца, ртути, бериллия и других металлов, радиоактивными веществами также прямо зависит от повышения степени «этиотропности» этой терапии, т.е. того, в какой мере она сопровождается нейтрализацией и удалением из организма токсического агента. Доказательством этого являются успехи, достигнутые в терапии хронических интоксикаций в связи с открытием и клиническим использованием комплексонов — веществ, позволяющих резко усилить выведение из орга-

низма того или иного токсического агента. Не только точное знание этиологического фактора, называемого теперь «фактором риска», но одно лишь более или менее достоверное предположение о нем уже помогает наметить пути профилактики и снижения заболеваемости, например, в области онкологии. Впрочем, строго говоря, так называемые факторы риска, о которых сейчас столько пишут, представляют собой не более чем «суррогат этиологии», т. е. то, чем мы вынуждены пользоваться за неимением точных данных о причинах болезней и от чего мы откажемся, как только эти данные будут получены. Факторы риска при этом сохраняют свое значение, но лишь в качестве условий, благоприятствующих возникновению болезни.

Отсутствие четких сведений о причинах многих других болезней человека (атеросклероз, гипертоническая болезнь, холецистит, злокачественные опухоли и др.) является главной причиной того, что лечение их пока ограничивается воздействием лишь на то или иное отдельное звено патологического процесса. Это приводит в одних случаях к ликвидации наиболее тяжелых анатомических последствий процесса (удаление опухоли, язвы желудка, камня желчного протока и др.), в других — к восполнению того или иного звена, «выпавшего» из целостной системы организма (так называемая заместительная гормональная терапия, трансплантация), в-третьих, наоборот, к притормаживанию патологически усиленной деятельности одного из этих элементов (снижение высокого артериального давления, гиперсекреции слизистой оболочки желудка и др.). Однако при всех этих разновидностях так называемой патогенетической терапии мы лишь в той или иной мере влияем на продолжающееся течение патологического процесса и поэтому еще далеки от идеала. А он заключается в искоренении самих причин болезни и тем самым не в лечении, а в вылечивании больного. Сказанное, конечно, не исключает того, что в ряде случаев, например, при шоке, коме, при так называемых терминальных состояниях, развивающихся по ходу болезни, патогенетическая терапия в комплексе с этиологической (детоксикация яда, выведение токсических веществ) играет весьма важную и даже определяющую роль в борьбе с этими состояниями.

Этиологическое направление в медицинской науке обусловило формирование и развитие нозологии, т.е. дифференциации болезней на основе точной характеристики причин, клинической картины, патологической анатомии и патогенеза каждой из них. Это магистральный путь дальнейшего прогресса теоретической и практической медицины, и поэтому следует критически относиться к различного рода отклонениям от этого пути, обычно выражающимся в группировке болезней не по их существенным признакам (в первую очередь по этиологическому), а по вторичным, «внешним» (например, по сходству свойственных им мор-

фологических изменений органов и тканей). На каком-то этапе такие классификации, может быть, и имеют известное значение, но со временем, когда разъясняется этиологическая и патогенетическая специфика каждой из этих болезней, такие искусственные их группировки теряют смысл и распадаются на отдельные нозологические формы. Эту судьбу разделили еще недавно столь модные «коллагенозы»; ее, несомненно, не минуют и появившиеся в последнее время так называемые гранулематозные болезни, объединенные по формально морфологическому признаку образования гранулем в пораженных тканях.

Дискуссия по проблеме причинности в медицине наряду с такими ставшими традиционными ее аспектами, как критика кондиционализма и монокаузализма, обсуждение вопросов полиэтиологизма, причин и условий возникновения болезней, роли при этом внешних и внутренних факторов, закономерностей причинно-следственных отношений в процессе развития патологического процесса и т. д., должна включать и мало разработанный и обычно не удостоиваемый серьезного внимания, но практически чрезвычайно важный вопрос о дальнейшей судьбе так называемых пусковых факторов болезней человека, в частности о том, исчезают ли они, вызвав патологический процесс, или в той или иной мере продолжают играть роль в хроническом его течении. Такой подход к решению вопроса о причинах и механизмах неуклонного прогрессирования многих болезней человека будет способствовать расшифровке таких еще широко распространенных, но недостаточно уточненных понятий, как «самоподдержание», «автоматизм», «аутокинез», «аутоиммунный прогресс», «порочный круг» и др. Из современных представлений о саморегуляции функции организма, о гомеостазе, т. е. об исключительно высокой способности организма сохранять постоянство своей внутренней среды, логически вытекает, что организм всегда стремится к скорейшему восстановлению нарушенного равновесия и если оно задерживается, то только потому, что этому что-то препятствует. Другими словами, *патологические процессы с самого своего возникновения развиваются в условиях, благоприятствующих не их беспрепятственному «самодвижению», «автоматизму», «самоподдержанию», а наоборот, при непрерывно возрастающей интенсивности таких мощных факторов их торможения, как репаративная регенерация и другие компенсаторно-приспособительные реакции.* Нетрудно представить, что произошло бы с организмом, если бы он не обладал способностью с помощью этих реакций нейтрализовать влияние на него экстремальных факторов и после действия каждого из них (а их бывает множество каждый день) в организме возникали бы самоподдерживающиеся и беспрепятственно развивающиеся патологические процессы.

Глава 5 | ПАТОГЕНЕЗ И САНОГЕНЕЗ

Под патогенезом (от греч. *pathos* — болезнь, страдание; происхождение, развитие) понимают механизмы возникновения, развития и исходов болезней. Важнейшим элементом в этой формулировке является слово «*механизмы*». Болезни человека изучают на основании их клинической картины, жалоб больного, данных лабораторно-диагностических методов исследования, морфологических изменений органов и тканей, признаков нарушений иммунной, эндокринной, нервной и других систем организма, характерных для того или иного патологического процесса. Все эти признаки текущей болезни, играя важную роль в ее изучении, вместе с тем, строго говоря, создают только как бы ее внешний облик, наружные проявления тех тончайших невидимых изменений, которые развертываются где-то в самых глубинах организма и отражаются «на поверхности» в виде регистрируемого врачом комплекса структурно-функциональных нарушений. Вот именно об этих глубинных процессах, механизмах их возникновения и развития, т. е. о *сущности* болезни, и идет речь, когда мы говорим о *патогенезе* болезни.

Патогенез — наиболее сложный для анализа раздел медицинской науки, еще остающийся наименее изученным сравнительно со всеми другими. Пока известны лишь отдельные звенья закономерностей патогенеза болезней вообще и каждой из них в частности, причем это узланное по своему объему несравненно меньше того, что продолжает быть загадочным, и поэтому в целом мы еще весьма далеки от возможности связать все эти отдельные звенья в стройную единую цепь событий.

При изложении современного состояния учения о патогенезе целесообразно рассматривать патогенетические механизмы в аспекте каждого из трех основных периодов болезни — ее возникновения, полного развития и исходов.

Патогенетические механизмы в стадии возникновения болезни. Повреждение тех или иных структур организма может происходить, во-первых, под влиянием внешних факторов (экзогенно) и, во-вторых, вследствие неблагоприятного стечения «обстоятельств» внутри организма (эндогенно). В отличие от тел неорганической природы живой организм отвечает на любые воздействия не пассивно, а активно, в нем развертываются разнообразные и сложные защитные реакции, направленные на про-

живодействие вредоносному агенту. Г. Гегель подчеркивал, что живой организм препятствует патогенному фактору в доведении своего действия до его конечного эффекта, организм своими усилиями в той или иной мере как бы снимает этот эффект. Эта закономерность прослеживается уже с момента действия патогенного фактора: если при взаимодействии неорганических тел степень разрушительного эффекта соответствует силе удара, то живая система может полностью преобразовать даже значительное отрицательное воздействие и сохранить свои целостность и жизнеспособность. Весьма существенно и то, что если во взаимодействии неорганических тел удар одного о другое есть и начало, и одновременно конец их взаимоотношений, то момент повреждения живого организма представляет собой только начало длинной и сложной цепи дальнейших событий, последовательно развертывающихся в организме и, как отмечено выше, именуемых *патогенезом* его болезни.

Итак, самая начальная фаза болезни, называемая *повреждением* (альтерацией), является уже не просто толчком, лишь запускающим механизмы патогенеза и стоящим как бы в стороне от самой болезни, а сложным явлением, складывающимся из единства собственно повреждения и реакции на него живой системы. В одних случаях последняя может ничем не проявляться и клинически пройти незаметно, в других случаях ее эффект выражается в таких явлениях, как некроз, дистрофия, воспаление, нарушения кровообращения и др.

Организм постоянно подвергается воздействию широкого спектра патогенных факторов — механических, химических, бактериальных, вирусных, лучевых, социальных, психических и др. Точкой приложения влияния всех этих факторов, или их *входными воротами*, являются те или иные структуры организма: кожа и слизистые оболочки, через которые попадают в организм микроорганизмы или всасываются различные токсические вещества; ткани, которые подвергаются действию различных видов проникающей радиации; слуховые, зрительные и другие рецепторы, через которые действуют психические и некоторые социальные патогенные влияния и т. д. Те же структуры, особенно слизистые оболочки, являются входными воротами не только для экзогенных болезнетворных факторов, но и для эндогенных, что, в частности, характерно для болезней, возникающих в порядке аутоинфекции.

Под входными воротами не следует понимать нечто открытое «настежь» для патогенных факторов. Напротив, это понятие достаточно оправдано для обозначения лишь очень ограниченного их числа (механическая травма, термические, химические ожоги, некоторые инфекции, острые отравления и др.), в подав-

ляющем же большинстве случаев мы можем только с большей или меньшей долей вероятности предполагать, откуда и как проник в организм тот или иной вредоносный агент. Если это, может быть, проще сделать в отношении некоторых экзогенных инфекций, ядов и других факторов, то несравненно труднее это сделать в случае действия эндогенных факторов, а как и с чего начинается основное число так называемых соматических болезней человека (атеросклероз, эссенциальная гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные опухоли и др.), и по сей день остается тайной. В этом случае исследователь соприкасается с центральной проблемой патогенеза той или иной болезни: где локализация ее «отправной точки», «стартовой площадки» или «места полома», по И. П. Павлову, в чем заключаются события, развертывающиеся в этом месте, и что является их причиной.

Возникновение и развитие болезни под влиянием патогенных факторов могут начаться и протекать преимущественно на том или ином уровне организации либо же последовательно вовлекать их в свою сферу один за другим. Так, в одних случаях первичное повреждение охватывает орган в целом (обширная механическая травма, глубокий ожог кожи), в других — патологический процесс избирательно локализуется в той или иной ткани (эндокардит, миокардит, панкреатит, так называемые коллагенозы и др.). Наконец, «территорией» инициального звена цепи патогенетических механизмов может быть внутриклеточный уровень (нарушения нормальных взаимоотношений ядерных и цитоплазматических ультраструктур, генетического аппарата и др.). Современные исследования все в большей мере укрепляют точку зрения о том, что именно внутриклеточный уровень является одной из главных (если не главной) отправной точкой, откуда берут начало очень многие болезни человека.

Если характеризовать в самых общих чертах ход исследовательской мысли при изучении патогенеза болезней человека за последние 200 лет, то это было *непрерывное движение от общего к частному, от внешнего к внутреннему, к существенному*. Рубежом, до которого в этом своем движении сегодня дошла исследовательская мысль, является *субклеточный, молекулярный уровень организации*. В настоящее время практически все дисциплины (биохимия, фармакология, генетика, токсикология, патологическая физиология, патологическая анатомия, физическая химия, биотехнология и др.) фактически слились в единый инструмент познания человеком тончайших молекулярных процессов в норме и при патологии. На этом пути достигнуты грандиозные успехи. Выдающиеся и намечающиеся еще большие достижения в лечении психических, неврологических, сердечно-сосудистых болезней, ряда вирусных, бактериальных инфекций, различ-

ного рода отравлений, травматических повреждений и других непосредственно связаны с успехами современной биохимии, генетики, фармакологии, биотехнологии и др. С помощью новейших методов распознается, предупреждается и даже корректируется все большее число структурно-функциональных изменений на молекулярном уровне, т.е. тех первичных «мест поломки», по И. П. Павлову, где завязывается патологический процесс и где он берет начало для своего дальнейшего развития. Так, в последние 30—40 лет были обнаружены многообразные изменения генетического аппарата человека, «ответственные» за многие болезни неизвестной ранее природы. На основе генетического анализа была выявлена группа патологических процессов, обусловленных изменениями генов, следствием которых являются первичные нарушения синтеза белков и ферментов. Например, изменение в последовательности нуклеотидов в гене, отвечающем за синтез фермента печени фенилаланин-гидроксилазы, нарушает этот первичный генетически детерминированный процесс. Отсутствие данного фермента уже у новорожденного ведет к «блоку» превращения фенилаланина, поступающего с пищей, в тирозин. За этим нарушением метаболизма следует последовательный ряд нарушений обмена веществ на организменном уровне, ведущий к тяжелой болезни — фенилпировиноградной олигофрении, или фенилкетонурии.

Один из генов, локализованных в X-хромосоме, обеспечивает синтез мышечного белка дистрофина. Мутации в этом гене (они очень разнообразны из-за крайне больших размеров гена) обуславливают развитие тяжелого нервно-мышечного заболевания у мальчиков — миодистрофии (миопатии) Дюшена. Молекулярно-генетическая основа этой мутации расшифрована (делеции, вставки и др.). Из-за нарушенной последовательности нуклеотидов в этом гене прерывается синтез дистрофина. Это и есть первичное патогенетическое звено, с которого последовательно развивается прогрессирующее нервно-мышечное заболевание.

Расшифровано начальное звено патогенеза тяжелого наследственного заболевания муковисцидоза. При этом имеют место разные мутации в гене, отвечающем за синтез трансмембранного белка, который регулирует внутриклеточный транспорт ионов натрия и хлора. Повышенное выделение этих ионов из клеток приводит к образованию густой слизи в бронхиолах и в выводных протоках поджелудочной железы. За этим следуют хронический процесс обструкции бронхов и хронический воспалительный процесс в легких с тяжелыми обострениями пневмонии, а в поджелудочной железе образуются кисты (отсюда второе название болезни — кистофиброз поджелудочной железы), нарушается ферментовыделительная функция поджелудочной железы с последующим нарушением кишечного пищеварения. Установле-

но, что различные варианты течения гемобластозов (агрессивность, длительность клинической ремиссии, характер роста опухоли, эффективность лечения и др.) в существенной степени определяются соответствующими хромосомными aberrациями.

К настоящему времени известно уже около 4000 форм наследственных генных болезней, для начала каждой из которых «пусковым толчком» их патогенеза является нарушение синтеза первичного продукта гена (отсутствие белка, фермента, аномальный продукт, отсутствие рецепторов) в связи с мутацией на молекулярном уровне. Более чем для 1000 наследственных болезней расшифрована причина нарушения синтеза первичного продукта из-за наследования мутантного аллеля. В этих случаях становится понятнее каскад молекулярных, клеточных, тканевых, органных и организменных звеньев и уровней патогенеза каждой формы наследственной болезни.

Все многообразие генетических основ патогенеза болезней человека не сводится только к мутациям на геномном уровне. Тяжелейшие патологические процессы разворачиваются при хромосомных и геномных мутациях — нарушениях кариотипа на хромосомном (делеции, дупликации, транслокации, инверсии) или геномном (анеуплоидии, полиплоидии) уровнях. Хромосомные болезни — большая группа патологических процессов, приводящих к серьезным нарушениям дифференцировки тканей уже внутриутробно, следствием чего являются спонтанные аборт, мертворождения, болезнь Дауна, синдромы Патау, Эдвардса, «крика кошки» и многие другие (известно более 100 их клинических форм).

Не менее примечательны достижения в установлении первичных «мест полома» в области токсикологии. С высокой степенью точности выявлено, на какие ультраструктурные элементы тех или иных мембран и их молекулярного слоя действуют некоторые яды, пресекая жизненные процессы и вызывая гибель клетки. Так, в частности, «точкой приложения» действия четыреххлористого углерода оказался эндоплазматический ретикулум, где протекает цепь химических реакций, которые приводят к повреждению клетки. В отличие от этого «точкой приложения» действия цианидов являются митохондрии, в которых эти яды блокируют цитохромоксидазу, что сопровождается остановкой аэробных окислительных процессов и гибелью организма. Окись углерода вызывает конформационные изменения в молекуле гемоглобина, в результате чего даже небольшое количество кислорода, связавшееся с ним, не переходит в ткани.

Оказалось, что ряд патологических процессов в нервной системе обуславливается избирательным повреждением синаптического аппарата нейронов. Благодаря электронно-микроскопическим исследованиям стала известна локализация различных ней-

ровирусом конкретно в тех или иных отделах головного и спинного мозга. Это сопровождается специфической неврологической симптоматикой для каждого из вирусов. Некоторые психические болезни теперь связывают с нарушениями нормальных путей миграции нервных клеток при формировании различных отделов нервной системы в процессе онтогенеза.

Отмеченные успехи медицинской науки имеют то принципиальное значение, что они все больше ориентируют исследователей в их поисках «стартовых площадок» болезней человека на «глубинные» уровни организации вплоть до молекулярного. Становится все более очевидным, что именно последний является тем самым местом, где «завязывается» патологический процесс, в дальнейшем распространяющийся «все выше» и, наконец, проявляющийся в соответствующей клинической симптоматике.

Отмеченные достижения молекулярной патологии не только способствовали существенному прояснению вопроса о первичных «местах полома» при болезнях человека, но одновременно внесли принципиальные коррективы и в некоторые традиционные положения общей патологии. Так, еще в прошлом веке сложилось представление о том, что патологическая анатомия той или иной болезни человека отражает саму сущность этой болезни и ее главное структурное содержание. Однако уже К.Бернар сомневался в этом: «...патологоанатом предполагает доказанным, что все анатомические изменения примитивны (т.е. первичны), чего я не допускаю, предполагая, напротив, что весьма часто патологическое повреждение — нечто последовательное и есть следствие или плод болезни, а не ее зародыш». Н. И. Пирогов по этому же поводу писал: «Ничто столько не способствовало увеличению недоверия, в которое впала в глазах некоторых практических врачей патологическая анатомия, как несчастное поверхностное стремление в каждом физическом изменении ткани или органа тотчас принимать настоящее основание болезни, не отличая, первичное ли оно или вторичное, причина ли оно или следствие». Наконец, уже в наше время И. В. Давыдовский подчеркивал, что «...локализация патологического процесса в клинико-анатомическом и органном ее выражении и локализация первичных механизмов развития того или иного процесса очень часто не совпадают ни по времени, ни по месту». Действительно, в настоящее время в качестве первичных патогенетических механизмов эссенциальной гипертонической болезни рассматривают дефект клеточных мембран, обусловленный генетически и выражающийся в более высокой, чем в норме, проницаемости мембран для ионов натрия и кальция (Ю. В. Постнов). При этом оказывается, что патологическая анатомия данной болезни — гипертрофия миокарда, сморщенная почка, склерозированные сосуды и т.д. — это только «внешнее» проявление того главно-

го патогенетического звена болезни, которое находится где-то «в глубине» организма и является непосредственной причиной увеличения артериального давления. Выше были приведены примеры из области генетики и токсикологии, свидетельствующие о начале патологических процессов с «поломок» на молекулярном уровне. Клинико-анатомические изменения могут быть обусловлены также тем, что тот или иной орган является не первично пораженным патогенетическим фактором, т.е. не органом-мишенью, а местом выделения токсических веществ, всосавшихся без видимых тканевых изменений в другом месте (например, при отравлении сулемой).

На основании результатов, достигнутых молекулярной патологией, становится очевидным, что в фактических данных патологической анатомии, основанной Д. Морганьи и Р. Вирховым и получившей дальнейшее развитие в трудах многочисленных исследователей, находит отражение не весь материальный субстрат многих болезней человека, а лишь часть его, а именно та, которая служит преимущественно «внешним» — тканевым и органным — проявлением более тонких изменений, составляющих сущность патологического процесса и часто протекающих скрыто от глаз исследователя на молекулярном и ультраструктурном уровнях. Выяснить эти тончайшие изменения призвана электронная микроскопия — новая ветвь в дальнейшем развитии классической патологической анатомии. Вместе с методами биохимии, генетики и иммунологии электронная микроскопия помогает в поиске начальных причин и мест зарождения болезни человека.

Несмотря на отмеченные успехи молекулярной патологии в установлении первичных «мест полома» при некоторых болезнях человека, ряд принципиальных вопросов патогенеза начальных стадий патологических процессов остаются открытыми. К ним, в частности, относится вопрос о *тропности*, т.е. об избирательном повреждении тем или иным патогенным фактором строго определенных органов, тканей и даже их отдельных структурных образований. Большим достижением является идентификация вирусов гепатита А, В и других, но пока неизвестно, почему эти вирусы избирательно поражают преимущественно именно печень, а не почки, легкие, головной мозг и другие органы. Так же непонятно, почему каждый из различных нейровирусов имеет сродство конкретно к тем или иным отделам нервной системы, что сопровождается развитием специфической для каждого из них клинической картины. Другими словами, мы уже знаем, где, в каких клетках того или иного органа локализуется вирус, но какими путями он туда проникает и почему именно в этот, а не в другой тип клеток, этого пока представить мы не можем. Остается во многом неясным и избирательное сродство различ-

ных токсических веществ не только к отдельным органам, тканям и их клеткам, но даже к отдельным ультраструктурам последних, в частности к митохондриям, рецепторному аппарату и др.

Трудности установления первичных «мест полома», т. е. самого начала болезни, определяются еще и тем, что сам термин «полом» и его буквальное понимание как одномоментно происшедшего разрушения весьма условны. Вполне вероятно, что начало патологического процесса во многих случаях представляет собой не мгновенный акт, а процесс, растягивающийся во времени и складывающийся из постоянного суммирования незначительных, почти неуловимых неполадок, частично купируемых, временно исчезающих, а затем возникающих вновь. Именно такое действие, скорее всего, оказывают на внутриклеточные структуры различные токсические вещества, облучение, влияющие в малых (подпороговых) дозах, но длительное время.

Одним из примеров того, что мы нередко широко пользуемся терминами, ничего определенного не зная о сущности явлений, которые обозначаем этими терминами, является широко употребляемое понятие об интоксикации. Мы только подозреваем, что нечто отравляет организм, который прогрессивно истощается, знаем источник этого отравления (злокачественная опухоль, особенно подвергающаяся распаду, очаг гнойного воспаления и др.), но мало или совсем не представляем себе, что конкретно отравляет организм, на что действует это начало, как и почему при этом происходят структурно-функциональные изменения тех или иных органов и т.д. Совершенно очевидно, что со временем эта загадка будет расшифрована во всех мельчайших деталях. Залогом этого является то, что в ряде случаев уже можно точно биохимически идентифицировать данное «интоксикационное» начало и разработать научные методы его нейтрализации, т. е. детоксикации.

В целом можно говорить о том, что медицинской наукой достигнуты серьезные успехи в установлении первичных мест «полома» при ряде заболеваний, но по-прежнему остается неясным, какими путями достигает патогенный фактор этого места, почему он повреждает именно этот, а не какой-либо другой тип клеток и какова та дальнейшая цепь событий, в результате которых данный первичный полом постепенно охватывает вышележащие уровни организации и, наконец, выливается в клинико-анатомическую картину той или иной конкретной нозологической единицы. Следовательно, строго говоря, мы пока стоим перед фактом уже начавшей свое движение болезни, но не у самого начала этого движения.

Патогенетические механизмы в стадии полного развития болезни. Сущность изменений, возникающих после повреждения и

обуславливающих развернутую клинико-анатомическую картину болезни, представляет собой наименее изученную сторону проблемы патогенеза. Именно здесь по сей день сосредоточены основные и еще совсем неясные вопросы. В частности, что касается путей дальнейшего распространения патологического процесса от места повреждения, то прежде всего следует подчеркнуть значение сосудистой системы, т. е. *кровеносного и лимфатического русла*. Это имеет особо важное значение при генерализации инфекционных процессов, метастазировании опухолей, тромбозомболических осложнениях различных сердечно-сосудистых заболеваний и др. Если сам факт такого пути распространения некоторых процессов не вызывает сомнений, то этим далеко не определяется их патогенетическое и клиническое значение в каждом конкретном случае. Дело в том, что в одних случаях гематогенный и лимфогенный перенос микроорганизмов заканчивается образованием гнояников в различных органах, а злокачественных клеток — формированием отдельных метастазов. В других случаях микробные клетки, попавшие в тот или иной орган, гибнут, а опухолевые клетки либо погибают, либо остаются как бы в дремлющем состоянии, не разрастаясь и не формируя новых очагов опухоли. Патогенетический анализ таких исходов распространения патологических процессов своими корнями уходит в еще мало известные и сложные проблемы межклеточных отношений, тканевой и органной реактивности и др. Другой, *интраканаликулярный (внутриканальцевый)*, путь распространения патологического процесса происходит в основном при распространении уже возникших процессов. Например, при туберкулезе легких распадающиеся массы, содержащие бактерии, из какого-либо очага аспирируются по системе бронхиального дерева, поражая новые отделы паренхимы легкого. Патологический процесс может распространяться также *прямым продолжением (per continuitatem)* или путем *соприкосновения (per contiguitatem)*. В первом случае речь идет о непосредственном воздействии патогенных факторов на ближайшие здоровые участки. В отличие от этого распространение путем соприкосновения предполагает тесное прилежание какой-либо патологически измененной поверхности к нормальной с последующим поражением последней (париетальные перитониты на участках повреждения висцеральной брюшины или плевры и т. п.). Инфекционным процессам (за исключением септического) свойственны цикличность и фазность течения. Особенно характерно при этом то, что начало болезни обычно сопровождается фазой генерализации процесса и тяжелой интоксикацией организма, сменяющейся типичными для данной болезни местными изменениями и клинико-анатомической картиной. В патогенетическом отношении это следует рассматривать как «стремление» организма локализовать

инфекцию, снять общий отрицательный эффект действия инфекта и придать процессу местный, ограниченный характер.

Распространение патологического процесса по сосудистому руслу и интраканаликулярным путем характерно для инфекционных и опухолевых заболеваний, тромбозмболических процессов и др. Для большинства же болезней другого происхождения типичны не генерализация процесса по различным органам, а постепенное и непрерывное нарастание местных изменений и расширение их зоны, сопровождающееся усугублением клинической картины патологии (пороки клапанов сердца, стенозирующий атеросклероз сосудов, язва желудка, панкреатит и др.). Прогрессирование болезни может быть обусловлено также врожденной структурно-функциональной недостаточностью или, наоборот, патологической гиперфункцией органа, что особенно типично для заболеваний различных желез внутренней секреции.

После того как болезнь стала очевидным фактом для врача и больного, наблюдение за ее ходом осуществляется на основании динамического контроля происходящих морфологических и функциональных изменений органов и тканей. Благодаря развитию таких методов исследования, как компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, ультразвуковая диагностика, эндоскопия, биопсия и другие, врач получил возможность *прижизненного* наблюдения за морфологическими изменениями, что еще в недалеком прошлом можно было делать в основном только посмертно, на аутопсии. В результате резко возросли возможности более глубокой и точной диагностики, а именно не односторонней функциональной, а комплексной структурно-функциональной диагностики.

Дальнейшее наблюдение за ходом болезни ведется на основании субъективных ощущений больного, результатов клинического обследования, данных лабораторного и морфологического исследований. Все эти сведения в той или иной мере отражают и сущность болезни, и одновременно функциональные и морфологические проявления этой сущности, т.е. как бы внешнее проявление тех патогенетических механизмов, которые действуют в глубине организма. Эти внешние проявления представляют собой важнейший источник для диагностической и лечебной работы. Но этого мало: мы по-прежнему не можем точно ответить на вопрос, какова последовательность развертывания патогенетических звеньев болезненного процесса, возникновения все новых очагов повреждения (вторичных, третичных и т. д.), постепенно вовлекающих в патологический процесс все новые уровни организации на основе принципа причинно-следственных отношений.

В качестве одного из механизмов усугубления нарушений жизнедеятельности организма и развития болезни рассматрива-

ют возникновение «порочных кругов» (*circulus vitiosus*) патогенеза. В нормальных условиях регуляция любого процесса обычно основывается на том, что отклонение какого-либо управляемого параметра или эффекта от нормы является стимулом возвращения к норме (см. главу 10). Так, повышение артериального давления стимулирует барорецепторы аортально-рефлексогенной зоны и тормозные эфферентные сигналы, снижая степень симпатико-адреналового возбуждения, а также активность других прессорных механизмов, нормализуют артериальное давление. Иная ситуация складывается при патологии. Например, при гипертонической болезни, возможно вследствие возникновения прессорной доминанты или адаптации барорецепторов к высокому артериальному давлению, тормозные влияния либо не реализуются на уровне соответствующих центральных нейронов, либо не формируются вообще. Например, показано, что нередко ситуации, когда тормозные сигналы, в норме снижающие симпатико-адреналовую активность и артериальное давление, в патологических условиях поддерживают прессорную доминанту, симпатико-адреналовую активность и высокое артериальное давление. При тяжелых шоковых состояниях угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров может приводить к гипоксии и изменению газовых параметров крови, а последнее не стимулирует, как в норме, а угнетает ЦНС, в том числе указанные центры, усугубляя гипоксию. Этот перечень образования «порочных кругов» можно расширить. Важно отметить, что во многих случаях формирования таких кругов сущность этого процесса состоит в срыве отрицательной обратной связи, трансформации ее в положительную обратную связь, а это становится основой усугубления патологического процесса.

В таком представлении о «порочных кругах» нет места для этиологических факторов болезни, которые нередко действуют длительно, на протяжении всего процесса (например, инфекционного), и вследствие этого патогенез представляется лишь как процесс саморазвития. По мнению И. В. Давыдовского, «важнейшей и самой общей закономерностью патогенеза является принцип саморазвития, самодвижения и саморегуляции». Это подразумевает, что процесс, однажды возникнув, в дальнейшем развивается как бы автоматически, по принципу «цепности», т. е. как разветвленная цепь, состоящая из множества звеньев, последовательно включаемых в «работу». (Критические замечания по представлениям о таком неудержимом автоматическом прогрессировании патологических процессов подробно рассмотрены в главе 4.) Кроме того, если без необходимых коррективов принять положение о «цепности» хода патологических процессов и «порочных кругах», то неясно, как объяснить нередко возникающее спонтанное выздоровление. Ведь во многих случаях мы не

видим нарастающего по тяжести течения болезни, а наблюдаем выздоровление или во всяком случае периоды нарастания и исчезновения проявлений болезни. Сказанное свидетельствует о том, что в представлении о «порочных кругах» есть нечто фатальное, т. е. раз и навсегда данное и исключающее возможность направленного вмешательства с целью разрыва таких кругов и прекращения автоматического движения по ним патологического процесса. Это представление подрывает и основы детерминизма, т. е. принципиального положения об обязательном наличии причины, лежащей в основе того или иного явления. Следовательно, дело заключается не в том, что «порочный круг» функционирует под влиянием какой-то мифической силы по типу «вечного двигателя», а в незнании той или иной конкретной причины, которая запустила «порочный круг» и которую следует идентифицировать и устранить для разрушения данного круга.

Клинико-лабораторные и морфологические признаки (симптомы) болезни бывают как неспецифическими, т. е. общими для многих болезней, так и специфическими, т. е. характерными преимущественно для данной патологии. Следует при этом подчеркнуть, что неспецифичность и специфичность симптомов болезни не абсолютны. Например, головная боль, некоторые изменения состава крови, будучи, в принципе, неспецифическими признаками болезней, все же в каждом отдельном случае могут иметь какой-то особый, необычный «оттенок», позволяющий врачу заподозрить ту или иную конкретную болезнь. Так же температурная реакция существенно различается, например, при разных инфекционных болезнях, септическом процессе и др.

К неспецифическим морфологическим признакам болезней относятся воспаление, дистрофические изменения, нарушения кровообращения и другие так называемые общепатологические процессы. Следует, правда, отметить, что одни виды воспалительной реакции, например гнойное воспаление, более характерны для одних видов инфекционных процессов, в то время как геморрагическое — для других. По мере прогресса науки возрастает возможность все более глубокой дифференцировки дистрофических изменений, их специфичности в каждом конкретном случае. Так, если в недавнем прошлом говорили лишь о белковой, жировой, вакуольной и других видах дистрофии, которые, в принципе, в разных комбинациях можно встретить при различных болезнях, то теперь при гистохимическом анализе (особенно в комплексе с биохимическими и генетическими методами исследования) можно за одной и той же белковой дистрофией в каждом конкретном случае различить лежащую в ее основе ту или иную форму ферментопатии, а следовательно, ближе подойти к сущности болезни и использованию эффективных этиотропных и патогенетических методов лечения. К специфическим мор-

фологическим признакам болезней относятся и так называемые специфические гранулемы, манифестирующие собой конкретные заболевания (Ашоффа—Талалаева гранулема — ревматизм, гумозная — сифилис, туберкулезная, лепрозная и другие гранулемы). Однако специфичность этих гранул не абсолютна.

Определение относительно специфических для определенной болезни патогенетических механизмов, как правило, определяющих возникновение патогномоничных синдромов и симптомов, играет существенную роль в диагностике и терапии. К таким синдромам относятся, например, мочевого синдром (олигурия, микрогематурия и др.), вазоренальная гипертензия (почечно-ишемического генеза), нефротические отеки и др. Каждый из этих синдромов имеет свои специфические для данного заболевания механизмы, отличные от нарушений выделительной функции почек, регуляции кровяного давления и водно-солевого обмена при других заболеваниях (например, очаговом нефрите, гипертензии, нефротических отеках). Не менее важное значение такие специфические механизмы патогенеза имеют и для патогенетической терапии.

Структурные изменения, специфичные для той или иной болезни, могут регистрироваться на разных уровнях организации. Вся вторую половину XIX в. и в первую половину XX в. основным уровнем организации, на котором выявлялась морфологическая специфика различных нозологических форм, был тканевый. Это объясняется тем, что на протяжении указанного времени основным инструментом, которым в своих исследованиях пользовался патоморфолог, был светооптический микроскоп. Он и сегодня остается таковым при изучении различных вопросов морфогенеза, гистогенеза и специфики структурных изменений при различных болезнях. В настоящее время благодаря развитию электронной микроскопии накапливаются данные о том, что некоторые специфические для данной болезни структурные изменения могут выявляться уже на ультраструктурном уровне. Кроме того, возможна идентификация с помощью электронного микроскопа вирусных частиц, причем иногда устанавливается их видовая принадлежность. Весьма важно и то, что при сочетании микроскопических и иммунологических методов, в частности в сочетании с методом моноклональных антител, можно значительно точнее, чем это было возможно раньше, идентифицировать гистогенетическую специфику клеток (например, опухолевых), что имеет первостепенное значение для выбора метода лечения.

Трудности наблюдения за деталями развертывания патологических структурно-функциональных изменений, т. е. за их патогенезом и патокинезом, в значительной степени обусловлены тем, что, как только возникает повреждение, организм сразу же

включает реакции, направленные на локализацию, торможение, а затем и ликвидацию вредного агента и залечивание места повреждения. Организм с помощью защитных реакций (воспаление, регенерация, компенсаторная гиперплазия и др.) не дает патологическому процессу беспрепятственно распространяться и задерживает развертывание его клинической картины. Именно этим следует объяснить феномены так называемых абортивных, легко протекающих болезней, незаболеваемости вообще, а также длительности поддержания места ложа в виде стабильного, клинически немого патологического состояния, при котором человек остается практически здоровым. Лишь небольшое число патогенных факторов, называемых сверхсильными (ожог, механическая, огнестрельная рана и др.), да и то не во всех случаях, наносят такой ущерб организму, при котором на первый план выступает разрушение тканей, а реакция организма в момент повреждения отступает на задний план. В огромном же большинстве других случаев действие патогенного фактора может годы и десятки лет полностью нивелироваться за счет компенсаторно-приспособительных реакций организма и не проявляться ни субъективно, ни объективно вследствие того, что это действие вскоре или сразу же снимается организмом. Если при этом учесть достаточно обоснованное современное мнение о том, что многие болезни человека своими корнями «уходят» в детство и в подростковый возраст (гипертоническая болезнь, атеросклероз, некоторые легочные нарушения и др.), то станет очевидным, на сколь длительные сроки компенсаторно-приспособительные процессы отдалают начало болезни от ее первых клинических проявлений во взрослом возрасте, а это значит, что все это длительное время остаются скрытыми начальными и весьма сложные патогенетические механизмы постепенного прогрессирования болезни. Таким образом, компенсаторно-приспособительные реакции маскируют механизмы патогенеза, органически переплетаются с ними, что существенно затрудняет их изучение самих по себе, как бы в чистом виде.

Патогенез, как и всякое другое биологическое явление, имеет две сопряженные стороны — структурную и функциональную. Динамику структурных изменений, сопровождающих течение той или иной болезни, называют *морфогенезом* болезни. По аналогии с этим динамику функциональных изменений, сопровождающих течение болезни, следует называть *функциогенезом* болезни, хотя, впрочем, этого почему-то до сих пор не делают. А между тем именно функциогенез, под которым следует понимать динамику функциональных нарушений и различных дезорганизаций в бесконечно сложном «клубке» межсистемных, межорганных, межтканевых и межклеточных отношений и взаимодействий, представляет собой наименее изученную сторону патогене-

неза. Тормозом к разматыванию этого «клубка» являются не только объективные трудности изучения сложнейшего переплетения рефлекторных реакций по ходу патологического процесса, но и как-то незаметно, само собой сложившееся мнение о том, будто бы морфогенез в основном и есть патогенез, и поэтому, изучая первый, мы одновременно изучаем и второй. Ошибочность такой точки зрения состоит в том, что патогенез есть учение о механизмах патологических процессов как сложных *структурно-функциональных явлениях*, в то время как под морфогенезом понимают динамику только структурных изменений, лежащих в основе этих явлений. Конечно, гистохимические и иммунохимические методы, а также радиоавтография, применяемые в комплексе с «обычными» морфологическими методами, вносят в конечный результат современных морфологических исследований существенный функциональный оттенок. И тем не менее при этом пока остаются нематериализованными такие важнейшие элементы функциональной патологии, как, например, перестройка и нарушения бесконечно сложных межорганнных и межсистемных рефлекторных реакций.

Следовательно, уже в принципе патогенез нельзя рассматривать только с позиций морфогенеза, поскольку последний представляет собой лишь одну из двух составных частей патогенеза. Так, невозможность свести патогенез нарушений деятельности сердца только к морфологическим (атеросклеротическим), т.е. к местным изменениям коронарных сосудов, привела к необходимости введения понятия об ишемической болезни сердца — термина крайне неудачного, но тем не менее более широкого, чем только «атеросклеротические изменения», учитывающего не только их, но и ряд других факторов более общего характера. По этому поводу Д. Д. Плетнев еще в 1907 г. писал: «Необходим еще плюс, который должен присоединиться к анатомическому субстрату для того, чтобы припадок грудной жабы проявился. В самом деле, если налицо анатомические изменения в венах сосудов, они существуют постоянно, припадки же стенокардии появляются лишь время от времени, и этим временно наступающим припадкам должен соответствовать известный физиологический коррелят». Д. Д. Плетнев в то время понимал под дополнительным коррелянтом патологические изменения иннервации сердца, его «вегетоневроз». В настоящее время к нему следует добавить еще и такие внесердечные факторы, как нарушения системы свертывания крови, разнообразные эндокринные влияния и др. Таким образом, исходя из принципа единства структуры и функции, следует подчеркнуть, что основу патогенеза составляют две его совершенно равноценные и неразрывно связанные друг с другом составные части — *морфогенез и функциогенез*, «внешним» отражением которого является *клиническая*

картина болезни во всем ее разнообразии и сложности. Обе эти части в сумме дают *патогенез* болезни в его структурно-функциональном изображении.

Как отмечено выше, многие детали в непрерывной цепи патогенетических механизмов большинства болезней остаются еще неизвестными, мы имеем представление о них лишь в виде отрывочных, фрагментарных сведений, обычно мало связанных друг с другом. А отсюда следует, что и в отношении морфофизиогенеза болезней сведения столь же отрывочны. Полными они станут тогда, когда будут известны и структурно материализованы все основные рефлекторно-функциональные связи патогенеза данной болезни. Пока же можно говорить лишь об отдельных фрагментах морфофизиогенеза и физиогенеза той или иной болезни и ее конкретных проявлений. Так, если достаточно хорошо известна динамика морфологических изменений при язве желудка и ее клинические проявления, то несравненно хуже представляется патогенез язвенной болезни желудка. Детально изучив физиогенез атеросклеротической бляшки, мы имеем значительно меньше сведений об атеросклерозе как отдельной нозологической форме. Получив ценные сведения о морфологических изменениях нормальной клетки в процессе ее превращения в злокачественную, мы еще плохо знакомы с патогенезом опухолевого роста как такового и т.д. На основании этого нередко говорят о том, что «физиогенез уже патогенеза» или «физиогенез той или иной болезни не отражает собой всего ее патогенеза» и т.п. Формально это правильно, но если исходить из существа дела, то правильнее было бы говорить не о том, что понятие о патогенезе шире понятия о физиогенезе, а о том, что сегодня наши знания о морфофизиогенезе болезней еще весьма недостаточны, а потому столь же недостаточны и сведения о их патогенезе как синтетическом выражении морфо- и физиогенеза. По мере же расширения знаний о динамике морфологических и функциональных изменений органов при той или иной болезни параллельно будет возрастать и наша осведомленность о ее патогенезе.

Патогенетические механизмы в стадии исходов болезни. В самой краткой форме главное содержание болезни может быть определено как *реакция организма на повреждение*, на действие фактора, нарушающего гомеостаз, т.е. динамичное равновесие между непрерывно текущими процессами распада и синтеза веществ. Важнейшим достижением последних лет в изучении динамики патологических процессов является установление с помощью новейших методов того факта, что включение компенсаторно-приспособительных, защитных реакций организма — воспаления и особенно регенерации и гиперплазии структур происходит с самого начала нанесения повреждения патогенным

фактором. Это значит, что традиционное представление о том, будто бы регенерация и гиперплазия являются только завершающим этапом болезни, уже утратило свою силу и должно быть признано ошибочным. Такое представление сохранялось с тех времен, когда наблюдение за заживлением участка повреждения ограничивалось самим участком без учета реакции всего организма. Обычно в значительно большей мере подчеркивали тезис о том, что болезнь есть процесс, охватывающий весь организм как единое целое, и почти совсем не учитывали тот факт, что весь организм не только болеет, но одновременно и борется с болезнью. Стало очевидным, что выздоровление осуществляется не только за счет восстановительных процессов в больном органе, но и вследствие разворачивания внутриклеточных гиперпластических процессов и компенсаторно-приспособительных рекомбинационных структурно-функциональных перестроек в органах и системах, непосредственно не вовлеченных в сферу повреждения. Из этого следует, что на всех этапах течения той или иной болезни сущность событий, происходящих в организме, представляет собой равнодействующую от двух конкурирующих между собой механизмов — «отрицательных», отражающих углубление повреждения тканей, и «положительных», направленных на нейтрализацию первых и ликвидацию последствий их действия. Отсюда следует, что и исходы болезни определяются тем, какое из этих двух начал в конце концов «одержит верх»: если «отрицательное» — наступит смерть, если же «положительное» — болезнь закончится выздоровлением.

Из сказанного следует, что понятие о патогенезе в значительной степени условно, поскольку на самом деле речь идет не только о *патогенезе*, но в равной мере и о механизмах выздоровления, т.е. о *саногенезе*. Механизмы того и другого тесно связаны и взаимно проникают друг в друга на всем протяжении болезни, и только в случае неблагоприятного ее исхода или выздоровления одни из них начинают все резче преобладать над другими. В том случае, когда механизмы патогенеза «побеждают», возникают необратимые изменения процессов жизнедеятельности и наступает смерть. Механизмы наступления смерти весьма сложны и объединяются понятием «*танатогенез*», а наука об этих механизмах называется танатологией (от греч. *thanatos* — смерть). В последние десятилетия в области танатологии и изучения механизмов смерти достигнуты большие успехи, явившиеся основой новой области медицинской науки и практики — *реаниматологии*, т.е. учения о восстановлении жизненных функций организма после клинической смерти. Если же начинают преобладать механизмы саногенеза, постепенно болезненные явления исчезают, структура и функция органов восстанавливаются, и больной выздоравливает.

В настоящее время можно говорить о том, что в целом механизмы саногенеза исследованы пока лучше, чем механизмы патогенеза. Это объясняется тем, что последние, обусловленные такими факторами, как реактивность организма, его индивидуальная чувствительность, чрезвычайная сложность системы тесно связанных между собой нервно-рефлекторных, иммунных, гормональных, общерегуляторных и других реакций организма, пока остаются мало изученными и вследствие этого мы имеем о них еще только фрагментарные сведения, несводимые в единую цепь событий. Попытки искусственного «сшивания» этих отдельных фрагментов в стройную систему оказываются несостоятельными, поскольку при этом исследователь непомерно «раздувает» тот или иной выясненный им фрагмент (или звено) патогенеза, пытаясь перекрыть им всю проблему в целом. Так, Г. Селье придал всеобъемлющее значение адаптационному синдрому, А. Д. Сперанский — роли нервной системы в патологии, К. М. Быков и И. Т. Курцин — кортико-висцеральной теории происхождения всех болезней и т. д. Приведенные и подобные им примеры, представляющие собой стремление к необоснованному универсализму, по сути являются упрощенчеством, низводящим сложнейшие процессы жизнедеятельности до одного из их элементарных звеньев. Именно поэтому такие время от времени искусственно конструируемые общие теории патологии недолговечны, и после периода увлечения ими они остаются в арсенале медицинской науки как ценные, но не более чем только частные достижения исследовательской мысли, как отдельные элементы теории медицины, но не ее теория как таковая.

В отличие от такого положения дел с изучением механизмов патогенеза болезней человека некоторые центральные механизмы саногенеза, например компенсация нарушенных функций, разнообразные приспособительные реакции, их материальная основа в виде регенерации, гиперплазии, рекомбинационных преобразований структур и др. исследованы достаточно полно и глубоко. Этому в немалой степени способствует и то, что многие механизмы саногенеза выясняются не только в результате научных исследований, но и в процессе апробации и применения различных лечебных мероприятий (фармакологических, хирургических и др.).

Подводя итоги изложению проблемы патогенеза болезней человека, можно утверждать, что это одна из сложнейших (если не самая сложная) и во многом еще не изученная проблема медицинской науки. За последние десятилетия многое прояснилось в результате успехов современной генетики, биохимии, фармакологии, тонких морфологических, физиологических, токсикологических, иммуногенетических и других исследований, выполненных главным образом на субклеточном и молекулярном уров-

не. И тем не менее мы еще очень далеки от возможности представить достаточно полную картину механизмов возникновения, развития и исходов той или иной болезни. Объясняется это тем, что, несмотря на отмеченные успехи и достижения в различных областях медицинской науки, некоторые принципиальные вопросы патогенеза болезней человека остаются открытыми и не позволяют объединить многие ставшие известными частности в единое целое. Что это за вопросы? Прежде всего это во многом остающаяся открытой проблема *реактивности организма*. Объединяемые этим понятием свойства организма (его индивидуальные особенности, конституция, различная степень устойчивости, сопротивляемости патогенным воздействиям, врожденные структурные аномалии и др.) играют существенную, а нередко и определяющую роль в своеобразии патогенетических механизмов той или иной болезни у конкретного больного. Так, недостаточность мозгового кровообращения может развиваться при незначительном атеросклеротическом поражении мозгового сосуда в случае его малого диаметра у данного лица, а более тяжелые изменения сосуда той же природы у человека с относительно большим диаметром сосудов могут не давать никаких клинических проявлений. Это пример того, как индивидуальные структурные особенности организма накладывают отпечаток на выраженность функциональных изменений при патологических процессах в сосудах. Несмотря на огромную значимость многочисленных и разнообразных индивидуальных структурно-функциональных особенностей различных организмов, они пока еще остаются «неразложенными» на свои составные элементы в такой мере, чтобы ими можно было свободно оперировать как вполне определенными величинами.

Не менее важным фактором, сдерживающим дальнейшее развитие учения о патогенезе, являются весьма недостаточные знания в области *интегративной деятельности организма*, т. е. о работе бесконечного числа его составных частей как единой системы. Другими словами, речь идет о неизученности всей сложнейшей системы *связей* внутри организма и его с внешней средой. Сегодня проблема «дезинтеграции функций», т. е. «патологии регуляции» при различных болезнях человека является одной из главных, если не центральной проблемой патогенеза. Попытки «переложить» центр тяжести этой проблемы только на нервную, эндокринную или иммунную и другие частные системы организма оказались несостоятельными: интегративная функция организма есть нечто высшее, синтетическое, в реализации которого принимают то или иное участие практически все системы, органы, ткани и даже клетки организма. На первостепенное значение координационных *связей* в жизнедеятельности организма указывает, например, тот факт, что число нервных кле-

ток в коре головного мозга после рождения существенно не увеличивается. Поэтому надо считать, что нарастание общей массы коры обуславливается развитием главным образом волокнистых систем, т. е. связей между различными участками мозга (В. С. Кесаров). Один из крупнейших отечественных нейроморфологов И. Н. Филимонов писал, что «...организм в связи с возрастанием дифференцировки функций, достигающей в конечных фазах эволюции колоссальной сложности, не утрачивает своего основного свойства — способности функционировать как единое целое, и сохранение этого основного свойства может достигаться только путем столь же колоссального возрастания в процессе эволюции интегральных способностей центральной нервной системы». Постепенное все более глубокое познание бесконечно сложной *системы связей* организма, обеспечивающей его нормальную работу как единого целого при длительном существовании и нарастании даже серьезных повреждений органов и тканей, остается важнейшей и труднейшей задачей, стоящей перед патологами. Принципиальное не только практическое, но и теоретическое значение решения этой задачи (т. е. идентификации отдельных элементов, из которых складывается система внутренних связей организма) состоит в том, что это решение позволит материализовать указанные связи и тем самым окончательно «сбить» с идеалистических позиций современных виталистов. Последние утверждают, что поражающая исследователей целесообразность реакций организма и его способность сохранять свою цельность при самых неблагоприятных обстоятельствах объясняются не взаимодействием конкретных биологических процессов, а влиянием непознаваемой мифической жизненной силы.

Для дальнейшего развития учения о патогенезе очень важно, чтобы это учение развивалось не в отрыве, а *в тесном взаимодействии и неразрывном единстве с прогрессом учения об этиологии болезней человека*. Это объясняется тем, что этиологические факторы в большинстве случаев действуют не одномоментно, а длительно, сохраняя свое значение на всем протяжении болезни и этим поддерживая ее течение. При этом специфические особенности каждого из многочисленных этиологических факторов, тонко переплетаясь с патогенетическими и саногенетическими механизмами, накладывают на последние в каждом конкретном случае свои специфические черты, соответствующие данному этиологическому фактору. А отсюда следует, что только при условии синтеза учения об этиологии и учения о патогенезе и саногенезе может быть получено достаточно полное представление о всем многообразии вариантов и оттенков механизмов патологических процессов.

На практике дело обстоит таким образом, что успешное ле-

Глава 6 | РЕКОМБИНАЦИОННЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ
КАК ОСНОВА ЗАКОНА
«ЕДИНСТВО В МНОГООБРАЗИИ»
И ОДИН ИЗ ВАЖНЕЙШИХ МЕХАНИЗМОВ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

«Природа расточительна на разнообразие и скупа на нововведения».

Ч. Дарвин

«Живая природа достигает самых разнообразных целей иногда очень простыми вариациями одного и того же мотива».

Н. Е. Введенский

В этой главе речь идет об одном из важнейших механизмов движения материи вообще и в живой природе в частности. Знание этого механизма необходимо для понимания процессов жизнедеятельности организма в норме и при патологии и особенно тех принципов, которые лежат в основе приспособления организма к непрерывно меняющимся условиям среды. Фактические данные по этой проблеме, полученные учеными в различных областях знания, были обобщены одним из авторов (Д. С. Саркисовым) и сформулированы в виде *теории «рекомбинационных преобразований»*. Она заключается в следующем.

Какие бы процессы мы ни наблюдали — протекающие в неорганической природе или в биологических системах, обуславливающие общественные или исторические события, определяющие поведение человека в личной или общественной жизни и др., — объединяет их то, что при всех их отличиях друг от друга и, казалось бы, бесконечном разнообразии проявлений каждого из них, в основе этих процессов заложена объединяющая их единая *сущность*, стойко и неизменно сохраняющаяся на протяжении столетий и тысячелетий и оставляющая впечатление о их непрерывности и периодической повторяемости. Последнее обстоятельство давно уже было подмечено подсознательно, но, не будучи обосновано научно, оно в повседневной жизни до сих пор фигурирует под такими выражениями, как «история повторяется», «ничто не ново под луной», «новое — это хорошо забытое старое» и т.п.

В чем же состоит принципиальное единство любых процес-

сов, совершающихся в живой и неживой природе, несмотря на бесконечное их «внешнее» разнообразие? Оно состоит в том, что какими бы сложными и загадочными ни казались нам явления природы, всегда при достаточно глубоком научном анализе они оказываются скомпонованными из небольшого числа *более простых составляющих*. Это правило имеет абсолютное значение. Его мы легко прослеживаем на различных объектах и явлениях макро- и микрокосмоса, в структурах и биологических реакциях представителей органического мира, в характерологических особенностях животных и человека, в деятельности последнего в социальной и политической сферах и др. Так, в частности, все многообразие органического и неорганического мира обуславливается комбинациями из стандартного набора химических элементов периодической системы Д. И. Менделеева: «Частица железа остается одной и той же, когда она в метеоре пролетает по мирозданию или катится в колесе по рельсам, или в шарике крови течет по жилам поэта» (Э. Дюбуа-Реймон). Давно известна идентичность строения единицы микромира — атома с вращающимися вокруг ядра электронами, и бесчисленных систем макрокосмоса, в частности нашей системы, в которой небесные тела движутся по орбитам вокруг Солнца. Современные физики в унификации явлений природы идут еще дальше: «Так в конце концов пришли к описанию материи, в котором вместо многих различных химических элементов использовались только три основные единицы, три фундаментальных строительных кирпича — протон, нейтрон и электрон. Вся материя состоит из атомов и построена поэтому в конечном счете из этих трех основных строительных кирпичей. Это еще, конечно, не означает единства материи, но, несомненно, означает важный шаг в направлении этого единства и, что было, пожалуй, еще важнее — очень важный шаг в направлении упрощения» (В. Гейзенберг).

Важность понимания того, что в основе разнообразия явлений окружающего мира лежат бесконечные комбинации и сочетания из тех или иных элементарных «кирпичиков», четко выступает в следующих высказываниях выдающихся ученых: «Первые понятия, с которых начинается какая-нибудь наука, должны быть ясны и приведены к самому меньшему числу. Только тогда они могут служить прочным и достаточным основанием учения» (Н. Лобачевский); «Во всем ряду жизненных явлений господствует внутреннее единство, и часто самые низшие продукты служат нам средством к объяснению самых совершенных и сложных частей. Именно в вещах малых и ничтожных часто яснее всего проявляется закон» (Р. Вирхов); «Действительное объяснение явлений жизни основывается на изучении и на знании частиц самых мелких и самых тонких, из которых состоят

органические элементы тела» (К. Бернар); «В истории любой науки определение составляющих элементов всегда являлось важным прорывом» (Г. Селье).

Таким образом, несмотря на практически бесконечное многообразие и кажущуюся несхожесть процессов, протекающих на всех уровнях живой и неживой природы, можно говорить о принципиальном единстве их сущности, потому что все они, без исключения, в конечном счете «строятся» всегда из разных комбинаций одних и тех же общих для всех них элементарных структурных единиц. Это дает основание говорить о *«единстве в многообразии»* как законе, отражающем одну из всеобщих закономерностей вечного движения материи.

Г. Гегель подчеркивал, что «мышление вообще есть схватывание и соединение многообразного в единство. Многообразное как таковое вообще свойственно внешнему, т. е. чувству и внешнему созерцанию». Исходя из этого, он заключал, что «мышление состоит в том, чтобы привести многообразие к единству». Нельзя переоценить значение этого положения прежде всего для ученого, работающего в любой области знания. Оно состоит в том, чтобы не уходить в частности, а, точнее, познавая все их многообразие, не удовлетворяться только этим, а стараться установить то единство, к которому можно свести это многообразие и тем самым подойти к главному — к установлению закона. Одним из наиболее ярких примеров этого является то, как «груда», казалось бы, ничем не связанных между собой химических веществ благодаря нахождению гениальным Д. И. Менделеевым объединяющего всех их единого начала превратилась в стройную и простую «Периодическую систему химических элементов». Таким же образом все бесконечное и малопонятное многообразие животного мира было объяснено Ч. Дарвином благодаря тому, что ему удалось вскрыть три определяющие движущие силы, лежащие в основе этого многообразия, — изменчивость, наследственность и отбор.

Одно из положений диалектики состоит в утверждении того, что на определенном этапе накопления количественных изменений может возникать новое качество (закон перехода количественных изменений в качественные). Хорошо известны многочисленные примеры, подтверждающие это положение. Вместе с тем правомерен следующий вопрос: исчерпываются ли этим возможности формирования нового качества тех или иных явлений природы. Этот вопрос был поставлен еще в конце прошлого века Ф. Энгельсом: «В физике и еще больше в химии не только имеет место постоянное качественное изменение в результате количественных изменений, т.е. переход количества в качество, но приходится также рассматривать множество таких качественных изменений, обусловленность которых количественным изменени-

ем совершенно не установлена». Однако в последующем это высказывание Ф. Энгельса, имеющее первостепенное значение для разработки различных проблем патологии и, в частности, такой важной, как проблема адаптации и компенсации нарушенных функций, должного внимания к себе не привлекло. Оно не подверглось специальной разработке ни в области биохимии, токсикологии, генетики, иммунологии, которые представляют для такого исследования самую благодатную почву, ни в философии, в области которой до сих пор в многочисленных руководствах и пособиях по диалектическому материализму о нем не упоминают и ограничиваются правилом перехода количественных изменений в качественные как непреложным законом, не имеющим исключений. Между тем дальнейшее развитие различных областей науки все с большей убедительностью подтверждало справедливость мнения Ф. Энгельса о возможности возникновения нового качества не только на основе перехода количественных изменений в качественные, но и иным путем. Суть последнего состоит в том, что новое качество системы, т. е. ее многообразие, может быть достигнуто не только увеличением или уменьшением числа составляющих ее элементарных частей, но исключительно *перегруппировкой* этих элементарных частей при сохранении неизменным их общего количества. Так, многообразие качественных признаков зданий может обуславливаться, во-первых, их различными размерами и формой при условии использования разного числа элементарных строительных единиц, а во-вторых, их разными архитектурными вариантами при одном и том же числе затраченных строительных единиц, т.е. исключительно на основе разнообразия взаимных комбинаций этих элементарных единиц.

«Рекомбинантный» (перегруппировочный) путь формирования многообразия явлений природы широко использует интуитивно или сознательно в своей деятельности человек. Так, каждый продукт его творчества в области науки, искусства, строительного дела и т. д. в конечном счете представляет собой своеобразное, отличное от всех других сочетание из стандартного набора элементарных единиц, сведенных человеком в таблицу умножения, алфавит, периодическую систему элементов и др. Человек широко пользуется комбинациями из этих элементарных единиц, создавая миллионы книг из чуть более трех десятков букв алфавита, бесчисленные музыкальные произведения из 7 нот с небольшими вариациями, фундаментальные математические исследования из 10 цифр, строя разнообразные архитектурные сооружения из определенного числа строительных единиц, играя в изобретенные им шахматы, бесконечно варьируя комбинации партий из стандартного набора фигур, передвигаемых в рамках 64 клеток, и т. д. Место расположения одного и того же числа

винтов (пропеллеров) летательного аппарата вместе с рядом других конструктивных особенностей определяет принципиально различное качество этого аппарата, а именно: будет ли это самолет или вертолет. Музыкальное произведение радикально изменится качественно, превратившись из гармонии в какофонию, при том же числе оркестрантов, но рассаженных не по общепринятой схеме их группировки (струнные, духовые инструменты и т. д.), а беспорядочно.

В подобного рода примерах речь идет о закономерности, которая может быть обозначена как *новое качество при том же количестве*. Важное значение этой закономерности определяется тем, что она вскрывает тесную связь между проблемой единства в многообразии и проблемой рекомбинационных преобразований в явлениях природы, а точнее, показывает, что *рекомбинационные преобразования представляют собой тот главный механизм, на основе которого возникает бесконечное многообразие проявлений и форм того или иного процесса в живой и неживой природе*.

После сказанного становится понятной и причина упомянутой выше повторяемости в явлениях природы, в ходе общественной жизни, в человеческих судьбах и др. Она объясняется, во-первых, тем, что, как было отмечено, все, что есть в мире, формируется из одних и тех же «строительных» единиц. Во-вторых, в силу того обстоятельства, что из этих элементарных единиц в природе и обществе возникают, кроме своеобразных комбинаций, не имеющих аналогов, еще и такие, которые оказываются в той или иной мере либо даже полностью сходными с теми, которые уже случались, что особенно характерно для истории человечества.

Таким образом, сегодня можно утверждать, что *наряду со случаями, когда появлению нового качества в данной системе предшествуют вполне отчетливые ее количественные изменения, существуют и такие случаи, когда под влиянием той или иной причины эта система приобретает новое качество на основе внутренних рекомбинационных преобразований без каких-либо количественных изменений в своей структуре*. Действительно, в одних случаях связь между количественными и качественными изменениями выражена четко и ясно. Например, в процессе развития головного мозга количественные изменения в виде увеличения числа нейронов, их отростков, обогащения системы межнейрональных связей и т.д. сопровождаются становлением качественно новых явлений — речи, памяти, различных элементов высшей нервной деятельности человека. Аналогичная закономерность, но лишь противоположного значения имеет место в преклонном и старческом возрасте: инволютивное уменьшение числа структурных элементов в той же центральной нервной сис-

теме сопровождается снижением качества ее высших функций. Главной чертой филогенетической эволюции головного мозга явились нарастающая сложность строения и увеличение общей массы (количества) коры головного мозга, что обусловило принципиальные качественные отличия приматов от других животных, а среди приматов — человека — от человекообразных обезьян.

В отличие от этого во многих случаях не удастся отметить количественных изменений в той или иной системе, которые предшествовали бы появлению ее новых качеств. Ряд ученых давно уже высказывали мнение о том, что в результате формирования новых комбинаций из одного и того же стандартного набора элементарных единиц могут возникать явления природы, качественно отличные от всех известных ранее. Именно на основе этого положения они объясняли сущность специфических особенностей живой материи сравнительно с неорганическим миром. Так, К. Бернар писал: «Организация есть результат смеси сложных веществ, реагирующих друг на друга. По нашему мнению, свойства, присущие живой материи, зависят от группировки этих веществ, группировки особенной и весьма сложной, но тем не менее подчиненной общим химическим законам группировки материи». М. Ферворн по этому поводу высказывался аналогичным образом: «Глубокое различие между организмами и неорганическими системами заключается, как известно, в химическом составе. Это, быть может, наиболее резкое различие, которое мы можем обнаружить в настоящее время. Все организмы без исключения характеризуются присутствием в них чрезвычайно сложных углеродных соединений, главным образом белковых. Ни одна неорганическая система, наоборот, не содержит в себе даже аналогичных комплексов. Если же мы продолжим анализ вплоть до элементарных составных частей, то не найдем в живой субстанции других элементов, кроме имеющихся в неорганической природе. *Различие состоит исключительно в комбинации.* Живой организм резко отличается от неорганических систем только своей определенной комбинацией элементарных моментов, но отнюдь не самими отдельными элементарными моментами ...доводя анализ до достаточной полноты, я всегда встречаюсь с теми же принципами, что и в неорганическом мире».

Один из крупнейших физиков современности Э. Шредингер полагает, что «расположение и взаимодействие атомов в наиболее важных частях организма коренным образом отличаются от всех тех положений атомов, с которыми физики и химики имели до сих пор дело в своих экспериментальных и теоретических исследованиях». Эту мысль Э. Шредингер поясняет следующим замечательным примером: «Инженер, знакомый

ранее только с тепловыми машинами, осмотрев электромотор, будет готов признать, что ему пока непонятны принципы, согласно которым мотор работает. Он найдет медь, знакомую ему в котлах, но используемую здесь в форме длинных-длинных проволок, скрученных в мотки; железо, знакомое ему в рычагах, брусках и паровых цилиндрах, а здесь заполняющее середину обмоток из медной проволоки. Он придет к заключению, что это та же самая медь и то же самое железо, подчиняющиеся тем же самым законам природы, и будет в этом прав. Но одного различия в конструкции будет уже достаточно, чтобы он ожидал совершенно другого принципа работы. Он не станет подозревать, что электромотор приводится в движение духом только потому, что его можно заставить вращаться без котла и без пара простым поворотом выключателя». Таким же образом, инженер, который создал говорящий, сочиняющий стихи, играющий в шахматы робот, знает, что это — машина и как она устроена, но многим биологам XIX в., совершенно не знакомым с принципами кибернетики и успехами современной электроники, эта машина, несомненно, показалась бы одухотворенной, наделенной нематериальной «жизненной силой».

Известно, что некоторые вещества, имеющие одинаковый качественный и количественный состав и одинаковую молекулярную массу, могут обладать различным строением (т. е. порядком соединения атомов в молекуле) или разным пространственным расположением атомов или атомных групп. Это явление, ставшее известным в первой половине прошлого века, получило название *изомерии*. В плане рассматриваемой здесь проблемы важно, что различное пространственное расположение молекул может придавать качественно иные физико-химические и биологические свойства веществам, участвующим в процессах жизнедеятельности. Принципиальный вклад в учение об изомерии внес великий русский химик А. М. Бутлеров, установивший, что свойства вещества зависят не только от количества атомов, но и от порядка их соединения. В настоящее время различают изомерию структурную (различный порядок соединения атомов) и пространственную, или стереоизомерию: при одинаковой последовательности соединения атомов в молекуле в пространстве эти атомы расположены различно. Любопытно, что еще философы древности интуитивно приходили к заключению о том, что в основе различных свойств вещей лежат особенности «строя», «соприкосновения» и «поворота» составляющих их атомов, причем под «строением» понимали форму, под «соприкосновением» — порядок, а под «поворотом» — пространственное расположение этих элементарных структур материи.

Близко к явлению изомерии стоит так называемая *конформация* — одно из геометрически различных состояний многоатом-

ной молекулы, обусловленных вращением какого-либо атома или групп атомов вокруг одной или нескольких ковалентных связей. Это вращение вокруг центральной связи возможно на любой угол, а следовательно, для данной молекулы допустимо бесконечное число конформаций. Различные конформации одной и той же молекулы энергетически не эквивалентны, что и определяет их качественно различные биологические свойства, в частности влияние на скорость ферментативных реакций, в процессе которых происходят одновременные взаимоиндуцированные конформационные изменения и субстрата, и фермента так, что реагирующие группы субстрата и фермента оказываются в оптимальных для связывания пространственных отношениях. «В зависимости от того, какие активные группировки аминокислотных остатков при данной конфигурации полипептидного клубка оказываются расположенными на поверхности (т. е. оголенными и, следовательно, доступными химическому воздействию) и какие скрыты в глубине (т. е. защищены соседними группировками), изменяются и свойства белка, даже при постоянстве его аминокислотного состава» (И. М. Сисакян). Уже небольшое нарушение конформации может весьма существенно отразиться на ферментативной активности и других биологических свойствах белка.

Из биохимии известно, что не только удлинение пептидной цепи молекулы за счет дополнительного включения в нее аминокислотных остатков обуславливает появление новых качеств белка (переход количественных изменений в качественные), но и изменение порядка расположения одного и того же числа аминокислотных остатков в молекуле белка (например, олигопептида брадикинина) придает ей новые качества. В последнее время удалось существенно повысить лечебную эффективность инсулина только путем изменения последовательности расположения (перестановки местами) двух аминокислотных остатков в его молекуле. Во всех этих случаях качество меняется вследствие только перегруппировок в рамках того, что имеется в наличии.

Конформационные изменения реализуются путем поворотов различных частей молекулы по отношению друг к другу за счет вращений вокруг одинарных валентных связей без разрыва последних. Поэтому для каждого белка число возможных изомеров, в принципе, бесконечно.

Одним из наиболее ярких примеров возникновения качественных изменений вследствие структурной перегруппировки системы являются генные мутации (сбалансированная транслокация, т.е. их перемещение внутри данной хромосомы или между различными хромосомами, обмен фрагментами между разными хромосомами, инверсия отдельных участков хромосом и др.). Эти мутационные изменения, не меняя количества синтезируемого белка, изменяют его конформацию, а тем самым и его фермен-

тативную активность, скорость синтеза, что в итоге может приводить к развитию различных энзимопатий. После воздействия радиации не изменяется количество хромосомного материала, но возникшие в результате радиационного повреждения хромосомные аберрации сильно меняют структуру хромосомного набора, а вслед за этим и функцию клеток (смерть клеток, канцерогенез, нарушенный иммунитет).

Из иммунологии известна способность организма отвечать не только на те антигены, которые его окружают в естественных условиях, но и на антигены, не существующие в природе, а синтезированные химически или другими способами. В недавно появившейся молекулярно-генетической теории Тонегавы найдена правильная трактовка этого загадочного процесса. Она основывается на рекомбинационном принципе, на принципе «перетасовки», или «пересортировки», одних и тех же генов, кодирующих различные структурные элементы иммуноглобулинов. В современных вирусологических исследованиях для обозначения перестройки генного аппарата все чаще пользуются термином «пересортировка», понимая под этим перераспределение сегментов генома, имеющее следствием появление новых вариантов того или иного вируса. При неограниченных возможностях такой пересортировки могут возникать сотни так называемых реассортантов, т.е. новых вариантов одного и того же вируса. Еще в прошлом эволюцию вирусов рассматривали как пересортировку генов при сохранении вечного и неизменного генетического материала.

Типичным примером изменения функциональных свойств в зависимости от конформационных перестроек является гемоглобин. В дезокси-состоянии гемоглобин обладает пониженным сродством к кислороду, чему соответствует определенное конформационное состояние молекул гемоглобина, определяемое как Т-структура. При связывании кислорода в молекуле гемоглобина происходит конформационная перестройка, меняется третичная структура субъединиц, изменяется «гемовый карман», формируется так называемая Р-структура, обладающая повышенным сродством к кислороду. Таким образом, гемоглобин меняет свои функциональные свойства при отсутствии количественных изменений за счет конформационной перестройки структуры своей молекулы. Здесь же следует упомянуть о непрерывных рекомбинационных преобразованиях на молекулярном уровне, которыми сопровождаются фотопревращения зрительных пигментов: при действии света в них происходит цикл фотохимических превращений, в основе которого лежит первичная фотохимическая реакция цис-транс-изомеризации ретиналя, т.е. переход последнего в свой стереоизомер. Полагают, что в механизме этой реак-

ции важную роль играет изомераза, обеспечивающая изомеризацию транс-ретинала снова в цис-изомерную форму.

Изменения пространственного расположения структур, сопровождающиеся качественными функциональными преобразованиями, наблюдаются не только на молекулярном, но и на тканевом и органном уровнях. Примером такого рода рекомбинационных изменений является перестройка губчатой кости (рассасывание одних костных балок и новообразование других) в соответствии с возникшими новыми направлениями нагрузки при сохранении прежней ее силы, т. е. количества: масса (количество) кости при этом сохраняется, в то время как функциональные свойства органа в целом становятся иными вследствие сложной качественной перестройки структурных элементов, составляющих кость.

В нервной системе патологические процессы могут быть обусловлены не только увеличением или уменьшением числа нейронов и обеднением их межнейрональных связей, но и изменениями взаимного расположения нормального числа нервных клеток вследствие нарушения хода миграции нейронов в процессе онтогенеза и других причин. В. С. Кесарев подчеркивает, что «набор элементарных (общих) структурно-функциональных механизмов мозга может быть и небольшим, а комбинационные возможности соединений этих механизмов практически не ограничены, что обеспечивает развитие самых сложных функций, включая высшие функции человека», и далее: ...«в настоящее время уже недостаточно знать, сколько клеток в единице объема, важно формализованно описать взаиморасположение морфологически классифицируемых элементов. Ведь из одних и тех же «кирпичей» можно построить разные здания, но лишь ведущие конструкции (а это и есть архитектоника) могут определить функциональную разнзначность, например, жилого дома или спортивной арены». Не случайно в последние годы все большее внимание исследователей привлекает не только количественный анализ биологических процессов в норме и при патологии, но и стереометрический, т. е. пространственный анализ клеток и их ультраструктур.

Что касается нервной ткани, то становится очевидной строгая пространственная упорядоченность взаимоотношений нейронов и их межнейрональных контактов в субъединицах, например, коры головного мозга, которые можно сравнить с такими же субъединицами в других тканях: нефрон, печеночная долька, ацинус легкого и др. В связи с этим предполагают, что многие индивидуальные черты функционирования нервной системы обуславливаются особенностями стереологической конструкции этих субъединиц и числом элементов нервной ткани в каждой из них (В. С. Кесарев). Получены данные о реактивных изменениях пространственной организации новой коры под влиянием

некоторых патогенных факторов (В. С. Кесарев, Г. Н. Кривицкая). Это направление исследований представляется важным и перспективным: может оказаться, что тот или иной патологический процесс в нервной системе, приобретенный и особенно врожденный, обуславливается только неправильностями взаимного расположения нервных клеток, ненормальностями их связей или количественным дефицитом при условии нормального строения и функционирования каждой из них. В этих случаях при биохимическом, гистологическом и электронно-микроскопическом исследованиях будут получены нормальные показатели, несмотря на клинически явный патологический процесс, и это, несомненно, будет интерпретировано как пример «чисто функциональных изменений, не сопровождающихся органическими». Другими словами, возможна ситуация, когда в основе функциональных нарушений лежит ненормальное пространственное расположение нормальных нервных клеток. Такая ситуация особенно вероятна при психических болезнях.

Есть основания говорить о рекомбинационных преобразованиях как о важном механизме адаптивных реакций организма. Так, конформационные изменения молекул ферментов приводят к изменению их каталитических свойств. Крупные молекулы ксенобиотиков, попавшие в кровяное русло, улавливаются рецепторными участками сывороточного альбумина, что вызывает конформационные изменения его молекулы. Такие изменения обеспечивают обратимую фиксацию ксенобиотиков сывороточным альбумином. Это позволяет транспортировать токсические вещества к местам их биотрансформации и детоксикации, где после отделения ксенобиотика альбумин восстанавливает свою исходную структуру (Л. А. Тиунов). Другими словами, конформационные перестройки дают возможность сывороточному альбумину менять свои свойства, увеличивая или уменьшая способность связывать ксенобиотики.

Поражающее воображение разнообразие антител обеспечивается геномом. Многие детали этого сложного процесса пока не изучены. Однако уже выяснено, что суть его состоит в том, что иммуноглобулины кодируются множеством генов и разные варианты комбинаторного объединения этих генов создают разнообразие антител, синтезируемых лимфоцитами с одинаковым геномом.

В настоящее время перед теоретической медициной стоит весьма важный и столь же пока загадочный вопрос о том, как организм так быстро приспосабливается к действию все новых и новых тысяч и сотен тысяч химических веществ, которые появляются в процессе промышленной деятельности человека и с которыми организм не «познакомился» в процессе эволюции, т. е. встречается с ними впервые. На этот счет имеются разные

точки зрения. Может быть, не менее вероятным, чем, в частности, мнение о том, что организм при встрече с новым химическим агентом для биотрансформации и детоксикации этого агента создает *ad novo* соответствующий изофермент, является допущение, что в этой ситуации достаточно лишь перестройки (рекомбинации) уже имеющихся биохимических структур. Это кажется тем более логичным, что, в принципе, в природе нет и не может быть совершенно новых веществ, поскольку при любых, самых невероятных комбинациях слагающие их элементы не выходят за рамки периодической системы Д. И. Менделеева. И даже в том случае, когда речь идет об искусственной радиоактивности, созданной человеком, организм, не знакомый с ней, знаком с *естественной*, т. е. с принципиальной, стороной явления. Организм наделен теми же веществами и блоками веществ, что и окружающая среда, и при токсикологической, иммунологической и других адаптивных реакциях ему достаточно лишь перегруппировать свои структуры, чтобы, не создавая новых, нейтрализовать патогенный эффект внешних воздействий. Возможно, в процессе эволюции организм в той или иной степени мог встречаться если не со всеми ныне известными химическими веществами, то с представителями определенных классов соединений, и развитие адаптационных изменений шло не столько по отношению к отдельным токсикантам, сколько к соответствующим классам соединений. Например, адаптация формировалась не к этанолу или пропанолу, а к алифатическим спиртам, не к формальдегиду или ацетальдегиду, а к альдегидам (Л. А. Тиунов). Конечно, как организм это делает, еще остается загадочным, и, пока не выяснится механизм этого феномена, виталисты будут использовать его в качестве свидетельства существования непознаваемой «жизненной силы», разумно руководящей приспособительными перестройками живого вещества.

Можно с достаточным основанием допустить, что одной из причин недостаточной эффективности приспособительных реакций организма и его общей реактивности могут быть наследственные или приобретенные дефекты в механизмах молекулярных реакций, препятствующие разворачиванию срочных и полноценных рекомбинационных преобразований. Другими словами, весьма вероятно, что именно нарушения нормального хода приспособительных рекомбинационных изменений на молекулярном уровне являются причиной и началом дизадаптации и возникновения того или иного патологического процесса. Возможно, именно так возникает опухолевый процесс: вначале вследствие не адаптивной, а патологической рекомбинационной перестройки в молекулярных системах клетки происходят качественные изменения обменных процессов, вслед за которыми наступает столь же патологическая, а не приспособительная гиперплазия

структур, проявляющаяся безграничным ростом опухоли и метастазами.

Причудливые сочетания самых разнообразных и одновременных жизненных впечатлений, столь характерные для сновидений, возможно, следует рассматривать в качестве примера хаотических рекомбинаций в психической сфере.

Диалектика инфекционного процесса заключается, в частности, в том, что если макроорганизм с помощью иммунных реакций, воспаления и других «тонко и изобретательно» защищается от действия микробов, то и последние столь же «изошренно» приспособляются и становятся нечувствительными к иммунной, воспалительной и другим реакциям макроорганизма. Центральную роль в этих защитных реакциях микробов играют внутригеномные рекомбинационные преобразования, которые происходят по ходу инфекционного процесса и выражаются в миграции промотора, инверсии участка хромосом, содержащего промотор, дубликации, транспозиции генов и др. (В. В. Тец, Л. Б. Борисов). Каждая трипаносома, как утверждают В. В. Тец и Л. Б. Борисов, может образовывать более 100 вариантов антигенов, различающихся последовательностью аминокислот, в результате чего антитела против одного из них неэффективны против других.

Рекомбинационные внутригеномные перестройки микробов отличаются высокой частотой возникновения и специфичностью. Они позволяют инфекционному агенту избежать уничтожения иммунной системой макроорганизма, и поэтому их с полным правом следует рассматривать в качестве адаптационных реакций микробов в ответ на такие же реакции макроорганизма. В итоге такого нередко длительного соперничества направленных друг против друга приспособительных реакций обоих участников инфекционного процесса последний растягивается во времени и из острого становится хроническим.

Известное положение Ф. Энгельса о том, что «невозможно изменить качество какого-либо тела без предварительного прибавления или отнятия материи или движения», не противоречит приведенному выше его же мнению о том, что качественные изменения могут происходить и без количественных изменений: в силу закона сохранения энергии в природе вообще ничто не может произойти без затраты энергии. Энергетические влияния, во многом еще не раскрытые наукой, лежат в основе тех «беспрерывных замыканий и размыканий химических связей на протяжении всей длины пептидных связей огромных белковых молекул, благодаря которым белок может осуществлять постоянные дифференцированные превращения всех участков своей молекулы без нарушения последних как целого» (М. Г. Крицман). Эти влияния представляют собой движущую силу конформационных

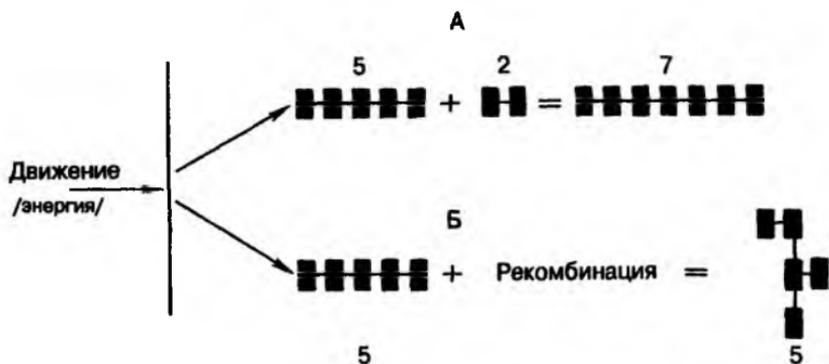


Рис. 1. Два варианта структурных изменений в системе в результате энергетического воздействия.

А — увеличение числа структурных элементов; Б — рекомбинация структурных элементов без изменения их количества.

преобразований в разных цепях молекул ферментов (их сближение, прижатие друг к другу, расхождение на большее расстояние, перемена пространственного расположения). Такие преобразования обуславливают изменения физиологических свойств ферментов при взаимодействии последних с лекарственными препаратами, антибиотиками, ядами и т.д.

Когда речь идет о рекомбинационных преобразованиях, это вовсе не означает того, что они происходят будто бы без прибавления энергии: дело заключается только в том, что в одних случаях возникшее под влиянием прибавления той или иной энергии новое качество системы обуславливается изменением числа ее элементов, а в случае рекомбинации — только перегруппировкой элементов без изменения их общего числа (рис. 1). При этом энергетические затраты, необходимые для формирования новых структур, могут значительно превышать те, которые требуются для рекомбинационных преобразований уже имеющих. Об этом может свидетельствовать, например, тот факт, что молекулярные, в частности, ферментативные реакции, в рамках которых осуществляются важнейшие рекомбинационные преобразования, протекают с огромными скоростями, достигающими тысячных и миллионных долей секунды (Д. Баркрофт). В то же время для «постановки на конвейер» количественных реакций организма, например размножения клеток, требуется резерв времени, исчисляемый несколькими часами.

Таким образом, *качественные изменения системы всегда возникают в результате прибавления или убавления энергетических влияний на эту систему, но проявляются эти влияния двояко: они сопровождаются или увеличением либо уменьшением числа элемен-*

тов системы, или только перегруппировкой последних в пределах постоянного их количества Другими словами, в этом последнем случае изменения в самой системе могут быть обозначены как *появление нового качества при том же количестве.*

На основе всего изложенного выше можно наметить следующие варианты качественных преобразований на молекулярном и клеточном уровнях, которые следует назвать рекомбинационными. Один из этих вариантов заключается в перестановке местами слагаемых той или иной системы, т. е. в различных сочетаниях элементарных единиц в одном и том же их стандартном наборе. Примером этого в биологии является изменение качества белка при перестановке местами составляющих его молекулу аминокислотных остатков, в письменности — это различные слова, которые можно образовать из определенного числа одних и тех же букв. В общественной жизни простым и убедительным примером возможности изменения качества без какого-либо изменения количества являются случаи, когда удается достигнуть значительного улучшения работы после того, как двух сотрудников «поменяли местами». Этот путь может быть обозначен как *изменение качества на основе рекомбинаций путем перестановки составляющих.* В отличие от законов математики, по которым от перестановки слагаемых сумма не меняется ни количественно, ни качественно, в биологических системах сумма от перестановки слагаемых, т. е. при отсутствии количественных изменений, может существенно меняться в качественном отношении.

Другой вариант появления нового качества на основе рекомбинационных преобразований состоит в пространственных изменениях расположения атомов в молекулах вещества. Этот вариант можно рассматривать как *появление новых качеств вещества вследствие пространственных (конформационных) рекомбинаций составляющих его элементов.* Данный вариант широко используется при разработке новых лекарственных средств и повышении эффективности уже известных путем отбора наиболее активно действующих конформационных структурных вариантов различных биологически активных веществ. Одни из таких конформационных вариантов того или иного вещества могут являться для организма сильным ядом, другие — нейтральными, третьи оказывают лечебное действие. Совершенно по-разному могут восприниматься организмом изомеры одного и того же вещества: триоксикрезилфосфат является сильным ядом, а трипаракрезилфосфат и триметакрезилфосфат известны как нейтральные вещества.

Наконец, явления репрессии — депрессии служат примером варианта появления нового качества вследствие активации элементов, до того ничем себя не проявляющих (появление нового белка как результат депрессии «молчащего» гена). Хотя в этих случаях речь идет об увеличении количества функционирующих

единиц, но тем не менее, в принципе, все эти единицы потенциально уже были, а не появились вновь. Этот вариант можно назвать *появлением нового качества вследствие рекомбинации функционально активных и неактивных элементов при одном и том же их количестве*. Данный вариант является основой одной из наиболее фундаментальных закономерностей развития организма — тканевой дифференцировки: репрессия одних генов и дерепрессия других *при неизменном их общем количестве* обеспечивает формирование качественно различных клеток (гепатоцитов, нефроцитов, нейронов, кардиомиоцитов и др.), а следовательно, и разных органов.

Таким образом, у живых организмов в процессе эволюции весьма обогатился арсенал возможностей материального обеспечения адаптации к меняющимся условиям среды. Возможности эти — как количественного, так и качественного характера. К первым относятся восстановление числа структур после повреждения (регенерация) и наращивание их массы (гиперплазия), обеспечивающие повышение функциональной активности органов. Гиперплазию, говоря «промышленным» языком, следует расценивать как расширение промышленных мощностей в чрезвычайных ситуациях.

Наряду с этим адаптивные и компенсаторные процессы реализуются с помощью преобразований внутри уже существующих систем без увеличения числа составляющих их элементов. Это позволяет организму обеспечивать полное и долгосрочное приспособление к действию того или иного патогенного фактора.

Рекомбинационный (перегруппировочный) механизм адаптации весьма эффективен вследствие своей экономичности, позволяющей живой системе осуществлять широчайший спектр приспособительных реакций быстрее и, что не менее важно, без создания новых структур и увеличения объема системы. Принцип рекомбинационных преобразований в границах той или иной системы присущ всем видам материи, но далеко не в равной степени. В органической природе, особенно у высших животных, диапазон этих преобразований шире, они несравненно разнообразнее, чем в неорганической природе, и имеют совсем иную «целевую» направленность. Если в неорганической природе они совершаются как бы спонтанно, вследствие чисто механического стечения обстоятельств, то у животных рекомбинационные изменения в процессе эволюции играли все возрастающую роль в совершенствовании компенсаторно-приспособительных реакций. Можно допустить, что *рекомбинационные преобразования — один из главных путей эволюции в направлении повышения эффективности механизмов приспособления путем усовершенствования их качества в сохраняющихся неизменными рамках всей системы*. В результате рекомбинационных преобразований под

влиянием внешних воздействий организм оказывается адаптированным к действию как вредных веществ, что для него полезно, так в равной мере и различных терапевтических средств, в частности химиотерапии и антибиотиков. Последнее весьма нежелательно для больного и иллюстрирует слепой автоматизм приспособительных рекомбинационных реакций организма и весьма относительный и условный характер их так называемой целесообразности.

Несмотря на высокую эффективность рекомбинационных преобразований, обеспечивающих бесконечное разнообразие биологических реакций в норме и особенно в условиях патогенных воздействий, этот мощный механизм адаптации организма к влияниям окружающей среды странным образом полностью выпал из поля зрения исследователей, особенно патологов. В публикациях, посвященных различным проблемам патологии, в учебниках о значении рекомбинационных преобразований до сих пор вовсе не упоминается, а в работах биохимического, молекулярного профиля на них указывают без всякой связи с их важнейшим значением для разработки вопросов клинической медицины. Между тем именно рекомбинационные преобразования придают компенсаторно-приспособительным реакциям организма ту стремительность и точность ответа на быстро и разнообразно меняющиеся условия окружающей среды, что всегда было предметом удивления и восхищения исследователей. Особенно и в первую очередь это относится к реакциям, развертывающимся на молекулярном уровне.

Установление того факта, что структурную основу адаптивных и компенсаторных реакций составляют не только регенерация и гиперплазия, но и развертывающиеся синхронно с ними рекомбинационные преобразования, является принципиальным дополнением к учению о компенсации нарушенных функций. В связи с этим не будет преувеличением сказать, что вплоть до настоящего времени это учение, учитывающее значение гиперпластических реакций организма и почти не принимающее во внимание рекомбинационных, по существу «хромало на одну ногу». Теперь же можно говорить о том, что оно стоит на прочном фундаменте. Поскольку способность организма к увеличению числа структур весьма высока (что при хронических болезнях непрерывно наблюдается в течение десятков лет), а возможности их качественных изменений на основе рекомбинантных преобразований по существу безграничны, то в целом можно утверждать, что организм обладает потенциально очень мощной и исключительно разнообразной в своих возможностях «службой безопасности», обеспечивающей его существование во все более усложняющихся условиях окружающей среды.

Все эти преобразования, непрерывно и в огромном числе про-

исходящие в организме, морфолог еще не может наблюдать непосредственно, и тем не менее их следует расценивать как структурные, а точнее, *структурно-функциональные изменения, происходящие на молекулярном уровне*. Во-первых, они представляют собой прекрасное доказательство того, что единство структуры и функции — не только теоретическое понятие, но и четко фактически обоснованный принцип существования и организации живой материи. Во-вторых, они столь же убедительно свидетельствуют о том, что в организме нет и в принципе не может быть «чисто функциональных» изменений, равно как и «функциональных болезней». Наконец, они указывают нам на то уже недалекое время, когда на глазах и в сознании исследователя произойдет слияние классической морфологии и биохимии, и понятие о структуре в науке предстанет в столь же цельном и широком виде — от атома до организма, в каком оно существует в природе.

Принципиально важным является то, что приспособительные рекомбинационные преобразования разворачиваются не только на молекулярном уровне, о чем уже было сказано, но и на всех вышестоящих уровнях организации — клеточном, органном, системном. Понимание этой закономерности как всеобщей, универсальной складывалось постепенно на основании разных теоретических и методических подходов к ее изучению, в основном в течение последних 100 лет. Так, А. Дорн выдвинул принцип приспособительной «смены функций», заключающийся в том, что по мере развития организма одни из его первичных функций развиваются в главные, в то время как другие атрофируются. Это положение в дальнейшем было развито А. Н. Северцовым, В. А. Догелем и др. А. М. Уголев поставил вопрос о «функциональных блоках», из различных комбинаций которых в процессе эволюции формировались приспособительные реакции организма, наиболее адекватные той или иной конкретной ситуации. Л. Берталандфи и Н. Винер говорят о системах, понимая под ними комбинации функций, каждая из которых в отдельности не может дать требуемый эффективный ответ организма на то или иное конкретное внешнее воздействие. П. К. Анохин разработал учение о «функциональных системах», суть которого состоит в том, что адаптивные реакции организма формируются на основании таких комбинаций функций, которые в каждом конкретном случае в наибольшей степени обеспечивают сохранение гомеостаза при действии данного патогенного агента. Правильнее, конечно, говорить не о «функциональных», а о «структурно-функциональных» системах, поскольку они всегда имеют четкую морфологическую основу. Таким образом, сегодня можно говорить о структурно-функциональных рекомбинационных преобразованиях как одном из важнейших механизмов приспособительных реакций организма. Особо следует отметить,

что все рекомбинационные адаптивные преобразования всегда начинают формироваться на молекулярном уровне, на котором они протекают с наибольшими скоростями. Важно и то, что эти молекулярные рекомбинации в ряде случаев могут отчетливо не проявляться на вышестоящих уровнях организации, выходя прямо в клиническую картину, т. е. на организменный уровень.

Выше было отмечено, что качественные изменения системы могут возникать как без предшествующих им количественных изменений составляющих систему элементов, т. е. на основе исключительно рекомбинационных их преобразований, так и путем прибавления или убавления числа структурных элементов, т. е. на основе «перехода количественных изменений в качественные». Однако значительно чаще, и даже как правило, возникновение нового качества системы происходит при сочетании количественных и рекомбинационных изменений ее структурных элементов. В четкой форме это можно наблюдать в живых системах и в первую очередь на молекулярном уровне организации. Так, в частности, в процессе генных мутаций происходят не только рекомбинационные преобразования, но и нередко протекающие одновременно с ними и количественные изменения хромосомного аппарата: дупликации, т.е. удвоение какого-либо блока генов в хромосоме, что может сопровождаться увеличением объема генетической информации, изменениями числа хромосом — анеуплоидия, гаплоидия и полиплоидия, играющие важную роль как в компенсаторно-приспособительных реакциях организма, так и в возникновении некоторых наследственных болезней.

Оба варианта появления качественных изменений биологических систем, основанные как на рекомбинационных преобразованиях (перегруппировочный), так и на количественных прибавлениях (гиперпластический), представляют собой две неразрывно связанные между собой составные части различных реакций организма вообще и компенсаторно-приспособительных в частности. В этом отношении следует говорить о чаще синхронном развертывании в организме количественных и качественных изменений приспособительного характера. Действительно, одна по себе индукция адаптивного фермента или выработка специфического антитела, основанные на рекомбинационных преобразованиях, теряют всякий «смысл» без одновременных количественных изменений, т.е. без быстрой наработки вновь сформированного адаптивного фермента или соответствующего антитела. Таким же образом «бесполезна» и только одна гиперплазия структур, т.е. их количественное наращивание, если оно происходит без одновременной с этим специфической качественной (рекомбинационной) перестройки этих структур. В первом случае, когда приспособительная рекомбинационная перестройка ферментной

системы не сопровождается увеличением количества (гиперплазией) вновь образованного адаптивного фермента, возникнет нехватка противоядия в количественном отношении. Во втором же случае будет происходить бесполезная наработка фермента, не реконструированного в соответствии со спецификой антигена и, следовательно, неспособного нейтрализовать или метаболизировать токсическое вещество. В том-то и заключается глубокий и принципиальный «смысл» рекомбинационных преобразований в живых системах, что без них в огромном числе случаев не могут работать такие важнейшие «количественные» адаптивные процессы организма, как регенерация и гиперплазия: в этих условиях они теряют одно из своих главных свойств — специфичность по отношению к данному патогенному фактору.

Сочетание рекомбинационных качественных перестроек и количественных (гиперпластических) процессов постоянно имеет место не только на молекулярном, но и на всех других уровнях организации (тканевом, органном, системном). Так, при формировании адаптивных структурно-функциональных систем на органном уровне происходят *количественные изменения*: например, во время бега избирательно усиливается работа мышечной ткани при одновременном ослаблении функции пищеварительной и некоторых других систем. Но если смотреть на происходящие события с позиций организма как единого целого, то их следует рассматривать одновременно и как *перегруппировочные* в смысле формирования новых комбинаций функций из одного и того же их стандартного набора как приспособление организма к изменившимся условиям среды.

Таким образом, *без рекомбинационных преобразований структур нет качественной (специфической) характеристики приспособительных реакций организма, в то время как без одновременного увеличения числа рекомбинированных структур отсутствует достаточная количественная полноценность этих реакций.*

Важность рекомбинационных преобразований как одного из основных механизмов процессов жизнедеятельности не ограничивается их значимостью только для молекулярного и клеточного уровней. Эти преобразования полностью приложимы и к человеку как биолого-социальному «продукту» эволюции: все разнообразие чувств и личных качеств может быть представлено в виде практически бесконечных вариантов сочетаний и комбинаций из таких «элементарных единиц», как ненависть, честь, любовь, месть, скупость, щедрость, доброта, жажда власти, жестокость, снисходительность, вероломство, лживость, скромность и т.д. Этот «алфавит» человеческих чувств отличается исключительной прочностью, он не подвергается «коррозии» в течение тысячелетий. Действительно, сквозь века, через самые различные эпохи, экономические уклады, социальные потрясения с удивитель-

тельным постоянством и неизменностью прослеживаются бесконечно разнообразные сочетания этих «элементарных единиц». Не объясняется ли это тем, что при всех крутых поворотах общественных отношений и человеческих судеб, от пещерной древности и до современной цивилизации, с железной устойчивостью сохраняется биолого-личностная сущность человека, составленная из одного и того же стандартного набора элементарных «характерологических единиц», прочно «сцементированных» генетически? И ведь не случайно мы часто упоминаем об удивительном сходстве характеров и поведения государственных деятелей, полководцев, представителей науки, искусства, живших в самые различные эпохи.

Если говорить о прогрессе личности человека за прошедшие тысячелетия, то, очевидно, следует ограничиться таким моментом, как неуклонное расширение его знаний о законах природы и использование их в своих интересах. Что же касается характерологических особенностей человека как существа биологического и социального, то вряд ли можно подметить что-либо принципиально новое в этом отношении у современного обывателя сравнительно с жителем Вавилона, Древнего Египта, Греции, Рима и т.д. В их жизни очевидны существенные различия в уровне развития науки, экономических укладах, средствах производства, одежде, в ассортименте пищевых продуктов, средствах передвижения, личной гигиене и других плодах цивилизации. Однако в то же время эти последние не наложили какого-либо отпечатка на до сих пор остающиеся непоколебленными типичные черты внутрисемейных отношений в различных слоях населения, взаимоотношения начальника и подчиненного, на выбор средств для достижения богатства, приемов, используемых в политической борьбе, на сохранившуюся стереотипной характеристику диктаторов всех времен — их жестокость, самодурство, агрессивность. А.С.Пушкин отмечал, что «редко основатели республик отличаются нежной чувствительностью». Достаточно, к примеру, в «Жизнеописаниях» Плутарха соответствующим образом изменить имена героев, государственных деятелей и простых людей далекого прошлого на современные, чтобы сразу перед нами возникли типичные картины нашего сегодняшнего быта. Такое же полное «впечатление современности» оставляют высказывания Сенеки, Марка Аврелия, Эпиктета и многих других мудрецов далекого прошлого.

Не следствием ли сказанного является то, что труды ученых, «запечатлевающие» стремительное проникновение человека в область нового, неизвестного, быстро устаревают и представляют для последующих поколений исследователей лишь исторический интерес, а произведения искусства, отражающие в художественной форме бесконечные варианты неизменного и понятно-

го для людей всех времен набора человеческих чувств и взаимоотношений, пройдя века, сохраняют свою новизну и привлекательность. «Произведения великих поэтов остаются свежи и вечно юны — и между тем как великие представители старинной астрономии, физики, медицины и философии один за другим стареют и один другому уступают место, одна поэзия остается на своем, неподвижна и никогда не теряет своей молодости» (А.С.Пушкин).

Рекомбинационные преобразования в сфере характерологических личностных свойств человека занимают в его жизни столь же важное место, как и отмеченные выше такие же преобразования, развертывающиеся на более «низких» уровнях организации. Здесь также существует строго определенный набор элементов, из различных комбинаций которых, наподобие детских кубиков, могут складываться различные типы человеческих характеров. Не случайно говорили о том, что Ноздрев, Плюшкин, Манилов, Собакевич представляют собой крайние, «элементарные» типы, которые в «чистом виде» в жизни не встречаются, но существуют в каждом из нас в самых разнообразных пропорциях и сочетаниях.

Таким образом, можно говорить о принципиальном единстве рекомбинационных преобразований в биологических системах на «нижестоящих» уровнях организации (молекулярном, тканевом, органном), с одной стороны, и протекающих в личностной сфере человека (организменный уровень) — с другой.

Материалы, изложенные выше, являются как бы предпосылкой к следующей главе, в которой говорится о структурных основах компенсаторно-приспособительных реакций организма.

чение и предупреждение ряда болезней человека осуществляются без знания патогенеза, как бы «в обход» его. Так, в частности, не имея представления о деталях патогенетических механизмов многих инфекционных болезней, мы успешно боремся с ними на основе знания их этиологических факторов и использования разработанных методов борьбы с инфектом (сульфаниламиды, антибиотики, профилактические прививки и др.). Еще не обладая достаточными знаниями о патогенезе злокачественных опухолей, онкологи успешно борются со многими из них на основе ранней диагностики новообразований и своевременного хирургического вмешательства, использования химиотерапевтических, лучевых и других средств. Но все это большие тактические, но еще не стратегические успехи медицины. Последние могут быть достигнуты только на основе все более глубокого изучения этиологии, патогенеза и саногенеза болезней в их диалектическом единстве, проникновения в их сущность и направленного возврата извращенных и деформированных биологических процессов в их нормальное физиологическое русло. По мере достижения этой цели мы сможем не только сдерживать, пролонгировать и ослаблять проявления болезни, как это сегодня делается в отношении гипертонической болезни, язвенной болезни желудка, диабета и многих других, а полностью пресекать их течение, т.е. не лечить, а вылечивать больных.

Глава 7 | ПРИСПОСОБЛЕНИЕ. КОМПЕНСАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Выражение Ф.Энгельса «жить — значит умирать» и данное раньше него К. Бернаром еще более жесткое «жизнь — это смерть» в принципе верны, но имеют слишком общий характер для того, чтобы ими можно было руководствоваться в повседневной жизни. Реальнее и ближе к практике звучит формула «жить — значит приспособливаться». Если первые два выражения говорят о том, к чему в конце концов неизбежно приходит жизнь, то третья касается того основного механизма, который поддерживает жизнь и благодаря которому она сохраняется в течение определенного отрезка времени. И то, что мы знаем этот наиболее общий механизм, позволяет направленно вмешиваться в жизненный процесс, способствуя его нормальному течению и помогая организму ликвидировать возможные его «поломки», которые мы называем болезнями.

Процесс приспособления организма к окружающей среде идет с момента рождения непрерывно — ежечасно, ежеминутно и даже ежесекундно. Организму приходится приспособливаться к колебаниям температуры, атмосферного давления, радиационным влияниям, влиянию микроорганизмов, факторов питания, к бесконечному разнообразию психологических, социальных и других воздействий: «весь одушевленный мир является, по-видимому, симфонией приспособления» (Ж. Леб). Суть этого приспособления состоит в том, что организм под влиянием внешних воздействий так меняет интенсивность, ритм и характер протекающих в нем процессов, что основные показатели его внутренней среды (газовый состав крови, кислотно-основное состояние, уровень кровяного давления, температура тела и др.), несмотря на действие соответствующих внешних факторов, стойко поддерживаются в рамках их физиологических параметров. Это постоянство внутренней среды организма принято называть *гомеостазом*. Конечно, это не какое-то застывшее, неподвижное состояние; оно непрерывно колеблется, иногда достигая предельно допустимых показателей, но тем не менее существенно и длительно не выходит за границы нормы. Поэтому человек не ощущает приспособительных колебаний его физиологических функций, они в большинстве своем, за исключением обусловленных психологическими и социальными факторами, не выходят в сферу сознания.

То, что организм «считается» с изменениями окружающей среды и реагирует на них, свидетельствует о его подчиненности этой среде. Однако то, что в результате гомеостатических реакций основные принципы строения и функции остаются неизменными, дает право рассматривать организм как систему не только подчиненную, но и обособленную, автономную. Независимость, точнее, постоянное «стремление» к независимости, организм обеспечивает с помощью разнообразных и весьма сложных реакций. Так, система терморегуляции гарантирует независимость от температурных колебаний внешней среды, реакции нервной, эндокринной, кроветворной и других систем обеспечивают стабильность уровня насыщения крови кислородом при перепадах содержания последнего во вдыхаемом воздухе, система иммунитета делает организм невосприимчивым к действию микроорганизмов, химических и физических факторов. Все эти реакции в каждый данный момент обуславливают приспособление к окружающей среде и, по выражению К. Бернара, позволяют организму вести «свободную, независимую жизнь».

Для обозначения способности организма поддерживать постоянство внутренней среды в условиях непрерывно меняющихся внешних воздействий пользуются такими терминами, как «адаптация», «приспособление» и «компенсация нарушенных функций». Первые два из них — *адаптация* и *приспособление* — по существу идентичны и обычно употребляются в тех случаях, когда речь идет о реакциях организма на такие воздействия, которые не сопровождаются грубыми деструктивными изменениями тканей и поэтому нейтрализуются напряжением функций, существенно не превышающим их физиологические параметры. Речь, следовательно, идет о сравнительно умеренных, «мягких» отрицательных воздействиях на организм. Если же последние выражаются в возникновении дистрофических и некротических изменений какого-либо органа и когда в связи с этим возникает необходимость в том, чтобы другие, не затронутые патологическим процессом органы «пришли на помощь» больному и своей усиленной функцией восполнили (компенсировали) ущерб, нанесенный организму в целом, то говорят о «компенсации нарушенных функций», осуществляемой посредством «компенсаторных реакций» организма. Отсюда понятно, что термины «адаптация» и «приспособление» обычно используются применительно к массе повседневных реакций организма на отрицательные влияния среды, тогда как термин «компенсаторные реакции» обычно употребляют в тех случаях, когда действие фактора внешней среды сопровождается повреждением органа и в связи с этим для возмещения образовавшегося дефекта и нормализации функции включаются в усиленную работу сохранившиеся его части и даже другие органы, функционально ему «родственные».

На соотношение приспособительных и компенсаторных реакций существуют две точки зрения. Согласно одной из них, это два качественно различных типа реакций организма (В. В. Серов). Другая рассматривает эти реакции в единстве, а именно в том плане, что приспособительные реакции отражают собой широкий, а по существу весь спектр адаптивных реакций организма, в котором компенсаторные реакции, сохраняя определенное своеобразие, в то же время занимают положение лишь одной из частных разновидностей приспособительных. Ряд аргументов свидетельствует в пользу последней точки зрения. Прежде всего в этом отношении следует подчеркнуть единую «целевую» направленность приспособительных и компенсаторных реакций, заключающуюся в их мобилизации на восстановление гомеостаза и нормализацию нарушенных условий существования.

Далее, исходя из положения о единстве структуры и функции, принципиально неправильным было бы различать приспособительные и компенсаторные реакции по признаку отсутствия деструктивных изменений при первых и их наличия при вторых. При приспособительных реакциях эти структурные изменения незначительны или совсем ничтожны, нередко ограничиваются ультраструктурным или даже молекулярным уровнем организации, хотя и эти ультраструктурные изменения, например, рецепторного, синаптического аппарата нервной системы могут иметь серьезные клинические последствия. Компенсаторные же реакции возникают при более резко выраженных структурных изменениях, регистрируемых на тканевом и органном уровнях. Следовательно, в принципе речь идет не о качественных, а только о количественных различиях структурно-функциональных изменений в том и другом случае. Это вполне понятно: чтобы вызвать ответную защитную реакцию организма, тот или иной фактор среды независимо от того, патогенный он или физиологический, неминуемо должен индуцировать хотя бы самые ничтожные изменения или по крайней мере перестройку в тех или иных структурах организма. Неправоммерно также разграничение реакций организма на приспособительные и компенсаторные по тому признаку, будто бы первые являются местными, регионарными, а вторые отличаются тем, что вовлекают в свою орбиту более широкий круг органов и тканей для компенсации возникших повреждений. И приспособительные, и компенсаторные реакции в равной мере являются и местными, и общими реакциями организма, в реализации которых, как правило, участвуют разные структурно-функциональные системы.

Продолжая сравнение приспособительных и компенсаторных реакций, следует отметить, что опыт клинико-анатомических сопоставлений и экспериментального изучения проблем этиологии и патогенеза болезней человека свидетельствует о том, что при-

шло время отказаться от старых, но пока еще не изжитых представлений о том, будто бы приспособительные реакции происходят постоянно, фактически параллельно с жизнедеятельностью организма, а компенсаторные — разворачиваются спорадически, исключительно при патологических процессах. В настоящее время хорошо известно, что жизнь организма проходит в постоянно высоком, а подчас и в крайнем напряжении его защитных сил, направленном на ликвидацию отрицательного влияния разнообразных патогенных факторов, на то, чтобы это их действие не вылилось в болезнь. И вполне естественно, что эта скрытая, но тяжелая борьба не может не сопровождаться не только незначительными структурными изменениями тканей, но и более серьезными нарушениями, требующими для своей ликвидации участия компенсаторных реакций, т.е. вовлечения в процесс более широкого круга органов, чем только поврежденный. Это касается вспыхивающих то тут, то там фокусов воспаления, очагов дистрофии или даже некроза тканей, почти или совсем не ощущаемых человеком, кроме, может быть, легкого недомогания, плохого самочувствия и т. д. Разве мало известно клинике случаев цирроза печени после когда-то незаметно перенесенной безжелтушной формы гепатита, обнаружения на аутопсии нескольких старых рубцов миокарда после бессимптомно протекших инфарктов, хронической пневмонии с бронхоэктазами после легко и без особых субъективных ощущений перенесенных острых пневмоний? Многочисленны примеры впервые обнаруживаемых далеко зашедших в своем развитии злокачественных опухолей, что свидетельствует о длительном существовании компенсаторных реакций, обуславливающих бессимптомное течение болезни. Накапливается все больше фактических данных, свидетельствующих о том, что предраковые изменения (дисплазии эпителия и даже рак *in situ*) могут длительно существовать, переходя в рак лишь в ограниченном числе случаев, причем не исключают возможности даже их «обратного развития». Считают, что уже развившийся рак, например желудка, иногда долго остается «маленьким», т.е. не прогрессирует. Подобные ситуации могут быть только при том условии, что все это длительное время в так называемом практически здоровом организме непрерывно и напряженно функционируют иммунные и другие компенсаторные реакции, препятствующие переходу предраковых изменений в рак или сдерживающие прогрессирование уже возникшей опухоли. Об этом же свидетельствуют острые и хронические морфологические изменения различных внутренних органов, нередко обнаруживаемые у практически здоровых людей, скоростно скончавшихся в результате несчастных случаев.

Многие факты свидетельствуют о том, что лишь при острых

болезнях мы относительно точно определяем их начало. Что же касается хронических болезней (холецистит, атеросклероз, гипертоническая болезнь, медленные инфекции, пороки сердца, многие опухоли и др.), то о них мы часто даже не подозреваем и живем, сосуществуя с ними годы и десятки лет, не чувствуя, что мы больны нередко вплоть до того момента, когда давно уже текущий патологический процесс не начинает проявляться соответствующими клиническими признаками. Ясно, что все это время, обычно исчисляемое годами, имеется та или иная степень напряжения компенсаторных реакций организма, за счет чего мы чувствуем себя удовлетворительно и считаемся практически здоровыми людьми: «быть совершенно здоровым и чувствовать себя здоровым — далеко не одно и то же» (Д. Б. Пристли).

Справедливость приведенных рассуждений подтверждается, в частности, и тем, что в настоящее время все настойчивее утверждают, что многие болезни взрослых уходят своими корнями в детство, начинаются в раннем возрасте и, исподволь «тлея», только через многие годы, уже у взрослого человека, дают развернутую картину того или иного страдания. Многочисленные фундаментальные исследования свидетельствуют о том, что так могут возникать и развиваться хронические болезни легких бактериального и вирусного происхождения, сердечно-сосудистые заболевания (в частности, артериальная гипертония и атеросклероз), болезни почек, нервной системы (в том числе психические) и др. Несомненно, что во всех подобных случаях защитную роль со стороны организма играют разнообразные, тесно взаимодействующие комбинации приспособительных и компенсаторных реакций.

Сходство приспособительных и компенсаторных реакций следует также из того, что все они формируются из функций организма, отличаясь друг от друга лишь своеобразием комбинаций последних в каждом конкретном случае. Так, общий адаптационный синдром представляет собой производное от функций нервной и эндокринной систем; основой приспособительных колебаний АД являются изменения функциональной активности органов нейроэндокринной системы и сократительной деятельности миокарда; непрерывные приспособительные колебания сосудистого тонуса обеспечиваются функциями нервной системы, клеток, секретирующих биологически активные вещества, и гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Адаптацию к изменениям содержания кислорода в окружающей среде контролируют функции кроветворной и ряда других систем; заживление дефектов тканей происходит вследствие «содружественного» функционирования различных клеток соединительной ткани; компенсация повреждений одних центров нервной системы строится на соответствующей перестройке функции других ее отде-

лов. Таким образом, общая черта приспособительных и компенсаторных реакций организма состоит и в том, что все они представляют собой ту или иную комбинацию физиологических функций.

Даже в чисто семантическом отношении трудно провести грань между приспособительными и компенсаторными реакциями. В самом деле, и в том случае, когда произошла адаптация организма к колебаниям температуры окружающей среды, и в том, когда после удаления одной почки оставшаяся компенсаторно гипертрофировалась и функция мочеотделения нормализовалась, в равной мере можно говорить о том, что организм приспособился к изменившимся условиям существования, например, приспособился к отсутствию одной почки, к дыханию одним легким после пульмонэктомии, к убыли мышечной ткани миокарда после обширного инфаркта и т.д. Таким же образом, если организм адаптировался к высотной нехватке кислорода или изменениям атмосферного давления, можно говорить как о том, что он приспособился к этим условиям, так и о том, что он вследствие соответствующих реакций оказался компенсированным по отношению к ним. Наконец, совершенно неприемлема аргументация, приводимая В.В.Серовым в пользу принципиального различия приспособительных и компенсаторных реакций, основанная на том, будто бы компенсаторные реакции в отличие от приспособительных характеризуются стадийностью (фазностью) течения: *все приспособительные реакции также характеризуются стадийностью течения, причем эти стадии принципиально сходны со стадиями, типичными для компенсаторных реакций.* В связи со сказанным вполне справедливо и обоснованно принято чаще говорить о компенсаторно-приспособительных реакциях организма.

Тесное переплетение приспособительных и компенсаторных реакций организма особенно ярко и убедительно проявляется во взаимоотношениях человека с миром микроорганизмов.

Трудно назвать другую область медицины, в которой были бы столь же сильны антропоморфические тенденции, т. е. рассмотрение и оценка явлений, происходящих в природе, под углом зрения человеческих свойств и понятий, как это до сих пор сохраняется в учении об инфекции. Хорошо известно, что при рассмотрении взаимоотношений между макро- и микроорганизмами нередко говорят о их «борьбе», «противоборстве», где еще неизвестно, «чья возьмет», об «агрессивности» микробов, о «сопротивлении» организма врагу, о том, будто бы в этой борьбе микробы имеют «свои интересы», а организм человека — свои, и т. д. Даже такие понятия, как «патогенность» и «вирулентность» микробов, имеющие под собой определенное научное обоснование, несут на себе налет антропоморфизма и очелове-

чения, поскольку на деле под этими понятиями часто скрываются свойства микроорганизмов не самих по себе, а возникших в особых условиях их взаимодействия с физиологическими системами макроорганизма. Подобное одухотворение материальных процессов, происходящих в «равнодушной» ко всему природе, не может не влиять отрицательно на строго объективную научную разработку во многом еще скрытых от нас сложнейших и тончайших биохимических, генетических, физиологических и других механизмов, лежащих в основе широкого спектра взаимоотношений между макро- и микроорганизмами. «Инфекционная болезнь — это отнюдь не борьба до победного конца. Это своеобразный процесс приспособления и сосуществования, заканчивающийся чаще всего новой формой симбиоза организма и микроба. Сущность инфекционной болезни — это иммуногенез, т. е. выработка новых форм взаимоотношения организма с соответствующим микроорганизмом» (И.В.Давыдовский). Из сказанного следует, что, строго говоря, комплекс «макро—микроорганизм» состоит из двух биологических систем, которые на основе тесного взаимодействия механизмов их жизнедеятельности приспособлены друг к другу при одновременном сохранении целостности каждой из них.

Благодаря внутригенным рекомбинационным преобразованиям (см. главу 6) микроорганизмы приобрели высокоразвитую способность к *изменчивости* своих свойств и к длительному *персистированию* в организме, что существенно изменило былое представление о якобы благополучном и окончательном завершении многих инфекционных болезней.

В этих условиях сохранение симбионтных отношений между микро- и макроорганизмом требует со стороны последнего постоянной активности сложнейших компенсаторно-приспособительных реакций. Наиболее мощной среди таких реакций является иммуногенез в широком понимании этой многогранной и сложнейшей реакции макроорганизма. Именно иммунитет в своих многообразных проявлениях обеспечивает невосприимчивость к инфекционным болезням вообще и возникающим в порядке аутоинфекции, т. е. активации собственной микрофлоры организма, в частности: «держат в узде» последнюю, готовую вспыхнуть в любой момент, — постоянная «забота» защитных сил организма. Не вызывает сомнений, что такие вспышки возникают перманентно и, хотя нередко они почти не ощущаются человеком (проблема незаболеваемости), сопровождаются не только незначительными, но и более выраженными деструктивными изменениями тканей и поэтому требуют активации компенсаторных реакций.

Многое в проблеме иммунитета стало ясным, но не меньшее остается загадочным: если нестерильный иммунитет научно

вполне объясним, то стерильный, т. е. существующий якобы в отсутствие микроорганизмов, остается нерешенной проблемой, поскольку предлагаемой для этого теорией «памяти» о прошедшем инфекционном процессе, якобы сохраняющейся в клетках, ответственных за иммуногенез, всего объяснить нельзя и возникает ряд принципиальных теоретических вопросов, требующих дальнейшего научного анализа.

Итак, *не только приспособительные, но и компенсаторные реакции организма «работают» непрерывно с момента рождения человека и до его смерти, являясь главным фактором обеспечения повседневного здоровья и выздоровления в случаях болезни.* Они являются обязательным «атрибутом» не только болезни, но и повседневных «усилий» органов, тканей и организма в целом, направленных на предупреждение болезни, на то, чтобы не дать возникающим отклонениям от нормы прогрессировать и перейти в клинически явную болезнь.

Принципиально важным является вопрос о сущности компенсаторно-приспособительных реакций и их соотношении с нормальными физиологическими реакциями организма: первые являются *особыми* реакциями организма или они как-то соотносятся с физиологическими? По этому вопросу в настоящее время утвердилась следующая точка зрения.

Компенсаторно-приспособительные реакции организма представляют собой сложные явления, формирующиеся из ряда более простых элементов. Этими составными элементами компенсаторно-приспособительных реакций организма являются его функции: так называемый стресс-синдром представляет собой производное от функций нервной и ряда органов эндокринной систем; приспособительные реакции при варьировании состава пищи обеспечиваются соответствующими комбинациями функций разных отделов пищеварительного тракта; основой адаптационных колебаний артериального давления являются изменения функциональной активности органов нейроэндокринной системы и сократительной деятельности сердца; адаптация к гипоксии обеспечивается перестройкой функции кроветворной и других систем. Большую и очень важную группу составляют приспособительные реакции организма, основанные на функциях различных органов его иммунной системы; заживление дефекта ткани происходит вследствие содружественного функционирования различных клеток соединительной ткани и т.д. Таким образом, *какими бы сложными и загадочными в функциональном отношении ни казались компенсаторно-приспособительные реакции организма, они всегда могут быть разложены на свои простейшие элементы, и этими элементами во всех случаях окажутся те или иные нормальные физиологические отправления органов и тканей.*

Поскольку функции организма являются производными от жизнедеятельности клеток различных органов и тканей, а новые типы клеток в организме ни при каких условиях не образуются, то не могут появиться и никакие его новые, необычные функции. В этих условиях единственное, что может делать организм при формировании своих защитных реакций в ответ на внешние воздействия, — это бесконечно варьировать комбинации из все того же стандартного набора своих функций как из своего рода биологических «кирпичиков». Таким образом, следует говорить не о принципиально качественных отличиях компенсаторно-приспособительных реакций организма от нормальных, как это нередко делают, а лишь об известном их своеобразии, о том, что они, будучи в определенной степени новыми, одновременно в равной мере являются и «старыми», свойственными нормальной жизнедеятельности.

В высказанном положении о том, что в основе всех компенсаторно-приспособительных реакций организма лежат разнообразные комбинации его нормальных функций, просматривается принципиально важный в теоретическом отношении вопрос о *единстве физиологического и патологического*. Этот вопрос не является новым. Начиная с прошлого века, исследователи подчеркивали, что все компенсаторно-приспособительные реакции развертываются на основе свойственных организму нормальных физиологических процессов или, как говорят, каждый из них имеет свой физиологический прототип. Так, А. И. Полунин в 1856 г. по этому поводу писал: «Различие здорового и больного тела заключается только в разнице условий, при которых обнаруживаются законы жизни явлениями, и как бы жизненные явления ни казались различными, это различие зависит не от новых законов, но от новых условий». Примерно в то же время Р. Вирхов утверждал: «Я все-таки попытаюсь в продолжение наших чтений доказать, что для каждой патологической формы существует физиологический образец и что происхождение такой формы всегда может быть сведено на один из предсуществовавших уже в организме образовательных процессов ...нет никакого существенного различия между физиологическими и патологическими законами, а также и между силою и материею, посредством которых происходит здоровая и больная жизнь, находится только очень существенное различие в условиях, при которых проявляются общие жизненные законы и при которых действуют сила и материя тела. Общее основание всех явлений, как здоровых, так и болезненных, есть только сама жизнь, и болезнь, от прочей жизни разъединенная, стоящая наряду с нею и сама по себе существующая, быть не может». К. Бернар (1862) еще образнее выразил эту же мысль об органической связи физиологических и так называемых патологических реакций орга-

низма, используя следующее сравнение: «Осмелится ли кто-нибудь утверждать, что нужно различать законы жизни в патологическом состоянии от законов жизни в состоянии нормальном? Это означало бы различать законы механики в разрушающемся доме от механических законов прочно стоящего дома». Фактически та же мысль была высказана И. П. Павловым: «Что такое патологическое состояние? Это встреча, соприкосновение организма с каким-нибудь чрезвычайным условием, или, вернее, с необычным размером ежедневных условий. Вы подвергаетесь механическому удару, теплу или холоду, атаке со стороны микроорганизмов и т. д. в такой мере, которая превышает обыкновенную меру этих условий. Естественно, что начинается и особенно серьезная борьба организма с этими условиями, т. е., во-первых, пускаются в ход оборонительные приборы тела. Эти приборы — часть тела, как и всякая другая; они живут в связи с остальным телом; они участвуют в общем, жизненном равновесии тела, они, очевидно, предмет физиологии; и я как физиолог могу познакомиться с ними только во время болезни, иначе я не вижу их работы». В наше время И. В. Давыдовский это же положение формулировал следующим образом: «Фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии. Только в патологии и клинике можно познать весь диапазон физиологических функций организма».

В качестве такого прототипа репаративная регенерация имеет непрерывное обновление структур (физиологическая регенерация), воспаление — «наличие частичных слагаемых этого процесса (эмиграции, экссудации, альтерации, пролиферации) в нормальной жизни» (И. В. Давыдовский), гипертрофия — физиологическую гипертрофию (мышечная ткань матки при беременности), тромбоз — физиологический тромбоз (сосуды пупочного канатика), нарушения кровообращения в виде артериальной, застойной гиперемии или малокровия — ни на минуту не прекращающуюся физиологическую «игру сосудов» в зависимости от степени функциональной активности органов, иммунопатологические реакции — непрерывно текущие иммунные процессы в здоровом организме.

Таким образом, в основе всех компенсаторно-приспособительных реакций организма, с одной стороны, и физиологических прототипов каждой из них — с другой, лежат соответственно единые механизмы их развертывания; никаких новых механизмов в условиях даже патологических изменений крайних степеней не возникает, может происходить лишь более глубокое и полное раскрытие их потенциальных возможностей. Из сказанного вытекает следующее общее положение: *компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие гомеостаз, не являются*

какими-то особыми реакциями организма, а представляют собой разнообразные комбинации его функций, развертывающихся на той же, что и в норме, материальной основе, но протекающие, как правило, с большей, чем обычно, интенсивностью.

О том, что компенсаторные реакции являются частным случаем более широкого диапазона приспособительных реакций и, следовательно, те и другие относятся к одному классу биологических явлений, свидетельствует тождество следующих пяти принципов, которые лежат в основе структурного обеспечения всего разнообразия этих реакций.

Первый принцип заключается в непрерывном варьировании числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и требованиями, предъявляемыми к данному органу со стороны всего организма. В состоянии относительного функционального покоя из общего числа одноименных структур функционирует лишь какая-то их часть. По мере изменения функциональных требований к данному органу соответственно изменяется и число функционирующих структур из имеющихся в норме: при повышении функциональной нагрузки в работу включается все большее их число, при ее снижении — число структур, отличающихся высоким уровнем биосинтеза, падает. Этот принцип, который может быть обозначен как *принцип функциональной гетерогенности в работе одноименных структур*, был известен давно, но по понятным причинам «сфера его действия» еще 20—30 лет назад ограничивалась органным и тканевым уровнями. Речь при этом шла о одновременном функционировании ацинусов легких, нефронов, печеночных долек, капилляров и т. д., т. е. структур, видимых в светооптический микроскоп. Внутриклеточно эта структурированность живой системы виделась слабее, что и давало повод считать изменения, которые происходят внутри клетки, как «чисто функциональные», «физико-химические», развертывающиеся в гомогенной коллоидной среде ядра и цитоплазмы. Результаты использования современных методов структурно-функционального анализа и в первую очередь электронно-микроскопической радиоавтографии не оставляют сомнений в том, что принцип асинхронной работы одноименных структур на тканевом уровне не «обрывается», а столь же четко проявляется и на всех ультраструктурных уровнях. Так, в зависимости от требований, предъявляемых к клетке, непрерывно колеблется число активно функционирующих (уровень биосинтеза) органелл, субструктур в каждой органелле, молекул ферментов и, наконец, генов, обеспечивающих продукцию специфических белков через матричную РНК. На языке производственной практики этот принцип может быть обозначен как *мобилизация имеющихся ресурсов*. Он типичен для жизнедеятельности организма в условиях, когда колеба-

ния функциональной активности органов не выходят за физиологические границы и наличный запас структур вполне достаточен для материального обеспечения этих колебаний.

Второй принцип, по существу весьма близкий к первому, состоит в том, что *при более или менее длительной функциональной нагрузке, когда недостаточно включения в активную работу даже всех структур, которыми располагает орган, происходит увеличение их числа, т.е. гиперплазия, количественно соответствующая уровню возросшей функциональной нагрузки.* Этот процесс, так же как и процесс варьирования числа активно функционирующих структур, охватывает все структурные уровни, начиная с молекулярного: амплификация или умножение числа генов, ускоренный синтез новых молекул белка, возрастание числа рецепторов в клетках, нарастание числа последних (митохондрий, эндоплазматического ретикулума), сопровождающееся увеличением размеров клетки, и, наконец, возрастание числа клеток путем их деления.

Если внутриклеточный гиперпластический процесс выражен слабо или, начавшись, быстро прекращается, то в светооптическом микроскопе он не улавливается, поскольку клетки сохраняют обычные размеры. В тех же случаях, когда функциональная нагрузка велика и длительна, как это нередко бывает в условиях патологии, гиперплазия ультраструктур достигает высоких степеней, возросшая их масса уже «не умещается» в прежнем объеме клетки, последняя увеличивается, и, наблюдая это в светооптическом микроскопе, мы говорим о *гипертрофии* клетки. В органах, клетки которых не размножаются (миокард, ЦНС), этот процесс выражается исключительно в гиперплазии ультраструктур и гипертрофии клеток. Там же, где клетки способны размножаться, орган увеличивается как за счет гипертрофии клеток, так и повышения числа клеток. Таким образом, гипертрофия, в принципе, есть «внешнее» выражение высокой степени гиперплазии. Гиперплазия внутриклеточных органелл и клеток при интерпретации ее на языке техники может быть обозначена как расширение производственных мощностей.

Гиперпластический процесс одинаково свойствен компенсаторно-приспособительным реакциям, протекающим как в условиях нормальной жизнедеятельности организма, так и при различных болезнях. Например, гипертрофия мышечной ткани наблюдается и у спортсмена как приспособительное обеспечение повышенных функциональных нагрузок, и в тех случаях, когда при болезни необходимо компенсировать убыль мышечной ткани вследствие инфаркта, травматического повреждения и т. д. Правда, в условиях патологии гипертрофия (гиперплазия) достигает более высоких степеней, чем при физиологических нагрузках. Но это обусловлено лишь тем, что при последних гипер-

пластический процесс регулируется системой тренировок, а, например, при пороках сердца, гипертонической болезни и других состояниях он непрерывно наращивается по мере прогрессирования болезни. Впрочем, и в том, и в другом случае это может заканчиваться декомпенсацией гипертрофированного органа.

Здесь же должен быть рассмотрен вопрос о *регенерации* (см. главу 8). Процесс регенерации очень близок, фактически идентичен гиперпластическому процессу по механизмам (размножение клеток и внутриклеточных структур). Различаются они тем, что гиперплазия (гипертрофия) обычно разворачивается в связи с необходимостью усиления функции, а регенерация — с «целью» нормализации функции при повреждении органа и убыли части его массы. Раньше считали, что регенерация ограничивается лишь органным и тканевым уровнями. Теперь стало очевидным, что физиологическая и репаративная регенерация — явление универсальное, свойственное не только тканевому и клеточному уровням, но и внутриклеточному, включая молекулярный (регенерация поврежденной структуры ДНК).

Регенераторный процесс по механизмам и сущности идентичен гиперпластическому. Но в отношении фона, на котором он разворачивается, он отличается от гиперплазии тем, что ему предшествуют повреждение ткани и *воспаление* — защитная реакция организма, направленная на ликвидацию омертвевших тканей и «расчистку поля деятельности» для следующей за ней регенерации (см. главу 8).

Если первые два принципа материального обеспечения постоянства внутренней среды организма по своей сущности следует относить к количественным (увеличение, уменьшение числа структур и их новообразование), то *третий принцип отражает качественную сторону приспособительных реакций* и заключается в следующем. Помимо факторов, для приспособления к действию которых организму достаточно только усилить или ослабить ту или иную функцию, существует и множество таких факторов, для нейтрализации влияния которых этого мало и требуются совсем иные ответные реакции организма. Речь идет о все возрастающем числе антигенов, вредных химических токсических веществ, радиационных воздействиях и т. д., действию которых подвергается современный человек. Чтобы приспособиться к такого рода воздействиям, биологические системы должны не только интенсифицировать свои функции, но и непрерывно перестраиваться для биохимической нейтрализации влияния этих патогенных факторов, их метаболизации и т. д. Эти перестройки, в основной своей массе разворачивающиеся на молекулярном уровне, заключаются в *рекомбинантных преобразованиях структур при неизменной их количественной характеристике*, наподобие аналогичных явлений в области химии, име-

нуклеиновых кислот и конформацией. Данные о рекомбинантных преобразованиях расширяют существующие представления о механизмах качественных изменений в природе вообще и в живой в особенности (см. главу 6).

Четвертый принцип материального обеспечения гомеостаза состоит в высокой способности биологических структур к временной синхронизации между началом действия раздражителя и развертыванием компенсаторно-приспособительных реакций. Очевидно, что чем больше сближены во времени действия фактора внешней среды и ответ на него организма, тем точнее и эффективнее приспособительная реакция: материальные ресурсы органа, вполне достаточные потенциально, но не реализованные вовремя, т. е. синхронно с действием патогенного фактора, не могут предотвратить разрушительного влияния последнего. Изучение особенностей приспособительных реакций организма в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды показывает, что одним из наиболее важных свойств этих реакций является лабильность, гибкость процесса гиперплазии и особенно рекомбинационных преобразований структур, т. е. способность организма менять их интенсивность в зависимости от частоты и силы действия различных факторов внешней и внутренней среды. Суть этого состоит в том, что при разнообразных изменениях частоты действия раздражителя интенсивность новообразования и рекомбинации структур непрерывно меняются, устанавливаясь в каждый данный момент на уровне, предотвращающем возникновение несовместимого с жизнью их дефицита. В ответ на действие патогенного фактора организм не только вырабатывает ритм регенераторной реакции, адекватный частоте действия повреждающего агента, но и соответствующим образом быстро и точно меняет, перестраивает этот ритм при каждом изменении частоты и силы влияний окружающей среды.

Речь, следовательно, идет о соотношении естественных (собственных) ритмов функционирования биологической системы с ритмами воздействий окружающей среды, в том числе патогенными. Если ритм действия патогенного фактора совпадает с ритмом обновления структур организма, последний оказывается адаптированным к данному фактору, он его «не чувствует», поскольку к каждому очередному вредному воздействию успевает восстановить свою структуру, поврежденную после предшествующей атаки. Если оба ритма не совпадают, особенно когда ритм действия патогенного агента чаще ритма обновления структур, последний перестраивается: он учащается настолько, чтобы прийти в соответствие с ритмом действия раздражителя и тем самым погасить его отрицательное влияние на тот или иной орган. Эту приспособительную перестройку биологической системой ритма своего функционирования А. А. Ухтомский образ-

но назвал *усвоением* ею внешних воздействий. Он писал: «Ткани в известных условиях работы способны втянуться в новый ритм, в новые более высокие темпы работы, если на них падают более высокие темпы стимулов». Теперь мы знаем, что это правило справедливо не только для тканей, но и отдельных клеток и их ультраструктур.

Таким образом, приспособительные колебания функциональной активности органов материально обеспечиваются не просто изменениями числа активно функционирующих (интенсивно обновляющихся) структур и их конформационными перестройками, а такими их изменениями, которые происходят в строгом временном соответствии с изменениями частоты и силы действия раздражителя. Поэтому можно говорить о том, что *адаптация, приспособление* — это прежде всего изменение скоростей биологических реакций. Диапазон этих изменений очень широк: в экстремальных условиях интенсивность биологических реакций возрастает в десятки, а некоторые исследователи считают, что и в сотни раз.

Подчеркивая высокую лабильность ритма обновления внутриклеточных структур, его способность быстро перестраиваться соответственно меняющимся частоте и силе внешних воздействий, следует отметить, что эта способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Существуют некоторые минимальные, более уже «несжимаемые» сроки развертывания этой перестройки и, в частности, гиперплазии ультраструктур и расширения материальной базы клетки, раньше которых они произойти не могут. Отмечено, например, что повышение активности ферментных систем после введения индукторов наблюдается спустя 5—6 ч (Л.А.Тиунов). Радиоавтографические исследования свидетельствуют о том, что репликация ДНК, т.е. появление новых ее матриц, происходит не ранее чем через 24—30 ч после начала действия патогенного фактора и, как бы ни увеличивалась доза или частота его воздействия, этот срок не меняется. Еще позже (через несколько суток) развертывается иммунный ответ на попадание в кровь патогенных микроорганизмов. Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации. В течение этого периода могут возникнуть серьезные, а может быть, и необратимые повреждения органов и тканей. Однако, как правило, этого не происходит вследствие того, что пока репликация ДНК обеспечит появление новых клеток или полиплоидию (гипертрофию) существующих, т.е. развертывание новых «производственных мощностей», клетка использует те материальные ресурсы, которые у нее имеются к моменту действия раздражителя. Это,

в частности, выражается в резкой интенсификации синтеза РНК за счет включения в работу структур, до этого активно не участвующих в синтезе, причем происходит это немедленно, практически одновременно с началом действия раздражителя. По своему значению для сохранения жизни поврежденной клетки усиление синтеза РНК можно рассматривать как экстренную меру, а усиление синтеза ДНК — как радикальную, долгосрочную. Таким образом, представления о немедленной, срочной и более прочной, долгосрочной формах адаптации обмена (В. С. Ильин, G. Weber) подтверждаются и на ультраструктурном уровне.

Если организм все же не успевает перестроиться и перейти на ритм работы, соответствующий ритму действия раздражителя, возникают дистрофические и даже некротические изменения тканей, которые сопровождаются функциональными расстройствами. При прерывистом действии на организм самых разнообразных факторов среды (химических, физических, психических и др.) дефицит времени, нехватка его для полного завершения регенераторного процесса между каждыми очередными воздействиями являются одной из наиболее частых неспецифических причин возникновения структурно-функциональных нарушений органов и систем. Из изложенного также становится ясным, почему сильные внезапные отрицательные воздействия несравненно опаснее для организма, чем, может быть, столь же сильные, но постепенно нарастающие влияния. В первом случае имеющегося (наличного) числа ультраструктур для реализации срочной адаптации недостаточно, а для их гиперплазии нет времени, во втором же случае, т. е. когда сила действия раздражителя нарастает постепенно, система успевает развернуть свои потенциальные мощности и выдержать экстремальное воздействие среды. В этом же состоит и структурная основа тренированности организма к различным патогенным воздействиям. В результате тренировки у такого организма заранее оказывается запас материальных ресурсов больший, чем в норме («профилактическая гиперплазия»), за счет чего и обеспечиваются более высокая эффективность и надежность срочной адаптации. Этим, однако, дело не ограничивается. Структурная основа тренировки состоит еще и в том, что в процессе ее происходит «усовершенствование» способности биологических ритмов организма перестраиваться, т. е. в более короткие сроки менять свой режим и приводить его в соответствие с частотой и силой действия раздражителя.

В плане проблемы структурных основ компенсаторно-приспособительных реакций изложенное еще раз свидетельствует о том, что *какой бы ни была форма адаптации в каждом конкретном случае, будь это даже самая срочная, практически немедленная адаптация, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, всегда имея под собой соответствующую материальную базу.*

Пятый принцип структурного обеспечения постоянства внутренней среды организма заключается в *широчайшем дублировании физиологических функций*: та или иная функция организма, тот или иной показатель его физиологического состояния очень часто обеспечивается работой не какого-либо одного, а нескольких разных видов клеток. Так, например, в регуляции уровня АД участвуют клетки мозгового (адреналин) и коркового (кортикостероиды) вещества надпочечников, почек (ренин), половых желез, энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (серотонин), гломусных клеток артериовенозных анастомозов и синокаротидных зон и, наверно, еще ряда других. Многие виды клеток работают как синергисты-дублеры в системе гемостаза, секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта и др.

Принцип дублирования в структурном обеспечении гомеостаза выражается не только в том, что та или иная функция поддерживается работой разных клеток, но и в том, что тот или иной тип клетки часто выполняет не одну, а несколько функций. По мере углубления представлений о тонких механизмах работы клеток выясняется, что все большее их число относится к полифункциональным. Если еще совсем недавно руководствовались правилом «одна клетка — одна функция», то теперь все в большей степени этот тезис превращается в исключение, а правилом становится положение «одна клетка — несколько функций». Например, известно, что фибробласты продуцируют не только коллаген, но и мукополисахариды (гликозаминогликаны); электронно-микроскопические исследования показали наличие так называемых миофибробластов, функционирующих в зависимости от обстоятельств преимущественно в направлении или мио-, или фибриллогенеза; клетки гладких мышц не только обладают сократительной функцией, но и участвуют в выработке волокнистых структур; тучные клетки продуцируют несколько совершенно различных биологически активных веществ; практически все клетки организма, помимо своей специфической функции, выполняют еще и неспецифическую, как бы «общественную», т. е. одинаковую для всех них и заключающуюся в выработке таких важных веществ общерегуляторного назначения, как простагландины, кейлоны и др.

По-видимому, в процессе эволюции и все большей структурно-функциональной дифференцировки органов и тканей происходили не только четкое разграничение функций между отдельными видами клеток, но одновременно и как бы противоположный процесс: вовлечение в ту или иную функцию разных видов клеток. В итоге такого не одностороннего, а сложного развития и оказалось, что значительное число клеток организма, а может

быть, и все они нацелены на выполнение не той или иной, а той и иной функции. При этом чаще имеются в виду преимущественная специализация клетки в отношении какой-либо одной, главной для нее функции и менее заметное участие ее в других функциях. Исходя из этих главных функций, все клетки организма традиционно разделяют на печеночные, почечные, миокардиальные и др. Однако в связи с развитием новейших очень точных методов исследования стала все отчетливее вырисовываться «вторая жизнь» клеток, затушевываемая выступающей на первый план их основной деятельностью. Особенно четко это проявляется в условиях патологии, когда требуется компенсировать избирательное нарушение той или иной функции организма. Полифункциональность клеток, дублирование разными типами клеток одной функции и, наоборот, выполнение одной клеткой разных функций имеют глубокую молекулярную основу, в чем, в частности, проявляется известный принцип «один ген — разные функции и несколько генов — одна функция».

Можно полагать, что биологический смысл полифункциональности клеток и дублирования ими сходных функций состоит в том, что при этом *существенно повышаются компактность, потенциальные возможности и надежность (прочность) всей системы в целом*. Что касается компактности системы, то действительно «приуроченность» каждой из многочисленных функций только к тому или иному органу потребовала бы значительно большего числа органов и объема всего организма, чем при совмещении клетками каждого из органов нескольких функций. В отношении потенциальных возможностей организма очевидно, что наличие материальной базы для той или иной функции в нескольких органах позволяет при необходимости интенсифицировать эту функцию в значительно большей степени, чем в том случае, если бы она «воспроизводилась» только в рамках какого-либо одного органа. Наконец, рассредоточение одной и той же функции по разным органам обеспечивает неизмеримо большую возможность для восстановления этой функции и сохранения ее в случае действия патогенных факторов.

К изложенному выше следует добавить, что дублирование в регуляции жизненных функций не тождественно пониманию дублирования применительно к техническим системам. Термин «дублирование» может использоваться в биологии только формально, поскольку имеются в виду разные вещества и сходство некоторых эффектов их действия. Например, повышение АД следует понимать не как сумму равнозначных величин, а как тонкое сочетание качественно различных, но взаимодополняющих элементов.

Еще один важный источник огромных резервных мощностей организма состоит в том, что гиперплазия структур, обусловли-

вающая приспособительную интенсификацию какой-либо одной функции, как правило, сопровождается резким притормаживанием других, т.е. автоматическим исключением из активной деятельности соответствующих этим функциям ультраструктур и переходом их в состояние покоя. Так, при интенсивной работе той или иной системы органов многие другие снижают интенсивность своего функционирования, возбуждение одних эмоций, как правило, сочетается с резким угнетением других, в одной и той же клетке адаптивная интенсификация выработки одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других и т.д. Это свидетельствует о том, что *организму в высшей степени свойственна способность экономить материальные ресурсы и максимально концентрировать их на главном участке развертывания приспособительной реакции в каждый данный момент.* Это свойство одинаково четко прослеживается на всех уровнях организации.

Компенсаторно-приспособительные реакции не обязательно в каждом конкретном случае охватывают сразу все уровни организации. Если повреждение органов и тканей выражено резко, протекает с формированием фокусов некроза, тогда эти реакции развертываются на всех уровнях организации, начиная с молекулярного и кончая органным, системным и организменным. Это в большей степени характерно для компенсаторных реакций, возникающих при той или иной болезни. Однако так бывает далеко не всегда, и в еще большем числе случаев структурно-функциональные изменения адаптационного характера не выходят за рамки того или иного (иных) уровней организации, нередко ограничиваясь молекулярным и ультраструктурным. В основном это присуще реакциям приспособительного типа, как отмечалось выше, менее «грубым», чем компенсаторная реакция. Вообще следует подчеркнуть, что компенсаторно-приспособительные реакции активируются сразу на всех уровнях организации лишь в тех случаях, когда имеются грубые повреждения, одномоментно выводящие из строя крупные участки органов и тканей (механическая травма, ожог). Чаще эти защитные реакции начинаются с «нижних», глубинных уровней (молекулярного, ультраструктурного), постепенно распространяясь все «выше» по мере нарастания повреждения. В этом отношении особого внимания заслуживают реакции, которые развертываются на внутриклеточном уровне при длительном действии слабых патогенных раздражителей. В этих случаях не наблюдается обычных признаков повреждения тканей, отсутствуют воспаление и другие типовые защитные реакции и ответ организма на воздействие патогенного фактора ограничивается тончайшими внутриклеточными адаптационными перестройками. Последние лишь спустя длительное время начинают сопровождаться характерны-

ми чертами того или иного патологического процесса. На наличие этих внутриклеточных адаптационных перестроек и их важное значение в патологии указывают данные биохимических и электронно-микроскопических исследований. Речь при этом идет о конформационных изменениях генетического аппарата и молекул белков, об адаптивной перестройке ферментных систем и других изменениях, возникающих в ответ на патогенные воздействия (Л. А. Тиунов). Они сопровождаются соответствующими изменениями мембранного аппарата клеток, становящимися все более заметными по мере действия раздражителя. Этот длительный период внутриклеточных адаптационных перестроек, в течение которого осуществляется постепенный переход от так называемого здоровья к явным патологическим изменениям тканей, в настоящее время представляет собой чрезвычайно важный раздел учения о компенсаторно-приспособительных реакциях организма.

В общей динамике компенсаторно-приспособительных реакций наблюдается известная стадийность (фазность), что особенно характерно для хронически текущих болезней. Принято намечать три стадии в динамике компенсаторно-приспособительных реакций: 1) *становление* компенсации, 2) *устойчивая компенсация*, или закрепление, 3) *декомпенсация*, или *истощение*. Хотя такая периодизация компенсаторных реакций в принципе допустима, она вместе с тем и весьма условна. Что касается первой стадии (становления компенсации), то она продолжается от начала действия патогенного фактора до того момента, пока активированные в ответ на это компенсаторные реакции не восстановят гомеостаз и не выведут организм на новый режим работы, адекватный новым условиям существования. Нередко эту стадию называют также аварийной, что не совсем правильно. Дело в том, что понятие «авария» в принципе подразумевает бурное, остро возникшее явление, требующее немедленных мероприятий для его ликвидации. Именно так бывает при внезапном действии сверхсильных раздражителей, сопровождающемся значительными повреждениями органов и тканей, что особенно часто наблюдается при воспроизведении различных патологических процессов в эксперименте на животных. В жизни же, в клинической практике подобная ситуация встречается скорее не как правило, а как несравненно более редкое явление. В огромном большинстве случаев хронически текущих соматических болезней человека (атеросклероз, язвенная болезнь желудка, гипертоническая болезнь, многие вирусные, неврологические, психические и др.) о начале патологического процесса мы ничего не знаем, он «подкрадывается» исподволь, незаметно для больного и врача. Как правило, этот процесс длительный, нередко очень много времени протекает совершенно бессимптомно. Где и когда про-

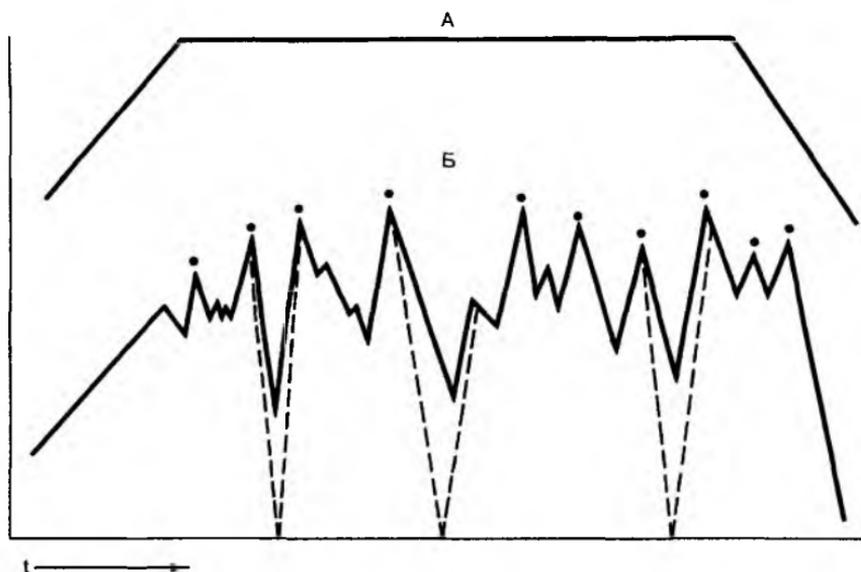


Рис. 2. Схематическое изображение трех стадий патологического процесса (становление, устойчивая компенсация, декомпенсация) согласно общепринятым взглядам (А) и на основании современных данных (Б).

изошла в этих случаях «авария», в чем она выразилась и была ли вообще в обычном понимании этого термина, пока неясно. Экспериментатор, одновременно разрушивший клапан сердца и тем самым создавший его порок, вправе говорить об аварийной стадии патологического процесса. Однако ничего похожего на это нет при многолетнем, исподволь и клинически бессимптомно формирующемся ревматическом пороке сердца или при врожденном дефекте его клапанного аппарата, обусловленном генетическими и эмбриологическими «неполадками».

Таким образом, за исключением серьезных травматических повреждений различного происхождения, клиницист в основной массе болезней человека (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.) не видит ни аварийной стадии, ни стадии становления компенсации. Вплоть до обращения к нему больного клиницист имеет дело сразу со второй стадией, т.е. со стадией *устойчивой компенсации*, или *стадией закрепления*.

В существующие представления и об этой второй стадии необходимо внесение серьезных коррективов. Поскольку при интерпретации стадии устойчивой компенсации каких-либо комментариев не делают, приходится считать, что она рассматривается в качестве стабильной. Это, в частности, выражается в том, что на рисунке ее обычно изображают в виде горизонтальной ли-

нии (рис. 2, А). Но ведь именно в этой фазе, а не при становлении болезни и не во время ее финальной декомпенсации наступают типичные для хронической болезни рецидивы, подчас весьма тяжелые и продолжительные. Этого важного обстоятельства данная схема не учитывает, поэтому правильнее изображать второй период болезни в виде не ровной горизонтальной линии, а кривой, состоящей из периодических подъемов и спадов (рис. 2, Б). Это не означает отмены фазы устойчивой компенсации вообще, но подчеркивает то важное обстоятельство, что эта фаза не есть нечто застывшее: продолжаясь годы и десятилетия, она сама состоит из непрерывных чередований усиления и ослабления биосинтетических процессов. Следовательно, определение «устойчивая компенсация» условно: эта стадия устойчива не сама по себе, а лишь в сравнении с первой фазой, отражающей мобилизацию защитных сил организма, и финальной, когда эти силы начинают быстро истощаться. Все снижения кривой, изображающей так называемую фазу устойчивой компенсации, в совокупности следует рассматривать в качестве своеобразных «критических точек» болезни (на рис. 2 обозначены черными точками). Каждая из них потенциально может закончиться катастрофой (снижения, обозначенные на рис. 2 пунктирной линией), но случается это однажды, и, если патологический процесс до этого протекал скрыто, говорят о «внезапной», «скоропостижной» смерти. Резкие подъемы АД по своим последствиям могут быть сравнимы с внезапными повышениями напряжения в электрической сети, только в последней выключение пробки спасает положение, в организме же регуляторные механизмы («биологические пробки») срабатывают не всегда, и тогда возникает кровоизлияние.

Все это свидетельствует о том, что проблема декомпенсации в настоящее время должна рассматриваться не только как проблема неблагоприятного финала болезни, а более широко, включая вопросы патогенеза рецидивов как «малых» декомпенсаций, непрерывно возникающих по ходу болезни, в том числе и в стадии компенсации, но полностью не реализующихся до тех пор, пока организм еще способен с помощью адаптивных реакций вовремя купировать каждое из таких обострений и восстановить нарушенное постоянство своей внутренней среды.

Из всего изложенного выше следует, что компенсаторно-приспособительные реакции являются важнейшими реакциями целостного организма, обеспечивающими сохранение гомеостаза как в процессе нормальной жизнедеятельности, так и при различных болезнях. Именно эти реакции лежат в основе того, что стало принятым называть надежностью биологических систем. Конкретные проявления этой способности организма могут быть самыми разнообразными. Она может выражаться в стойкой невос-

приимчивости к инфекционным агентам (иммунитет), в способности нейтрализовывать действие даже сильных ядов (детоксикация), в исключительной выносливости организма по отношению к физическим нагрузкам, колебаниям уровня кислорода во вдыхаемом воздухе, сильным перепадам температуры окружающей среды и т. п. Во всех этих случаях в действие включаются разные системы организма, усиливают свою работу разные ткани и клеточные элементы, продуцируются различные биологически активные вещества. Но при почти бесконечном разнообразии этих ответов организма на действие факторов окружающей среды все они основываются на использовании небольшого числа регуляторных механизмов и структурно выражаются в виде различных вариаций из ограниченного числа таких реакций, как *регенерация, гиперплазия, конформационные преобразования структур, принцип дублирования функций и изменение скоростей биологических реакций в соответствии с ритмом воздействий факторов окружающей среды*. Эти реакции являются типовыми не только потому, что с их помощью организм приспосабливается ко всему разнообразию физиологических и патогенных факторов, но и в связи с тем, что все они в одинаковой степени свойственны и стереотипны в своих проявлениях для всех уровней организации: молекулярного («генетического», «биохимического»), ультраструктурного, клеточного, тканевого, органного, системного. В целостном организме, в котором все взаимосвязано, взаимообусловлено и взаимодействует и практически нет строго изолированных реакций, интенсификация компенсаторно-приспособительных реакций в том или ином органе обязательно сопрягается с такими же реакциями в ряде других органов и систем. В целом это способствует повышению мощности и эффективности ответа всего организма на данное воздействие. Например, благоприятное влияние физической тренировки обуславливается усилением функции не только непосредственно ответственной за это мышечной системы, но и оптимизацией ее связей с респираторной, гемодинамической и другими системами.

В практике очень важно понимание принципиальной разницы между состоянием высокой компенсации патологических изменений при той или иной болезни, с одной стороны, и процессом выздоровления от нее — с другой. И в том, и в другом случае человек чувствует себя одинаково хорошо и окружающим кажется вполне здоровым. Однако даже при полной компенсации нарушенных функций он остается больным, и, что еще хуже, болезнь продолжает прогрессировать, морфологические изменения органов непрерывно «наращиваются». И только благодаря крайнему напряжению компенсаторных реакций болезнь клинически не проявляется, и уже нередко тяжелобольной человек

продолжает считаться практически здоровым. Только когда начинают истощаться компенсаторные реакции и их уже не хватает для нейтрализации деструктивных изменений, тогда последние начинают сопровождаться *первыми* клиническими симптомами болезни, ошибочно расцениваемыми как начало болезни. На самом же деле имеется уже *декомпенсация*, т.е. несостоятельность компенсаторно-приспособительных реакций. Особенно неблагоприятно то, что состояние декомпенсации нередко начинает проявляться тогда, когда болезнь уже далеко заходит в своем развитии и больной становится инкурабельным.

И в стадии компенсации, и в процессе выздоровления в организме очень часто запускаются одни и те же реакции, например такие, как регенерация и воспаление. Однако это лишь внешнее, формальное сходство, потому что в обоих случаях реакции имеют различную направленность и нередко приводят к прямо противоположным конечным результатам. Так, регенерация является одним из основных компонентов процесса как в стадии нарастания цирроза печени, так и в периоде его регрессии. Но в первом случае она лишь в той или иной мере восполняет прогрессирующую убыль печеночных клеток, развивается в условиях увеличивающегося фиброза и на этом фоне приводит к образованию атипичных паренхиматозных структур типа гепатом и аденом, а в процессе выздоровления регенерация развертывается значительно интенсивнее, способствует резорбции избыточно разросшейся за время заболевания грубоволокнистой ткани и в конце концов завершается нормализацией исходной структуры органа.

Различие между процессами выздоровления и компенсации состоит еще и в том, что первые нередко сопровождаются ликвидацией некоторых из тех изменений, которые по ходу заболевания развились как компенсаторные. Например, нарушения гемодинамики при врожденных и приобретенных пороках клапанов сердца компенсируются гипертрофией миокарда и нарастающей параллельно с ней гиперплазией его артериальной стромы. Гипертрофия мышцы сердца обуславливает возможность существования организма в условиях нарушенной гемодинамики. Как раз об обратимости этих компенсаторных изменений — гипертрофии миокарда и гиперплазии его стромы — и идет речь после устранения порока, т.е. после того, как больше нечего компенсировать и когда резкое утолщение миокарда не может дать уже ничего, кроме опасности декомпенсации гипертрофированного миокарда. Так же нормализуется строение гипертрофированной стенки сосудов после устранения причины некоторых видов так называемого симптоматического повышения АД. При циррозе печени наряду с разрастанием соединительной ткани возникает узловатая гиперплазия печеночной ткани (или так

называемые регенераторные гепатомы). Последние, несмотря на их структурный атипизм, в периоде нарастания цирроза, по-видимому, следует расценивать как такие образования, которые в известной мере восполняют убыль печеночной ткани и компенсируют связанные с этим нарушения функции печени. После устранения причины, вызвавшей заболевание, когда происходит постепенное функциональное восстановление основной массы печеночной ткани, сохранившиеся регенераторные гепатомы становятся уже не только бесполезными, но и опасными: возможно их злокачественное перерождение.

Поскольку, как отмечалось, состояние компенсации рано или поздно заканчивается декомпенсацией, высказывается мнение о «несовершенстве» компенсаторно-приспособительных реакций, о том, что они уже с самого начала несут в себе зародыш отрицания того безусловно положительного значения, которое они в принципе имеют для организма. Действительно, давно уже известно, что, например, гиперпластический (гипертрофический) процесс не может продолжаться бесконечно и его высокое и длительное напряжение заканчивается декомпенсацией гипертрофированного органа, например миокарда. Выявляемые электронно-микроскопически и биохимически последствия свидетельствуют о том, что о декомпенсации можно говорить, имея в виду не только органный, тканевый, но и клеточный уровень. Так, установлено, что в гипертрофированной клетке при продолжающейся функциональной нагрузке возникают дистрофические изменения и в дальнейшем она может погибнуть. Это известно как в отношении мышечных, так и всех других клеток, например макрофагов (Г. Г. Кругликов, Б. Т. Величковский). При этом следует подчеркнуть, что если в декомпенсации клетки преимущественную или исключительную роль играет внутриклеточная ситуация, то в развитии декомпенсации органа наряду с важным значением степени изменения каждой из его клеток не меньшее значение имеет и состояние общерегуляторных механизмов работы этого органа в системе целостного организма.

Неизбежный финал всякого гиперпластического (гипертрофического) процесса в виде декомпенсации органа вовсе не снижает и тем более не «снимает» его значения как важнейшей защитной реакции, а только свидетельствует об относительном характере ее целесообразности. Не только гиперплазию (гипертрофию), но и любой другой компенсаторный процесс нельзя «эксплуатировать» бесконечно, так как в конце концов неизбежно наступает его истощение. Поэтому следовало бы не сетовать на несовершенство и относительную целесообразность гиперплазии (гипертрофии), как, впрочем, и всех других компенсаторно-приспособительных реакций организма, а приумножать усилия, направленные на идентификацию патогенных факторов, вызываю-

щих необходимость разворачивания этих реакций, с тем чтобы, своевременно устранив причину болезни, предупредить наступление декомпенсации и добиться полного выздоровления. Это положение еще в прошлом веке было сформулировано С.П.Боткиным: «Так как мы сказали, что главнейшим условием сохранения равновесия в кровообращении при появлении неустранимого препятствия бывает соответственная гипертрофия того или другого желудочка (смотря по препятствию), то *практический врач и должен заботиться о правильном развитии этой гипертрофии*», и далее: «...если мы будем смотреть на расстройство компенсации как на результат только ослаблений деятельности сердца и не будем заботиться об удалении тех увеличившихся препятствий для его работы, которые произвели расстройство компенсации, удовлетворяясь только средствами, увеличивающими его силу, то расстройство компенсации, поддерживаемое первоначальной причиной, будет продолжаться, и течение болезни, а равно ее исход будут предоставлены случайности». На языке современной медицины это означает необходимость своевременной диагностики и по возможности раннего этиотропного лечения с целью устранения основной причины болезни.

Существует ряд точек соприкосновения в направленности действий врача (медицинской науки), с одной стороны, и компенсаторно-приспособительных реакций — с другой. Последние имеют целью, во-первых, нейтрализовать и уничтожить патогенный агент и, во-вторых, ликвидировать вызываемые агентом повреждения органов и тканей и восстановить гомеостаз. Эти же две целевые установки определяют действия врача с древнейших времен и до наших дней, они же будут обуславливать его действия и в дальнейшем. Поэтому можно говорить о синергизме, однонаправленности в действии защитных сил организма и медицинской науки, однако сфера действия последней значительно шире. Это выражается, в частности, в том, что врач, познавая сущность процессов жизнедеятельности здорового и больного организма, все более совершенствуется не только в области лечения болезней, но и их профилактики, т.е. предупреждения развития повреждений органов и тканей. Действуя синергично с защитными реакциями организма и используя их, врач одновременно и конкурирует с ними в том плане, что, непрерывно совершенствуя свои методы борьбы с патогенными воздействиями, он все чаще добивается значительно большей их эффективности сравнительно с природными. Действительно, если компенсаторно-приспособительные реакции при некоторых бактериальных, вирусных и особенно соматических болезнях (атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет, ревматизм и др.) способны лишь сдерживать прогрессирование патологического процесса и обычно рано или поздно заканчиваются декомпенсацией и смер-

тельными осложнениями, то врач, все больше проникая в сущность болезней, находя их причины и средства ликвидации последних, не только пролонгирует болезни и удлиняет ремиссии, но все чаще и полностью излечивает больных.

Не последнее место в деятельности врача занимает регулирование хода компенсаторно-приспособительных реакций и, в частности, своевременное устранение всех тех их «издержек» и возможных «отрицательных сторон», которые мы объединяем под общим понятием относительной целесообразности защитных реакций организма. Именно так следует расценивать действия врача, когда он, вскрывая абсцесс или санируя плевральную полость, активно способствует завершению воспалительного процесса, ограничивает с помощью антибиотиков размеры очага пневмонии, ликвидируя абсцесс мозга, предотвращает прорыв гноя в его желудочки, регулирует свертываемость крови при склонности к тромбообразованию или, наоборот, кровоточивости, в послеоперационном периоде принимает меры для предупреждения эмболии, своевременно устраняет основную причину болезни и тем самым предупреждает декомпенсацию гипертрофированного органа и т. д. Врач, используя достижения медицинской науки, делает эти реакции из «слепых», автоматических, как бы зрячими, протекающими только в тех их безусловно положительных параметрах, которые от них требуются для восстановления здоровья. И чем глубже врач познает сущность процессов жизнедеятельности, тем успешнее удастся ему предупредить переход компенсаторно-приспособительных реакций в свою противоположность и, следовательно, тем точнее и целесообразнее «в его руках» действуют эти реакции. Исторический аспект рассматриваемой проблемы может быть сформулирован следующим образом: *наука, т.е. разумное начало, по мере своего прогресса повышает совершенство компенсаторно-приспособительных реакций, дodelывая через ум врача то, что не сделала и никогда, в принципе, не могла сделать эволюция.*

Наконец наряду с подчеркиванием известной однонаправленности в действиях врача, с одной стороны, и функцией компенсаторно-приспособительных реакций — с другой, нельзя не сказать об одном моменте своеобразного и очень практически важного антагонизма между ними. Он заключается в том, что компенсаторно-приспособительные реакции организма, сдерживая болезнь, но не ликвидируя ее, только маскируют патологический процесс, «скрывают» его от врача и самого больного, и тем самым ни субъективно, ни объективно не только не способствуют, но и препятствуют его своевременному распознаванию. В прошлом, когда эти реакции были чуть ли не единственным противодействием болезням, они имели только прогрессивное значение. Теперь же, когда врач располагает значительно более

эффективными и радикальными методами борьбы с различными недугами, эти реакции наряду со своей прогрессивной ролью одновременно приобрели и отрицательную роль: они не дают болезни проявить себя в той стадии, когда она бывает еще радикально излечимой. В этих условиях главной задачей врача становится разработка методов и мероприятий, позволяющих ему проникнуть в сущность болезни, преодолев мощную оборонительную систему компенсаторно-приспособительных реакций. Другими словами, последние встают своеобразным и нередко весьма существенным барьером на пути одной из главных целей медицинской науки и практики — ранней диагностики болезней человека.

Следовательно, проблема компенсации нарушенных функций, которая, по выражению И. В. Давыдовского, является «центральной проблемой клинической дисциплины», ставит перед широким кругом медицинских работников большие, очень важные и интересные задачи.

Глава 8 | ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ АГЕНТОВ И ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА

Живой организм постоянно находится во взаимодействии с многочисленными факторами внешней и внутренней среды. «Задача», стоящая перед ним в такой «сутолоке» явлений, заключается в непрерывном приспособлении к этой среде для сохранения себя как единого целого. Чаще организму это удается, иногда — нет, и тогда наносится ущерб его целостности в виде повреждений органов и тканей. Последние возникают под влиянием различных болезнетворных агентов — *физических* (травма, термические воздействия, ионизирующее излучение, атмосферные влияния), *химических* (кислоты, щелочи, разнообразные яды), *биологических* (патогенные микроорганизмы, вирусы, животные — паразиты, различные эндогенно образующиеся вредные вещества, дисгормональные нарушения), а также, в принципе, близких к последним *психических* и *социальных факторов*. Болезнь может быть обусловлена дефицитом в окружающей среде или в организме веществ (факторов), необходимых для жизнедеятельности (голодание, авитаминоз, иммунодефицитные состояния и др.). Общими для всех патогенных факторов являются такие важные их признаки, как сила (доза) воздействия, его длительность, частота и локализация действия.

В каждом конкретном случае существенно различен *начальный объем повреждения организма*. При серьезных травматических воздействиях могут быть сразу разрушены крупные части органа или даже весь он целиком. В других случаях повреждаются только отдельные клетки или их группы, как это бывает под влиянием токсических веществ, микроорганизмов в местах их внедрения и размножения, при небольшой механической травме и др. Нередко болезнь зарождается в форме едва уловимых нарушений ультраструктур клетки, ее ядерных и цитоплазматических мембран, генетического аппарата (проникающее излучение, вирусные болезни). Психозомоциональная травма реализуется через пока еще мало изученные тончайшие структурно-функциональные изменения в сфере рецепторных, синаптических, нервно-эндокринно-иммунных взаимоотношений в различных отделах центральной и вегетативной нервной системы. Следовательно, повреждение может начаться с органного, тканевого или клеточного (внутриклеточного) уровней организации.

Несмотря на то что воздействие перечисленных вредных агентов отличается разными путями проникновения в организм, избирательным повреждением тех или иных органов, особенностями ответных защитных реакций организма и другими специфическими особенностями, всех их объединяет то, что повреждающее действие на органы и ткани реализуется через небольшое число всегда одних и тех же патогенетических механизмов, которые в связи с этим принято называть *типовыми*. К ним относятся *гипоксия, нарушения кровообращения, нейротрофические расстройства, интоксикация, чрезмерно интенсивная или, наоборот, необычно ослабленная реакция организма (гиперергия, гипергия), генетические дефекты, экстремальные и терминальные состояния*.

Общность в действии разнообразных болезнетворных факторов на организм проявляется не только в отмеченной стереотипности патогенетических механизмов повреждающего воздействия, но и в том, что конечный эффект последнего также всегда бывает стандартным, выражаясь в форме таких изменений тканей, как *дистрофия, атрофия, некроз*.

Как только патогенный фактор нанес повреждение, организм немедленно автоматически включает группу контрпроцессов — так называемых *универсальных типовых защитных реакций*, направленных на ликвидацию возникшего повреждения и восстановление нарушенного равновесия. К ним относятся *воспаление, тромбоз, регенерация, гипертрофия (гиперплазия), иммунные, детоксикационные, болевая, лихорадочная и некоторые другие реакции*. Быстро ликвидировать патогенный фактор и последствия его действия удастся не всегда, и тогда начинается длительная «борьба» организма за выздоровление, условно называемая *патологическим процессом*. Условно потому, что последний всегда и на всем своем протяжении состоит из двух равноценных и разнонаправленных биологических процессов — разрушительного со стороны патогенного фактора (*патогенез*) и созидательного, восстановительного, осуществляемого защитными силами организма (*саногенез*). Диалектика так называемого патологического процесса именно в том и состоит, что он *никогда не бывает «чисто» патологическим*, а всегда существует только на основе взаимодействия этих двух противоположных его начал: без действия патогенного фактора патологического процесса нет, и человек здоров, а при резком ослаблении защитных сил организма, а также при действии сверхсильных патогенных факторов он не возникает вследствие быстрой гибели организма. Следовательно, в отличие от неорганической природы, в которой разрушительное действие той или иной силы обычно проявляется как таковое, в биологических системах, характеризующихся реактивными свойствами, существование процесса, который был бы только патологическим (разрушительным), в принципе

исключается. Даже такие явления, как дистрофия и некроз, следует расценивать не только как повреждение, но и как *реакцию биологической системы* на чрезвычайное воздействие, поскольку и дистрофия, и некроз при одинаковой силе вредного воздействия у разных организмов даже при одинаковых условиях очень часто бывают различны и по своей глубине, и по морфологической картине, и по возможным исходам. Поэтому в первой части этой главы изложены *типовые патогенетические механизмы действия различных болезнетворных факторов*, во второй — *вызываемые ими структурно-функциональные изменения органов и тканей*, а в третьей — *те универсальные защитно-приспособительные реакции, с помощью которых организм борется с возникшими повреждениями*.

Патогенетические механизмы действия болезнетворных агентов

Гипоксия (кислородная недостаточность)

Гипоксия (греч. *hupo* — под, ниже и лат. *oxigen* — кислород) является почти универсальным механизмом действия различных патогенных факторов, играющих в той или иной мере важную роль практически при всех болезнях человека.

Для адекватного энергообеспечения процессов жизнедеятельности необходимо, чтобы для каждой структуры эффективность биологического окисления соответствовала уровню ее функциональной активности. В нормальных условиях такое соответствие обеспечивается координированной деятельностью многочисленных механизмов, обеспечивающих транспорт необходимого количества субстратов биологического окисления и кислорода к месту их использования, эффективную утилизацию этих субстратов и удаление конечного продукта окисления — двуокиси углерода. Если в силу каких-либо причин указанное соответствие нарушается, возникает абсолютная или относительная недостаточность биологического окисления — *гипоксия*. Она бывает причиной самых разнообразных структурно-функциональных нарушений. Почти при любом заболевании имеет место гипоксический компонент.

Основные типы гипоксии и их происхождение. В настоящее время наиболее распространена классификация основных типов гипоксии, предложенная И.Р.Петровым. Она включает: 1) экзогенный тип гипоксии; 2) дыхательный (респираторный) тип гипоксии; 3) сердечно-сосудистый (циркулярный) тип гипоксии; 4) кровяной (гемический) тип гипоксии; 5) тканевой тип гипоксии; 6) смешанный тип гипоксии. Помимо классификации, основанной на причинах и механизмах возникновения гипоксии, принято различать острую и хроническую гипоксию; иногда вы-

деляют подострые и молниеносные формы. К молниеносной форме обычно относят гипоксию, развившуюся в течение нескольких десятков секунд, к острой — в течение нескольких минут или десятков минут, подострой — в течение нескольких часов или десятков часов; к хроническим формам — гипоксию, продолжающуюся неделями, месяцами и годами.

Экзогенный тип гипоксии возникает вследствие уменьшения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Это наблюдается при снижении общего барометрического давления (гипобарическая форма экзогенной гипоксии) и при избирательном уменьшении содержания кислорода при нормальном общем давлении (нормобарическая форма экзогенной гипоксии). *Гипобарическая гипоксия* наблюдается при подъеме на горы или в открытых летательных аппаратах без индивидуальных кислородных систем и соответственно носит название горной болезни или высотной болезни. *Нормобарическая гипоксия* встречается в различных производственных условиях (например, при работах в шахтах, замкнутых или плохо вентилируемых пространствах подводных лодок, глубинных аппаратов, водолазных и защитных костюмов и т.п.).

При экзогенной гипоксии уменьшаются парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе, напряжение в артериальной крови, насыщение гемоглобина кислородом и общее его содержание в крови, т.е. развивается *гипоксемия*. Дополнительное отрицательное влияние на организм может оказывать также гипокапния (пониженное напряжение двуокиси углерода в крови), нередко развивающаяся при экзогенной гипоксии в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких и избыточным выведением из организма углекислого газа (например, при подъеме на высоту).

Дыхательный (респираторный) тип гипоксии возникает при недостаточном транспорте кислорода из атмосферного воздуха в плазму крови вследствие нарушений системы внешнего дыхания. Недостаточность газообмена в легких может иметь в своей основе несколько механизмов: альвеолярную гиповентиляцию, нарушения общей легочной перфузии, локальные изменения вентиляционно-перфузионных отношений, избыточное шунтирование венозной крови в легких и затруднение диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану.

Альвеолярная гиповентиляция может быть обусловлена нарушением проходимости дыхательных путей при воспалительных процессах, опухолях, попадании инородных тел, бронхоспазме и т.д. Важную роль в неполном расправлении альвеол при входе может играть недостаточное образование или нарушение свойств сурфактанта — поверхностно-активного вещества, образующегося в легких и выстилающего альвеолярную стенку.

Нарушения дыхательных экскурсий часто являются следствием расстройств центральной нервной регуляции. Они могут иметь рефлекторный характер, например, при торможении дыхательного центра вследствие сильного раздражения рецепторов верхних дыхательных путей различными газами, дымом и т.п. или при резкой болезненности дыхательных движений.

Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в виде неравномерных вентиляции и перфузии возникают вследствие локальных нарушений проходимости дыхательных путей, растяжимости и эластичности альвеол, неравномерности сил вдоха и выдоха или локальных нарушений легочного кровотока. Это бывает при спазме бронхиол, скоплении в них слизи, эмфиземе легких, пневмокониозах и др. При большом количестве функционирующих легочных артериовенозных анастомозов венозная (по газовому составу) кровь переходит в артериальную систему большого круга кровообращения, минуя альвеолы, по внутрилегочным шунтам: из бронхиальных вен в легочную вену, из легочной артерии в легочную вену и т.п., образуя так называемую венозную примесь — *нарушение перфузии*.

Дыхательный тип гипоксии, связанный с *затруднением диффузии кислорода*, наблюдается при так называемой альвеолокапиллярной блокаде, когда происходит уплотнение мембран, разделяющих газовую среду альвеол и кровь при саркоидозе легкого, асбестозе, некоторых формах эмфиземы и других легочных заболеваниях, а также при интерстициальном отеке легкого.

Сердечно-сосудистый (циркуляторный) тип гипоксии возникает в результате недостаточности сердца и сосудистого тонуса, приводящей к дефицитному для нормальной жизнедеятельности снабжению органов и тканей кислородом при нормальном насыщении им артериальной крови. Главным гемодинамическим показателем, характеризующим циркуляторную гипоксию, является уменьшение объемной скорости кровотока, т.е. количества крови, протекающей через суммарный просвет обменных микрососудов за единицу времени. Падение притока артериальной крови к ткани называется ишемией, и при этом также возникает кислородная недостаточность.

Одной из частых причин циркуляторной гипоксии служит уменьшение общей массы крови в организме — *гиповолемия*, возникающая вследствие массивной острой кровопотери, плазмопотери, сопровождающей обширные ожоги, при холерных поносах и др. Уменьшение объема циркулирующей крови при неизменной общей ее массе бывает следствием депонирования крови (главным образом в сосудах органов брюшной полости), а также сниженной сократительной деятельности миокарда и недостаточности насосной функции сердца.

Нередко изменения сопротивления сосудов неравномерны, что приводит к перераспределению кровотока между различными сосудистыми регионами. В таких случаях некоторые органы и ткани получают преимущественное кровоснабжение за счет ишемизации других структур. Подобная ситуация характерна, в частности, для так называемой *централизации кровообращения*, возникающей при острых кровопотерях и других состояниях, когда уменьшается сердечный выброс. При этом в результате спазма прекапиллярных сфинктеров происходит артериовенозное шунтирование, т.е. кровь переходит по анастомозам из артериол в вены, минуя капиллярную сеть. За счет перераспределения крови головной мозг, миокард и отчасти печень снабжаются кровью удовлетворительно, а почки, скелетные мышцы и другие органы и ткани в значительной степени выключаются из кровообращения. Недостаточность кровоснабжения, приводящая к циркуляторной гипоксии, может возникать на уровне микроциркуляторного русла в результате изменения стенок микрососудов и внутрисосудистых нарушений, затрудняющих кровоток. Главная роль среди таких нарушений принадлежит ухудшению реологических свойств (текучести) крови в результате агрегации, т.е. образования конгломератов эритроцитов и других форменных элементов крови.

Особое значение имеет *гипоксия, связанная с нарушениями транспорта кислорода в клетки* на внесосудистом участке микроциркуляторной системы, включающем периваскулярное и межклеточное пространство, базальные и клеточные мембраны. Такая форма гипоксии возникает при снижении проницаемости мембран для кислорода, при интерстициальном отеке и других патологических изменениях межклеточной среды, приводящих к удлинению диффузионного пути кислорода из капиллярной крови до клетки, а также внутри последних до митохондрий и других ультраструктур при значительной гипертрофии клеток и их гипергидратации.

При гемическом типе гипоксии практически весь кислород, необходимый для биологического окисления, транспортируется из легких к тканям организма в связанной с гемоглобином форме. В основе способности гемоглобина легко присоединять и отдавать O_2 лежат несколько механизмов. Главные из них — так называемое гем-гем-взаимодействие, эффект Бора и влияние 2,3-дифосфоглицерата.

Сущность *гем-гем-взаимодействия* заключается в том, что по мере присоединения атомов кислорода к железу гемов и превращения гемоглобина в окси-форму сродство его молекулы к кислороду прогрессивно увеличивается. Присоединение первой молекулы кислорода повышает сродство к нему оставшихся трех гемов, присоединение второй молекулы в еще большей степени увеличивает сродство к кислороду оставшихся двух гемов и т.д.

В итоге оксигенация 4-го гема происходит в 500 раз быстрее, чем первого. Таким образом, налицо взаимодействие между центрами субъединиц гемоглобина, связывающими кислород. При диссоциации молекулы гемоглобина и превращении его в дезокси-форму происходит противоположный процесс и сродство к кислороду прогрессивно снижается.

Большое влияние на процессы оксигенации и дезоксигенации гемоглобина оказывают водородные ионы. Зависимость сродства гемоглобина к кислороду (и другим лигандам) от активной реакции среды называется *эффектом Бора*. Сущность его состоит в том, что H^+ (протон) является лигандом, связывающимся преимущественно с дезоксигемоглобином и тем самым уменьшающим его сродство к кислороду. Поэтому при изменении величины рН в кислую сторону кривая насыщения гемоглобина сдвигается вправо. При «ощелачивании» среды происходит противоположный сдвиг. В нормальных условиях главная роль в этом процессе принадлежит изменениям концентрации двуокиси углерода.

Существенную роль в процессе оксигенации гемоглобина играют органические фосфаты, локализующиеся в эритроцитах. В частности, 2,3-дифосфоглицерат (ДФГ), связываясь преимущественно с дезоксигемоглобином, значительно уменьшает сродство гемоглобина к кислороду и способствует отщеплению последнего от оксигемоглобина. Этот эффект ДФГ возрастает при снижении рН, и поэтому влияние ДФГ на оксигенацию и дезоксигенацию гемоглобина усиливается при сдвигах активной реакции крови в кислую сторону. В итоге под влиянием ДФГ сродство гемоглобина к кислороду может изменяться не менее чем в 30 раз.

Наибольшее значение среди приобретенных нарушений свойств гемоглобина имеет *образование метгемоглобина и карбоксигемоглобина*. Реакция образования метгемоглобина протекает внутри эритроцитов при воздействии на оксигемоглобин большой группы различных веществ, получивших название метгемоглобинообразователей. К их числу относятся такие окислители, как нитраты и нитриты, хлорновато- и хлорноватистокислые соли, феррицианиды, мышьяковистый водород, некоторые токсины инфекционного происхождения, ряд лекарственных веществ (фенацетин, антипирин, амидопирин, сульфаниламиды) и др. Метгемоглобин образуется в результате окисления гемоглобина, т.е. перехода железа из закисной (Fe^{2+}) в окисную (Fe^{3+}) форму. Лигандом, присоединяющимся к дополнительной валентности атома железа, обычно служит ОН-группа. Метгемоглобин лишен основного свойства, позволяющего гемоглобину переносить кислород, и выключается из транспортной функции крови, тем самым снижая ее кислородную емкость. Процесс

образования метгемоглобина в организме имеет обратимый характер: после прекращения действия метгемоглобинообразователя железо гема вновь постепенно переходит из окисной формы в закисную.

Широкое распространение имеет гемическая форма гипоксии, возникающая в результате образования соединения гемоглобина с окисью углерода («угарным газом») — карбоксигемоглобина (HbCO). Интоксикация окисью углерода возможна в различных производственных условиях. Окись углерода обладает чрезвычайно высоким сродством к гемоглобину и при взаимодействии с протетической группой его молекулы вытесняет кислород и образует карбоксигемоглобин, лишенный способности к переносу кислорода. Сродство CO к Fe²⁺ гема почти в 300 раз превышает сродство последнего к кислороду. При устранении CO из воздуха начинается диссоциация HbCO, которая продолжается в течение многих часов. Кроме метгемоглобина и карбоксигемоглобина, при различных интоксикациях возможно образование и других соединений гемоглобина, способных переносить кислород: нитроксигемоглобина, карбиламингемоглобина и др.

Тканевый тип гипоксии возникает в результате нарушений процесса биологического окисления в клетках при нормальном функционировании всех звеньев системы транспорта кислорода к месту его утилизации. В основе этих нарушений лежит неспособность клеток поглощать и утилизировать кислород, поступающий в них из тканевой жидкости. Утилизация кислорода тканями может затрудняться в результате действия различных ингибиторов ферментов биологического окисления, изменений физико-химических условий, снижающих их активность, нарушения синтеза ферментов и дезорганизации мембранных структур клетки.

Типичным примером тканевой гипоксии, вызванной специфическими ингибиторами, может служить отравление цианидами. Попадая в организм, CN⁻ весьма активно соединяется с окисленной формой геминфермента (Fe³⁺), препятствуя окислению цитохрома. Тем самым создается препятствие восстановлению железа дыхательного фермента в двухвалентную форму и переносу кислорода на цитохром. Установлено, что «точкой приложения» действия цианидов служит цитохромоксидаза, представляющая собой звено митохондриальной электронтранспортной цепи: цитохромоксидаза способна непосредственно переносить электроны на кислород. Специфическое подавление активных центров дыхательных ферментов вызывают также ион сульфида (S²⁻), некоторые антибиотики (например, актиимидин А) и др. Ингибирование дыхательных ферментов происходит в результате обратимого или необратимого связывания с функциональными группами белковой части молекулы ферментов, играющих

важную роль в их каталитической активности. К таким ингибиторам относятся, например, ионы тяжелых металлов (Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ag^{2+}), обратимо соединяющиеся с SH-группами остатков цистеина, в результате чего образуются меркаптиды.

Показано, что при всем разнообразии заболеваний и патологических процессов, сопровождающихся тканевой гипоксией, имеется сравнительно мало молекулярных механизмов нарушений клеточных мембран. К ним относятся свободнорадикальное (перекисное) окисление ненасыщенных жирных кислот в фосфолипиды мембран, связывание белков поверхностью мембран и конформационные изменения белков, действие избытка Ca^{2+} . Наиболее универсальное значение в настоящее время придается свободнорадикальному повреждению мембран.

Смешанный тип гипоксии наблюдается наиболее часто, представляя собой сочетание двух или более основных типов гипоксии. Механизм смешанных форм гипоксии связан с тем, что первично возникающая гипоксия любого типа по достижении определенной степени неизбежно вызывает нарушения функции различных органов и систем, участвующих в обеспечении доставки в организм кислорода и его утилизации. Так, при значительной степени гипоксии, вызванной недостаточностью внешнего дыхания, страдает функция кардиовасомоторного центра, проводящей системы сердца, снижается сократительная способность миокарда, нарушается проницаемость сосудистых стенок, происходит дезорганизация мембранных структур клеток, нарушается синтез дыхательных ферментов и т.д. Это приводит к нарушениям кровоснабжения тканей и снижению усвоения ими кислорода, в результате чего к первичному респираторному типу гипоксии присоединяется циркуляторный и тканевый. Подобные явления наблюдаются при травматических и других видах шока, коматозных состояниях различного происхождения и т.д. Практически любое тяжелое гипоксическое состояние имеет смешанный характер.

Изменения паренхиматозных органов при гипоксии проявляются исчезновением гликогена, возникновением различного вида дистрофий, некроза. Резко нарушается структура ядра, митохондрий, гранулярного и агранулярного ретикулума. В межклеточном пространстве обнаруживаются отек, мукоидное или фибриноидное набухание вплоть до фибриноидного некроза. Чувствительность различных органов и тканей к гипоксии колеблется в широких пределах. Некоторые ткани, например, кости, хрящи, сухожилия, относительно малочувствительны к гипоксии и могут сохранять нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом. Поперечнополосатые мышцы «выдерживают» аналогичную ситуацию около 2 ч, сердечная мышца — 20—30 мин, поч-

ки, печень — примерно столько же. Наиболее чувствительна к гипоксии нервная система.

При действии на организм гипоксических факторов немедленно после начала такого воздействия возникают *приспособительные реакции*, направленные на устранение возникшего энергетического голодания. Активируется сложная по структуре система обеспечения нормального биологического окисления в тканях, включающая механизмы транспорта и утилизации кислорода. Наряду с активацией деятельности данных систем происходит снижение функциональной активности, а следовательно, энергозатрат и потребления кислорода в тканях, органах и физиологических системах, непосредственно не участвующих в экстренном обеспечении организма кислородом (пищеварительная, выделительная, иммунная, половая и др.). Приспособительные реакции внешнего дыхания на гипоксию выражаются в увеличении альвеолярной вентиляции за счет углубления и/или учащения дыхательных экскурсий и мобилизации резервных альвеол. Эти реакции возникают рефлекторно благодаря раздражению хеморецепторов аортально-каротидной зоны и ствола мозга под влиянием изменившегося газового состава крови. Увеличение вентиляции сопровождается усилением легочного кровообращения, повышением перфузионного давления в капиллярах легких и возрастанием проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран для газов. В условиях тяжелой гипоксии дыхательный центр может становиться практически ареактивным по отношению к любым внешним регуляторным влияниям — как возбуждающим, так и тормозным. В критических ситуациях происходит переход на автономный максимально экономичный для нейронов дыхательного центра режим деятельности по критерию расхода энергии на единицу объема вентиляции. Приспособительные реакции кровообращения на гипоксию проявляются тахикардией, увеличением ударного и минутного объема сердца. Последний может возрасти до 35—40 л вместо 4—5 л в состоянии покоя. Возрастают масса циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, скорость кровотока и системное артериальное давление и возникают перераспределительные реакции, обеспечивающие преимущественное кровоснабжение прежде всего мозга и сердца. При глубокой гипоксии сердце может, подобно дыхательному центру, в значительной степени освободиться от внешней регуляции и перейти на автономную деятельность. Конкретные параметры последней определяются метаболическим статусом и функциональными возможностями проводящей системы, кардиомиоцитов и других структурных компонентов сердца. Функциональная изоляция сердца в условиях тяжелой гипоксии, аналогично дыхательной системе, является крайней формой адаптации в критическом состоянии, способ-

ной в течение некоторого времени поддерживать необходимый для жизни коронарный и мозговой кровоток.

Важным компенсаторно-приспособительным механизмом на молекулярно-клеточном уровне является усиление гликолиза, «автоматически» происходящее практически во всех случаях гипоксии (о механизмах этой реакции см. выше). Гликолиз по сравнению с тканевым дыханием несравненно менее эффективен (2 молекулы АТФ из одной молекулы глюкозы против 38 молекул) и не заканчивается, подобно реакциям дыхательной цепи, образованием конечных продуктов биологического окисления (H_2O и CO_2). Гликолиз неизбежно приводит также к избыточному увеличению концентрации водородных ионов — к ацидозу. Однако в условиях гипоксии даже сравнительно небольшой вклад в общий энергетический баланс может иметь существенное значение.

У всех живых существ при длительном или повторном воздействии, вызывающем защитно-приспособительные реакции, возникают изменения, повышающие *устойчивость организма к воздействию данного фактора*. Такие изменения получили название *долговременной адаптации*. Характерной особенностью адаптированного к какому-либо агенту организма является то, что последний способен сохранять нормальную жизнедеятельность при воздействии данного фактора такой интенсивности, которая у неадаптированного организма вызывает явные нарушения или даже гибель. Продолжительная тренировка физической нагрузкой позволяет спортсмену развивать значительно большее напряжение или совершать больший объем работы, чем до тренировки. Длительное попадание в организм яда может делать организм устойчивым к такой дозе данного вещества, которая является смертельной для неадаптированного организма.

Долговременная адаптация может проявляться на всех уровнях жизнедеятельности — от метаболического до организменного. При длительном введении яда возрастает мощность метаболических механизмов, обеспечивающих связывание и разрушение яда. При тренировке физической нагрузкой возрастает число ультраструктур в усиленно работающих мышцах, последние подвергаются гипертрофии. Наблюдаются также стойкие изменения свойств различных структур, например митохондрий, приобретающих повышенную эффективность биологического окисления, или рецепторов, изменяющих свою чувствительность. Большое значение могут иметь повышение устойчивости нервных связей и приобретение новых временных (условнорефлекторных) связей.

Долговременная адаптация — сложный процесс, при котором изменяются отношения между системами: в тех или иных системах, которые определяют приспособление, увеличивается масса субклеточных структур, а в системах, не участвующих в

приспособлении, может возникать противоположное явление — атрофия.

Важным проявлением долговременной адаптации к гипоксии является повышение устойчивости нейронов высших отделов мозга к дефициту кислорода. Несмотря на действие тяжелой гипоксии, у адаптированных человека и животных длительное время сохраняются разнообразные временные связи и высокая двигательная активность, они могут осуществлять адекватное поведение при большей степени гипоксии, чем неадаптированные. При долговременной адаптации обнаружена гипертрофия ганглионарных симпатических нейронов, а в сердце — повышенная плотность симпатических нервных волокон и возрастание их числа на единицу массы.

Адаптационное изменение свойств организма происходит не сразу, а постепенно. Сформированная долговременная адаптация при продолжающемся воздействии вызвавшего ее фактора может сохраняться в течение некоторого времени и после прекращения тренирующих воздействий. Однако в конечном итоге возникшие в организме изменения обязательно редуцируются. Если организм вновь будет подвергаться действию того же фактора, долговременная адаптация к нему может сформироваться повторно. Способность организма совершенствовать свои реакции и свойства при повторяющихся воздействиях факторов окружающей среды выработана в процессе эволюции и представлена в той или иной степени у всех видов живых существ. Вместе с тем сами эти изменения, формируемые у отдельных индивидов под влиянием факторов окружающей среды, не передаются по наследству, хотя они довольно часто являются весьма устойчивыми и существенно изменяют весь облик организма, его фенотип. Поэтому такую долговременную адаптацию называют *фенотипической адаптацией*.

Адаптационный процесс, развивающийся при длительном или повторном действии на организм гипоксии, включает в себя *ряд стадий*, сменяющих друг друга. Первой стадией долговременной адаптации к гипоксии является *срочная адаптация*, начинающаяся с момента первоначального воздействия на организм гипоксического агента. В этой стадии организм использует механизмы, направленные на сохранение достаточной эффективности биологического окисления в тканях путем стимуляции соответствующих физиологических систем. Кроме гиперфункции данных систем, для стадии срочной адаптации характерно развитие стрессорной реакции. Сущность ее состоит в активации симпатико-адреналовой системы и системы АКТГ — глюкокортикоиды, которые мобилизуют энергетические и пластические ресурсы организма «в пользу» органов и систем, обеспечивающих срочную адаптацию.

Если действие агента, вызвавшего реакции срочной адаптации к гипоксии, продолжается или периодически повторяется в течение достаточно длительного времени, происходит постепенный *переход от срочной к долговременной адаптации* организма. Эта, вторая, стадия получила название *переходной*. Переходная стадия является весьма важным этапом развития адаптационного процесса, поскольку именно в это время организм начинает приобретать повышенную устойчивость к гипоксии.

В случае продолжения или повторения действия гипоксии, которая становится уже тренирующим агентом, в организме формируется третья стадия — устойчивая долговременная адаптация. Она означает, что организм может нормально осуществлять различные формы деятельности (вплоть до высших) в таких условиях, которые ранее этого «не позволяли».

В том случае, если тренирующее гипоксическое воздействие сразу (или постепенно) прекращается, долговременная адаптация к такому воздействию утрачивается. Как и во время развития адаптации, ее утрата происходит постепенно, составляя 4-ю, завершающую, стадию адаптационного процесса. Эта стадия получила название *деадаптации*. В процессе последней происходит «обратное развитие» тех структурных изменений, которые обеспечивали повышенную устойчивость организма в периоде долговременной адаптации: уменьшается до нормы число гиперплазированных внутриклеточных структур, гипертрофированные мышцы вновь приобретают свои обычные размеры и т. д. Если воздействие патогенного фактора и связанная с ним гипоксия длятся слишком долго, неуклонно нарастают и учащаются, защитные силы организма начинают постепенно истощаться, и в конце концов происходит «срыв» долговременной адаптации и наступает явление, называемое *декомпенсацией*. Последняя сопровождается нарастанием деструктивных изменений органов и соответствующими функциональными нарушениями.

В настоящее время гипоксия остается одной из ключевых проблем теоретической и практической медицины. Знания о механизмах развития гипоксических состояний, а также адаптации к ним организма существенно расширились и углубились, появились новые теоретические подходы и методы изучения гипоксии на разных уровнях жизнедеятельности — молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном. Возникли новые направления в учении о гипоксических состояниях, например такие, как высокогорная, спортивная, авиационная, космическая, подводная медицина и др. На этой основе развивается клиническая патология гипоксических состояний, формирующая новые принципы и методы их диагностики, профилактики и терапии.

Нарушения кровообращения

Кровообращение, или гемодинамическая система, обеспечивает газотранспортную, выделительную, пищеварительную, защитную и другие функции, тем самым участвуя в поддержании различных параметров гомеостаза в организме. Она включает три основные части — *центральное, периферическое* (регионарное, местное, органное) и *микроциркуляторное кровообращение*.

К *центральному* относится кровообращение в сердце и крупных сосудах (аорта, полые вены, порталная система). Оно определяет исходное пульсовое движение крови, направление ее перемещения, а также «трансформацию» периодического повышения давления крови в аорте в относительно постоянный ток крови вследствие эластической тяги аортальной стенки. Недостаточность центрального кровообращения может возникать либо вследствие первичной недостаточности сердца, либо первичной недостаточности сосудистого тонуса.

К *периферическому* относится кровообращение в артериях и венах среднего и мелкого калибра. Оно определяет перераспределение крови между органами и отдельными их участками, ламинарность (параллельность) тока слоев крови и величину перфузионного давления через капилляры, а следовательно, их кровенаполнение и скорость движения крови.

К *микроциркуляторному* относится кровообращение в мельчайших сосудах — в артериолах, капиллярах и венах. Оно реализует конечный итог функционирования разных физиологических систем: дыхания (доставка O_2 и удаление CO_2), пищеварения (поступление питательных веществ), выделения (удаление продуктов распада) и др.

Нарушения центрального кровообращения. Сердце как центральный орган кровообращения дает первичную энергию перемещения крови, а следовательно, определяет и регионарную, и микрососудистую циркуляцию в органах. В свою очередь работа сердца зависит от регионарного и микроциркуляторного кровообращения, которые определяют величину венозного возврата крови, а последний изменяет сократительную функцию миокарда. Регионарное, а особенно микроциркуляторное кровообращение определяют также величину периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, возрастание которых в определенном диапазоне приводит к повышению силы сердечных сокращений и поддержанию сердечного выброса.

Нарушения центрального кровообращения возникают вследствие либо поражения сердца, либо нарушений сосудистого тонуса. Причиной недостаточности сердца служат аритмии, коронарная недостаточность, пороки сердца, воспалительные процессы (эндокардит, миокардит, перикардит) и др. Нарушения

сосудистого тонуса проявляются артериальной гипер- и гипотонией.

Недостаточность сердечно-сосудистой системы или недостаточность кровообращения — состояние, при котором потребности органов и тканей в кровоснабжении превышают способность кровообращения совершать работу по перемещению крови. Выделяют острую и хроническую, компенсированную и некомпенсированную недостаточность кровообращения. *Острая недостаточность* кровообращения развивается в течение минут, часов, как это наблюдается при тампонаде сердца, фибрилляции его желудочков, инфаркте миокарда и кардиогенном шоке, разрыве аорты или ее аневризмы, геморрагическом коллапсе и др. *Хроническая недостаточность* кровообращения формируется в течение недель, месяцев и лет. Она возникает при пороках сердца, кардиосклерозе, гипертонической и гипотонической болезнях и др. Показателем *компенсации кровообращения* является минутный объем кровообращения, составляющий в норме 3,0—6,0 л/мин. При компенсированной недостаточности кровообращения он сохраняется на нормальном уровне вследствие действия сердечно-сосудистых и внемодинамических механизмов приспособления организма. Главные клинические проявления недостаточности кровообращения, такие как одышка, отеки, цианоз и прочие, могут отсутствовать, однако *резервные возможности компенсации* нарушений кровообращения ограничены: при дополнительных воздействиях или усугублении патологического процесса, вызвавшего повреждение сердца и сосудов, развивается декомпенсация кровообращения, которая сопровождается циркуляторной гипоксией и ацидозом, отеками, цианозом и др. По мере нарастания гипоксии сначала выключаются межсистемные регуляторные связи, что ограничивает участие кровообращения в сложных реакциях организма. В дальнейшем гипоксия может выключать и внутрисистемные вазокардиальные связи, и управление центральным кровообращением во многом «становится» под контроль гуморальных факторов, действующих на хеморецепторы кардиовазомоторного центра и непосредственно на сердце. В терминальном состоянии сердце изолируется от симпатических и парасимпатических влияний, определяющихся соответствующими нейромедиаторами, и переходит на авторитмический режим деятельности, независимый от внешней сигнализации. При этом регулирование работы сердца определяется уже миокардиальными и обменными механизмами. Прогрессирующая изоляция центрального кровообращения от нервных влияний отражает тяжесть гипоксии и ограничивает участие сердца в различных реакциях организма.

Нарушения местного (регионарного) кровообращения. Периферические, или органные, сосуды — это артерии и вены разного

калибра. Артерии участвуют в трансформации прерывистого тока крови, связанного с работой сердца, в постоянный: они распределяют кровь между отдельными органами и их частями в соответствии с их функциональной нагрузкой и обеспечивают перфузионное давление в капиллярах. Вены обеспечивают отток крови от органов и их частей, определяя величину депонирования крови и ее венозный возврат к сердцу. Объемная скорость кровотока через орган или его участок зависит от артериовенозной разницы гидродинамического давления и сопротивления току крови по пути ее прохождения по данному участку сосуда. Последнее в свою очередь определяется сосудистым тонусом, вязкостью крови и другими факторами. Следовательно, сосудистый кровоток будет возрастать при увеличении артериовенозной разницы давления и снижении сосудистого сопротивления.

Периферическое кровообращение непосредственно регулируется сосудосуживающими и сосудорасширяющими нервными влияниями, гормонами и местно образующимися в тканях биологически активными веществами, которые высвобождаются тучными клетками (лаброцитами), лейкоцитами, эндотелиоцитами, паренхиматозными клетками др. Большинство сосудосуживающих влияний на регионарные сосуды реализуются *симпатическими нервами* и их медиатором норадреналином. Сходное действие оказывает гормон мозгового вещества надпочечников адреналин. При раздражении парасимпатических нервов в окончаниях их постганглионарных волокон выделяется медиатор ацетилхолин, который вызывает расширение сосудов. Гуморальными сосудорасширяющими веществами являются гистамин, кинины, некоторые простагландины, факторы эндотелиоцитов и др.

Артериальная гиперемия (полнокровие). Артериальная гиперемия — это увеличение кровенаполнения органа или его участка и увеличение количества крови, протекающей через их сосуды, вследствие расширения артерий. Артериальную гиперемию разделяют на *физиологическую* и *патологическую*. *Физиологическую артериальную гиперемию* рассматривают как состояние, соответствующее гиперфункции органа — усиленным секреции желез, функции миокарда и скелетных мышц, повышению теплоотдачи кожи при увеличении температуры среды обитания и т. д. *Патологическая артериальная гиперемия* возникает при воспалении, аллергии, инфекционных и других патологических процессах. Своеобразной формой артериальной гиперемии является *вакантная гиперемия* (лат. *vacuis* — пустой). Она выражается в усиленном притоке артериальной крови к области тела, где действует сниженное атмосферное давление.

При артериальной гиперемии органы обеспечиваются большим количеством кислорода, разнообразных субстратов, витаминов и других необходимых веществ. При воспалении и ал-

лергии артериальная гиперемия способствует усиленному поступлению в ткань лейкоцитов, а также их свободнорадикальной активности, обеспечивает активную доставку антител и других факторов иммунной защиты, способствует удалению продуктов распада и стимуляции регенеративных процессов. Артериальная гиперемия, возникающая после ишемии, устраняет неблагоприятные последствия последней.

Артериальная гиперемия может иметь и отрицательные последствия. Так, вследствие избыточного расширения артериальных сосудов и повышения давления возникают их разрывы и кровоизлияния, происходят усиленное образование и чрезмерный выход из эндокринных желез большого количества гормонов (например, тиреотоксический криз), избыточная активация свободнорадикальных процессов и повреждение мембран паренхиматозных клеток.

Артериальное малокровие (ишемия) и реперфузионный синдром. Ишемия (греч. *ischo* — задерживать, останавливать) — это уменьшение кровенаполнения органа или его участка и снижение количества крови, протекающей по сосудам органа вследствие уменьшения притока ее по артериям. Причинами ишемии могут стать разнообразные факторы окружающей среды. Механическая травма вызывает спазм сосудов, температурное, в частности холодное, воздействие вызывает сокращение мелких артерий кожи и ограничение теплоотдачи. Химические раздражающие вещества (скипидар, кислоты, щелочи, горчичные масла) вызывают первоначально сокращение мелких артерий и снижение артериального притока крови. Уменьшение просвета артерий бывает следствием артериальных тромбозов и эмболий, развития атеросклеротических бляшек, воспалительных изменений стенки разной природы (эндартериит, периартериит), сдавления артерий рубцом, опухолью и т.д.

Выделяют также *гемодинамические механизмы ишемии*, в основе которых лежат *феномен обкрадывания, феномен систолического и диастолического эффекта, а также невозобновление кровотока после ишемии вследствие отека эндотелиальных клеток*. Так, при синдроме «подключичного обкрадывания» в результате блокады подключичной артерии (стеноз, атеросклероз и др.) кровь из позвоночной артерии переходит в подключичную, уменьшая кровоснабжение мозга. При блокаде брахиоцефального ствола кровь оттекает от мозга в сонную и подключичную артерии, при синдроме «внутричерепного обкрадывания» возникновение артериальной гиперемии вокруг зоны ишемии приводит к еще большему уменьшению кровотока в этой области (синдром Робин Гуда). Негативный систолический эффект проявляется в миокарде, где склерозированные коронарные сосуды полностью перекрываются при сокращении миокарда во время

систола. Негативный диастолический эффект связан с тем, что во время диастолы пораженные атеросклерозом артерии не раскрываются и формируется ишемия.

Одним из важных механизмов ишемии является нейрогенный спазм артерий мышечного типа. Этот эффект может быть рефлекторной или центрогенной природы и связан с увеличением адрен- и холинергических влияний. В развитии ишемических состояний иногда важное значение приобретает гуморальный механизм, включающийся в результате усиленного высвобождения в кровь прессорных агентов, например ангиотензина-I или II, вазопрессина, катехоламинов и др. Помимо гуморального, выделяют сенситивный механизм: он действует в случае повышения чувствительности соответствующих рецепторов миоцитов и их сокращения даже при нормальной концентрации прессорных агентов в крови.

В артериальных сосудах при ишемии снижаются гидродинамическое давление, объемная и линейная скорость кровотока. Выход жидкой части крови из сосудов в ткань уменьшается, ослабляется лимфообращение. В случае углубления ишемии и значительного падения гидродинамического давления возникает *ишемический стаз* — остановка кровотока в капиллярах.

Уменьшение притока артериальной крови и субстратов к тканям прежде всего отражается на энергетическом обмене клеток. Недостаток кислорода и субстратов приводит к ослаблению биологического окисления и дефициту макроэргических соединений — креатинфосфата и АТФ, которые рассматриваются в качестве пускового механизма ишемических расстройств. Компенсаторно в клетках активируется анаэробный путь образования энергии, вследствие этого накапливаются молочная и пировиноградная кислоты и возникает ацидоз. Энергетический дефицит приводит к ослаблению специфической функции клеток.

Несмотря на дефицит кислорода, в клетках активируется свободнорадикальное окисление вследствие дефицита антиоксидантов и усиливается перекисное окисление липидов в результате накопления жирных кислот и других веществ. Появление избытка анион-радикалов O_2^- в свою очередь повреждает мембраны митохондрий, усугубляя энергетический дефицит, способствует повреждению мембран эндоплазматической сети, а следовательно, приводит к накоплению в цитоплазме Ca^{2+} . Последний активирует фосфолипазный и липидный механизмы повреждения мембран клетки. Все эти механизмы вместе с ацидозом приводят к дестабилизации мембран лизосом, активации их ферментов и аутолизу клеток. Указанные метаболические нарушения вызывают деструкцию мембран митохондрий, лизосом, повреждение эндоплазматического ретикулаума. Одновременно инактиви-

вируются дыхательные ферменты, из цитоплазмы исчезает гликоген, возникает жировая и белковая дистрофия клеток.

Тяжесть ишемических расстройств определяется особенностями самого органа, его устойчивостью к снижению кровообращения и возникающему при этом дефициту энергии. Наиболее чувствительными к ишемии и наиболее повреждаемыми органами являются мозг, почки и сердце, в меньшей степени — легкие, селезенка и печень; наименее чувствительны к недостатку кислорода кости и хрящ. Выраженность ишемических повреждений во многом зависит также от функционального состояния органа, степени его функциональной активности, которая определяет потребность в кислороде и субстратах. Чем быстрее развивается ишемия, тем значительнее нарушения обмена веществ, функции и структуры. Это прежде всего связано с тем, что при быстром нарастании степени ишемии коллатеральное кровообращение в достаточной мере развиться не успевает.

Возникновение ишемического состояния, его тяжесть и последствия во многом зависят от развития коллатерального (или окольного) кровообращения. Если коллатеральный кровоток развивается быстро и в достаточной степени, даже при наличии препятствия в артериальном сосуде может происходить полная компенсация кровообращения и ишемическое состояние исчезает. Степень компенсации кровотока коллатеральным кровообращением зависит от анатомических и функциональных особенностей тканей, которые весьма различны в разных органах.

Наиболее опасным последствием ишемии является омертвление (некроз) целого органа или его участка. Это явление названо *инфарктом* (от лат. *infarcire* — набивать, нафаршировывать). Он развивается чаще всего вследствие закупорки сосуда атеросклеротической бляшкой, тромбом (см. «Тромбоз») или *эмболом* — оторвавшейся частью тромба, перенесенной током крови в другой орган.

Эмболия (греч. *emballein* — бросать внутрь). Это процесс переноса кровью или лимфой частиц (эмболов), которые в нормальных условиях в них не встречаются. По происхождению выделяют *экзогенную* и *эндогенную эмболию*. К первой относят воздушную и газовую эмболию, эмболию инородными телами, а также бактериальную и паразитарную эмболию. Ко второй — тромбоэмболию, жировую и клеточную (тканевую) эмболию, эмболию околоплодными водами и др. Обычно эмболы перемещаются по направлению тока крови, однако известны случаи, когда из-за большой массы частиц, особенно при низкой скорости кровотока, эти частицы перемещаются в направлении, обратном току крови. Такая эмболия называется *ретроградной*; она обычно встречается в крупных венах. Выделяют также *парадоксальную эмболию*, при которой вследствие незаращения межжелудочковой или межпредсердной перегородки сердца эмбол из вен

большого круга переходит в артерии этого же круга, минуя малый круг кровообращения.

Воздушная эмболия обычно возникает в случае попадания воздуха в сосуды, особенно при ранении крупных вен, ближайших к сердцу, где давление крови близко к нулю или становится отрицательным на высоте вдоха. *Газовая эмболия* возникает при появлении в крови пузырьков газа (обычно азота, но иногда инертных газов, например гелия, при дыхании гелиево-кислородной смесью) и их переноса с током крови. Газовая эмболия может появляться в случае быстрого перехода человека из зоны высокого барометрического давления в зону нормального давления или из зоны нормального в зону пониженного барометрического давления. При дыхании воздухом или газовыми смесями под высоким давлением, как это имеет место при кессонных работах, повышается растворимость газов в крови и межклеточной жидкости. В случае быстрой декомпенсации растворимость газов резко снижается, и они выделяются в межклеточных пространствах и крови в виде пузырьков, не успевая удаляться из организма через легкие в окружающую среду. Газовые эмболы попадают и закупоривают капилляры разных тканей, но что особенно важно — капилляры спинного и головного мозга. *Тромбоэмболия* является наиболее частой формой эмболии. Она возникает при отрыве участка тромба (см. «Тромбоз») и переносе его током крови. В том случае, если тромб находится в венах большого круга и в камерах правого сердца, частицы переносятся в сосуды малого круга кровообращения. Если тромб локализован в камерах левого сердца, в аорте или крупных артериях, то он переносится в органы артерии большого круга кровообращения с последующим развитием ишемии разных органов. *Жировая эмболия* возникает при попадании в сосуды капелек жира. Это может быть при травме длинных трубчатых костей, реже — при размождении подкожной или жировой клетчатки. *Клеточная (тканевая) эмболия* возникает при попадании клеток и даже кусочков тканей в сосуды. Это наблюдается при травме тканей и таких патологических процессах, как опухоли. В кровоток могут попадать кусочки ткани мозга у взрослых при травме головы или у новорожденных в результате родовой травмы.

При тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, особенно если эмбол действует на развилку ее основных ветвей, может возникать *пульмокоронарный рефлекс* вследствие механического раздражения рецепторного поля легочной артерии. Результатом этого являются спазм коронарных артерий, нижележащих ветвей легочной артерии и спазм бронхиол. Пульмокоронарный рефлекс может приводить к остановке сердца и смерти. Множественная эмболия мелких сосудов легочной артерии

часто становится причиной острого падения артериального давления (коллапс).

Эмболия большого круга кровообращения обычно приводит к закупорке больших или меньших по диаметру артерий разных органов. Особенно опасна эмболия артерий мозга, сердца и почек, в которых развиваются ишемические инфаркты. При полной закупорке эмболом воротной вены или же основных ее ветвей развивается гипертония портальной системы, сопровождающаяся венозным застоем в органах брюшной полости и асцитом.

Реперфузионный синдром. При ишемических состояниях лечебная тактика направлена на предупреждение их возникновения и устранение ишемии. С этой целью врач стремится осуществить тромболизис, стимулировать организацию и реканализацию тромба, устранить ангиоспазм. При этом выяснилось, что чем выше степень и значительнее продолжительность окклюзии артериального сосуда, чем больше его калибр и недостаточность коллатералей, тем более вероятно, что после нормализации кровообращения и кратковременного улучшения структуры и функции органа произойдет не только возобновление ишемии этого органа, но и усугубление ее тяжести. Последнее состояние получило название *постишемического реперфузионного синдрома*.

Выделяют несколько наиболее важных механизмов развития этого синдрома. Ведущим механизмом нарушения структуры и функции клеток в случае возобновления кровотока после ишемии считают *чрезмерную активацию свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов в результате усиленного поступления кислорода*. Следует учесть, что при ишемии угнетаются ферментные антиоксиданты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и нарушается структура митохондрий. Анион-радикалы O_2^- способствуют накоплению Ca^{2+} в цитоплазме. Для миоцитов сердца и сосудов это означает развитие контрактур с последующим миолизом лизосомными гидролазами. При реперфузии происходят дополнительный распад мембран митохондрий и усугубление энергетического дефицита, усиление анаэробного гликолиза и углубление ацидоза, деструкция внутриклеточных мембран и цитолеммы с нарушением в них градиента ионов. В мозге и других органах при реперфузии могут распадаться нейроны, нервные волокна и везикулы, содержащие нейромедиаторы, что также негативно отражается на функции органа. Некоторые авторы указывают на то, что при возникновении кровотока из зоны ишемии по мозгу или миокарду распространяются накопившиеся во внеклеточной среде K^+ , H^+ , Ca^{2+} , лизосомные ферменты, продукты распада ткани и др. Это в свою очередь приводит к угнетению интактных клеток и тем самым способствует развитию расстройств высшей нервной деятельности, возникновению аритмий, сердечной недостаточности.

ги. Указывают также на важную патогенетическую роль дополнительных изменений в зоне постишемической реперфузии, обусловленных повреждением эндотелиальных клеток с последующим их отеком и невозобновлением кровотока (по reflow). В сердце миоциты этой зоны выключаются из акта сокращения, и эта зона становится источником аритмий, формирования аневризмы, разрыва мышцы и возникновения тампонады сердца.

Венозная гиперемия (полнокровие). Это увеличение кровенаполнения органа или его участка вследствие затруднения оттока крови по венам. Последнее может возникать при образовании тромба, сдавлении стенок вен снаружи воспалительным отеком, рубцом, гипертрофированной мышцей и др.

Вследствие нарушения перфузии крови в тканях развивается кислородное голодание и накапливаются недоокисленные продукты обмена. Накопление водородных ионов, K^+ приводит к повышению проницаемости сосудистых мембран, жидкая часть крови из сосудов выходит в ткань, развивается отек ткани. Может произойти диапедез эритроцитов. Следствием кислородного голодания являются вначале дистрофия и атрофия, а затем гибель клеток органа.

Тяжелыми последствиями выраженного венозного застоя, особенно в крупных венах, являются так называемый венозный или застойный **инфаркт** и **тромбоз**. Геморрагические застойные инфаркты образуются при прекращении оттока крови по крупным венозным стволам или в случае тромбоза большого количества мелких вен. Такие застойные венозные инфаркты наблюдаются в кишечнике при тромбозе брыжеечных вен, в почках при тромбозе почечных вен, в селезенке. Эти инфаркты характеризуются массивным пропитыванием венозной кровью некротизированных тканей.

Выделяют *окклюзионные* и *неокклюзионные (пристеночные) тромбы*. Особенно опасны пристеночные, так называемые *флотирующие* тромбы. Для них характерна единственная точка фиксации к стенке сосуда в дистальном отделе. Остальная часть тромба является свободной, т. е. не связана со стенкой сосуда и может иметь длину до 15—20 см. При отрыве свободного отрешка тромба возникает *тромбоэмболия*.

Кровотечение. Это выход крови из кровеносных сосудов, приводящий к нарушению показателей гомеостаза и вызывающий нарушения структуры и функции органов. Объем (масса) крови в организме является постоянной величиной, составляющей у взрослого человека $\frac{1}{13}$ или 6—8 % массы тела (при 70 кг это примерно 5,0 л крови). Из этих 5,0 л большая часть крови циркулирует в сосудах — это 3,0—3,5 л, а меньшая часть депонируется — это 1,2—1,5 л (резервная кровь) в сосудах печени, подкожной клетчатки, селезенки, брыжеечных сосудах и др. При

этом вся кровь распределяется в зависимости от вида сосуда следующим образом: в сосудах резистивного типа (высокого давления) — 25 %, в сосудах емкостного типа (низкого давления) — 75 %. В нормальных условиях отношение объема эритроцитов к объему плазмы, называемое *гематокритом* (Ht), является величиной постоянной (0,38—0,45). При патологии возможны изменения объема циркулирующей крови за счет эритроцитов и/или плазмы крови, что для организма имеет неодинаковое значение.

Причины кровотечения многообразны. Патогенные факторы действуют либо на неповрежденную (травма, хирургические операции и т.п.), либо на измененную (разрыв аневризмы, сосудистые и другие опухоли, атеросклероз и гипертонические состояния, язвенная болезнь с распадом стенки сосуда, туберкулез легких и др.) стенку сосуда. Важным фактором, определяющим вероятность возникновения кровотечения, является состояние системы гемостаза. Наличие наследственных заболеваний крови (гемофилия А, В, С и др.) или геморрагических диатезов создает такие условия, при которых даже физиологические воздействия приводят к трудно останавливаемым кровотечениям. Исход кровотечения во многом определяется объемом потерянной крови (10 % — не опасно, 50 % — смертельно), скоростью кровопотери (при медленной потере 25 % крови АД снижается на 6 %, а при мгновенной потере 5 % — на 13 %), видом сосуда (артериальное кровотечение более опасно, чем венозное) и состоянием организма в момент кровотечения.

Выделяют *наружное и внутреннее, артериальное, венозное и капиллярное (паренхиматозное) кровотечения*. По механизмам изменения стенки сосуда выделяют кровотечение вследствие его разрыва (*per rhexin*), разъедания (*per diabrosin*) и диапедеза (*per diapedesin*). Острое кровотечение развивается быстро, иногда мгновенно (разрыв аорты, сонной артерии) и крайне опасно, хроническое может продолжаться постоянно или периодически — недели, месяцы и годы (геморрагические диатезы).

В основе патогенеза *постгеморрагического состояния* лежит *гиповолемия*, т. е. уменьшение объема циркулирующей жидкости, и анемия. Падение АД в свою очередь вызывает снижение перфузии тканей кровью, и в организме возникает циркуляторная гипоксия. Падение числа эритроцитов и их разведение вследствие компенсаторного выхода жидкости из тканей в сосуды, вызывая анемию, приводит к формированию *гемической гипоксии*, которая при острой кровопотере присоединяется к циркуляторной гипоксии. Именно *общая гипоксия является центральным механизмом нарушений структуры и функции органов и систем*, в первую очередь мозга, почек и миокарда при тяжелом кровотечении (см. «Гипоксия»).

Особенно важное значение в патогенезе постгеморрагических расстройств имеют нарушения микроциркуляции, которые развиваются очень быстро при постгеморрагическом коллапсе (так называемый геморрагический шок). В этом случае начальные изменения проявляются снижением микроперфузии вплоть до стаза, далее нарушаются реологические свойства крови, и наконец, вследствие гипоксии повреждаются сосудистые мембраны.

Кровотечение и развитие постгеморрагического состояния включает большую группу *приспособительных процессов*, направленных на прекращение кровотечения, устранение сниженного объема циркулирующей жидкости, а также уровня белков и числа форменных элементов крови. Прекращение кровотечения обеспечивается повышением свертываемости крови и тромбообразованием в месте повреждения сосуда. Нормализация объема циркулирующей жидкости определяется совокупностью реакций, а именно: увеличением потребления жидкости в случае сохранения активной формы поведения (действие ангиотензина-II на ЦНС), выходом воды из тканей в сосудистое русло и уменьшением выделения жидкости по всем путям, но особенно через почки (действие альдостерона и АДГ). Нормализация циркулирующей жидкости связана с включением волюм-рефлекса и системы ренин — ангиотонин —альдостерон, что приводит к развитию гиперосмии крови и далее к включению осморефлекса с возрастанием выхода АДГ из задней доли гипофиза. АДГ повышает реабсорбцию воды в дистальных отделах почек, что способствует нормоволемии. Значительно позднее стимулируется синтез плазменных белков печенью и вследствие гипоксии усиливается образование эритропоэтинов, которые стимулируют эритропоэз и приводят к нормализации числа эритроцитов.

Кровоизлияние. Это внутреннее кровотечение, которое вызывает скопление крови в тканях и приводит, помимо общих изменений, к местным органным нарушениям. При разрыве сосуда остро развивающееся массивное кровоизлияние называют *апopleксией*, которое, например при гипертонической болезни, возникает в мозге, приводит к крайне тяжелым нарушениям жизнедеятельности. При относительно медленно идущем кровоизлиянии излившаяся кровь постепенно сдавливает ткань (кожа, мышца и др.). Разрыв артериального сосуда и внутреннее кровотечение обычно приводят к возникновению в ткани *гематомы*. Излившаяся кровь сдавливает ткани, что сопровождается нарушением кислородного и субстратного их обеспечения. Это приводит к гибели клеток. Сдавление сердца и крупных сосудов при гемоперикардиуме и тампонаде приводит к развитию острой *сердечной недостаточности*.

Кровотечение и кровопотеря рассматриваются как один из вариантов типовой формы патологии объема циркулирующей

крови (ОЦК)— *гиповолемии*, противоположным состоянием является *гиперволемия*. Гиповолемия (син. *олигемия*) в зависимости от величины Ht разделяется на простую, полицитемическую и олигоцитемическую. *Простая гиповолемия* характеризуется сохранением Ht на нормальном уровне, так как в этом случае происходит равномерное снижение общего объема эритроцитов и плазмы. *Полицитемическая гиповолемия* (син. *относительная полицитемия*) также характеризуется уменьшением ОЦК, но в этом случае Ht увеличивается за счет падения объема плазмы. Такое явление имеет место при обезвоживании организма (*эксикозе*), например в случае снижения потребления воды при усиленном потоотделении, плазморее при обширных ожогах, тяжелой диарее, неукротимой рвоте беременных, стенозе привратника, кишечной непроходимости, несахарном диабете и др. *Олигоцитемическая гиповолемия* (син. *гипогидремия*) — снижение ОЦК при снижении Ht в результате уменьшения общего объема эритроцитов, например, в поздние сроки после кровопотери. В этом случае объем циркулирующей жидкости начинает восстанавливаться вследствие выхода воды из тканей в сосудистое русло, а стимуляция эритропоэза возникает позднее.

Гиперволемия (или *плетора*) — увеличение ОЦК; она также разделяется на три формы в зависимости от изменения Ht — простая, полицитемическая и олигоцитемическая. *Простая гиперволемия* характеризуется сохранением гематокрита на нормальном уровне вследствие равномерного возрастания общего объема эритроцитов и плазмы крови. Простая плетора обнаруживается при гемотрансфузиях, физической нагрузке, при перераспределении крови в определенных областях тела и др. *Полицитемическая гиперволемия* (*абсолютная полицитемия*) характеризуется увеличением Ht за счет возрастания общего объема эритроцитов. Полицитемическая плетора обнаруживается при адаптации к гипоксии, например, на высокогорье, при опухолях почек, когда усиливается выработка эритропоэтинов, при болезни Вакеза—Ослера, в патогенезе которой ведущее значение имеет опухолевая пролиферация эритроцитарного ростка костного мозга без возрастания уровня эритропоэтинов. *Олигоцитемическая гиперволемия* характеризуется уменьшением Ht за счет возрастания объема плазмы крови. Она возникает кратковременно при введении большого объема изотонического раствора хлорида натрия и плазмозаменителей внутривенно, введении самой плазмы, при уменьшении выделительной функции почек (особенно при избыточном потреблении воды), при болезни Пархона, сопровождающейся усиленным выходом из задней доли гипофиза АДГ и др.

Нарушение микроциркуляции. Система микроциркуляции включает микрогемо- и микролимфоциркуляцию. Термин «мик-

роциркуляция» (лат. *micros* — малый, *circulatio* — кругооборот) введен в 1954 г. (ранее эту систему называли капиллярным кровообращением). К микроциркуляции относят движение крови и лимфы по микрососудам, транскапиллярный обмен и перемещение веществ по внесосудистым пространствам до стенки клеток и в обратном направлении. Структурной основой микроциркуляции являются, во-первых, артериолы, обеспечивающие приток артериальной крови к данному региону, ламинарность кровотока и перфузионное давление, в свою очередь определяющее объем капиллярного кровотока. Артериола переходит в прекапиллярную артериолу, имеющую мощный мышечный жом, который регулирует степень наполнения капилляров. Далее идет капилляр, т. е. истинный обменный микрососуд, диаметр которого может значительно варьировать (от 3—5 до 30—40 мкм). Главная его функция — осуществление обмена веществ между кровью и внесосудистой средой. Важную регуляторную функцию в этом играют гистамин, кинины, простагландины, лейкотриены и ряд других веществ, а среди метаболитов — адениннуклеотиды, аденозин, молочная и пировиноградная кислоты, K^+ , H^+ . Капилляр переходит в посткапиллярную венулу, собирающую кровь от капилляров, и далее в собственно венулу. В нормальных условиях венулы не участвуют в трансмембранной функции, но при патологии, например, при воспалении вследствие резкого повышения проницаемости стенок через них может осуществляться перемещение в ткань жидкости, белков и даже клеток.

Важную роль в микроциркуляции играют артериоловенулярные шунты, которые осуществляют юстаккапиллярный кровоток. Эти шунты имеют хорошо иннервируемые мышечные жомы. При перекрытии шунтов вся кровь из артериол направляется в капилляры; это служит адекватному обеспечению функции клеток, возрастанию теплоотдачи, депонированию крови. Напротив, при раскрытии шунтов кровь из артериол сразу поступает в венулы, минуя капилляры; это происходит при снижении функции ткани, при необходимости ограничить теплоотдачу, вызвать перераспределение крови «в пользу» других органов и т. п.

Система микролимфоциркуляции представлена открытыми или петлеобразными капиллярами, которые в дальнейшем сливаются в венозные стволы и обеспечивают дренажный отток межклеточной жидкости в венозную систему. Лимфатические капилляры обладают высокой проницаемостью, их стенка состоит из эндотелиальных клеток и тонкостенной базальной мембраны. Не только в микрогем-, но и в микролимфоциркуляторном русле возникают тяжелые нарушения, например лимфогенные отеки, слоновость, лимфотромбоз.

Выделяют *первичные* (наследственные) и *вторичные* (приобретенные) нарушения микроциркуляции. К первичным относят боль-

шую группу наследственных заболеваний, при которых нарушаются свойства плазмы (анальбуминемия, афибриногенемия и др.), форменных элементов крови (талассемия, S-гемоглобиноз и др.) и сосудистых стенок (сосудистая гемофилия). К вторичным относят приобретенные расстройства центрального и регионарного кровообращения, возникающие при сердечно-сосудистой недостаточности, шоках разной этиологии, гипертонической болезни, интоксикациях, расстройствах обмена веществ, например, при сахарном диабете, ишемиях, тромбозах и эмболиях, воспалении, опухолях и других патологических процессах.

Выделяют *интраваскулярные, трансоваскулярные и экстраваскулярные нарушения* микроциркуляции.

Интраваскулярные нарушения микроциркуляции проявляются в изменении микроперфузии, т. е. в скорости и в характере тока крови или лимфы, а также в изменении их реологических свойств (греч. *rheos* — текучесть). Реологические свойства крови зависят от ее вязкости, которая в свою очередь определяется числом и состоянием форменных элементов крови, онкотическим и осмотическим давлением, а также другими факторами.

Нарушения микроперфузии проявляются в увеличении или снижении скорости кровотока, а также в изменении ламинарности тока слоев крови, т.е. турбулентности кровотока. Все эти отклонения микроперфузии могут быть местного происхождения, но могут возникать и вследствие общих изменений в организме. Увеличение скорости тока крови и лимфы в микрососудах наблюдается при артериальной гиперемии, воспалении, аллергии, в опухолях. Оно связано с возрастанием перфузионного давления и диаметра микрососудов. Этому способствует снижение вязкости крови. Обычно увеличение перфузии капилляров ткани, особенно если оно сопровождается стимуляцией функции, имеет положительное значение, способствуя притоку кислорода, питательных веществ, иммуноглобулинов и лейкоцитов при воспалении и т.д. Вместе с тем избыточное увеличение микроперфузии может вызывать негативные эффекты, например сопровождаться разрывом микрососудов и микрокровоизлиянием, вымыванием токсических продуктов, микроорганизмов и их токсинов в общую систему циркуляции, усиленным выходом гормонов в кровь, например, при гипертиреозе (тиреотоксический криз).

Снижение скорости тока крови или лимфы по микрососудам вплоть до его остановки — *стаза* (греч. *stasis* — стояние) — обычное явление при венозной гиперемии и ишемии — венозный и артериальный стаз. Капиллярный, истинный, стаз возникает при значительных местных колебаниях температуры (ожог или отморожение), действии на ткани кислот или щелочей, скипидара и других раздражающих веществ, токсинов микроорганизмов, иммунных комплексов на стенку микрососудов и др.

При повреждении стенки сосуда повышается ее проницаемость, жидкость переходит во внесосудистую среду, что сопровождается гемоконцентрацией, в крови уменьшается количество альбуминов и увеличиваются грубодисперсные фракции белка. Все это приводит к снижению электроотрицательного заряда форменных элементов крови, прежде всего эритроцитов, потере их суспензионной стабильности, сгущиванию и образованию агрегатов, которые затрудняют ток крови и в дальнейшем приводят к его остановке. Процесс развития капиллярного стаза первично может начинаться с изменения свойств форменных элементов крови, в частности физико-химических свойств их мембран, что является важным фактором суспензионной стабильности.

Уменьшение микроперфузии и особенно возникновение стаза приводят к снижению кислородного и субстратного снабжения ткани, накоплению продуктов распада и способствует гибели паренхиматозных клеток.

Нарушение реологических свойств крови (ее текучести) возникает при ее разжижении (*гемодилуции*) или сгущении (*гемоконцентрации*). В последнем случае нередко формируется своеобразное состояние крови, которое получило название «*сладж*», или «*сладж-феномен*» (англ. *sludge* — тина, грязь).

Гемодилуция, проявляющаяся в снижении Ht , нередко возникает в результате усиленного перехода межклеточной жидкости в просвет микрососудов при необходимости увеличения ОЦК на ранних стадиях кровопотери, при увеличении потребления воды, особенно в случае снижения выделительной функции почек.

Гемоконцентрация в микрососудах может возникать во всех случаях чрезмерного выхода жидкой части крови из просвета сосудов в межклеточную среду при местных нарушениях кровообращения, воспалении, аллергии и других процессах. Распространенное сгущение крови — обычное явление при массивных ожогах вследствие выхода плазмы крови на раневую поверхность (плазморея), при водном голодании, особенно в случае нарушения концентрационной функции почек, и других состояниях. Гемоконцентрация выражается в возрастании Ht , увеличении вязкости крови и уменьшении ее текучести, что может приводить к стазу и сладжированию крови. Для сладжа характерно стирание границ между отдельными эритроцитами, так что при обычном увеличении под микроскопом кровь представляется сплошной гомогенной массой, в которой отдельные эритроциты неразличимы. Вместе с тем при электронно-микроскопическом исследовании видно, что сладжирование представляет собой агрегацию эритроцитов; эритроциты максимально сближаются (*десепарация*), однако щели между ними сохраняются и агглютинация не возникает.

Нельзя не отметить, что введение термина «сладж» мало

оправдано: описание того, что понимают под этим термином, принципиально не отличается от традиционного представления о микротромбозе. Все признаки, которыми характеризуют «сладж», начиная с замедления тока крови и стаза, в равной мере присущи и микротромбозу. *Введение термина «сладж» — еще один пример наводнения медицинской литературы наукообразными иностранными неологизмами, что у нас почему-то воспринимается как должное и некритически (см. главу 15).*

Трансваскулярные нарушения микроциркуляции — обмен жидкостью, веществами и клетками между кровью и межклеточной средой является сложным процессом, который зависит прежде всего от проницаемости стенок микрососудов. Выделяют следующие пути прохождения веществ через стенку сосудов: *фльтрация, пассивная и активная диффузия и везикуляция (микровезикуляция).*

Под *фльтрацией* понимают процесс перехода воды из сосудов в межклеточное пространство и в обратном направлении; этот процесс осуществляется в зависимости от фльтрационного давления. *Диффузия* — это прохождение разных веществ через стенку сосудов. Пассивная диффузия является процессом перемещения веществ в соответствии с различными градиентами: концентрационным, осмотическим, электрокинетическим и др. Активная диффузия характеризуется движением веществ против этих градиентов; она происходит с помощью специальных переносчиков, и для ее осуществления необходимы энергозатраты в форме АТФ. *Везикуляция* является широко распространенным процессом в живых клетках. Существо его состоит в захватывании цитоплазматической мембраной эндотелиоцита различных веществ или даже капелек плазмы, образовании транспортной вакуоли, активном ее переносе через цитоплазму и выделении на противоположной стороне эндотелиальной клетки в окружающую среду. Это явление получило название пиноцитоз.

Клетки белой крови проходят либо через межэндотелиальные пространства при округлении эндотелиальных клеток и увеличении щелей (гранулоциты), либо непосредственно через эндотелиальную клетку. Последнее явление носит название цитопемзис. Повышение проницаемости мембран сосудов может быть настолько значительным, что из крови в межклеточную среду проходят не только соединения с низкой молярной массой, но и крупные молекулы — белки, например альбумины и даже глобулины, фибриноген. В ряде случаев в межклеточную среду поступают эритроциты, что свидетельствует о грубых нарушениях проницаемости сосудистых мембран.

Свойства сосудистой стенки и интраваскулярные процессы в микрососудах заметно изменяются при отеке эндотелиальных

клеток. Подобное явление ярко выражено при ишемическом нарушении микроциркуляции и последующей реперфузии. При ишемии вследствие ослабления тканевого дыхания, энергетического дефицита и активации анаэробного гликолиза в эндотелиальных клетках данной зоны возникают гиперосмия и гиперонкия. Во время реперфузии (сосудорасширяющие средства, аортокоронарное шунтирование и т. п.) наличие достаточного количества жидкости в микрососудах приводит к ее поступлению в эндотелиоциты; последние набухают (интрацеллюлярный отек), что сопровождается гипоперфузией.

Экстравазкулярные нарушения микроциркуляции. Наиболее важными проявлениями экстрацеллюлярных изменений микроциркуляции являются межклеточный отек, нарушения лимфодинамики (в том числе лимфостаз) и изменения нейроэндокринной регуляции микрососудов.

Отек — это скопление жидкости в межклеточном пространстве или полостях вследствие нарушения водно-электролитного и других видов обмена. Отек может быть общим (сердечный, почечный, токсический, кахексический и др.) или местным (воспалительный, аллергический, лимфогенный и др.). Вне зависимости от происхождения и распространенности в патогенезе отека определенную роль играют следующие основные патогенетические факторы: гидродинамический, осмотический, онкотический и мембраногенный. При общем нарушении водно-электролитного обмена (сердечная и почечная недостаточность, голодание, интоксикация и т. п.) в межклеточном пространстве скапливается *транссудат*, характеризующийся минимальным количеством белков (обычно альбуминов) и отсутствием ферментов и клеток крови. При воспалительных или аллергических отеках в межклеточном пространстве или полостях формируется *экссудат* с большим количеством разных фракций белка, в том числе грубодисперсных (глобулины, фибриноген, ферменты микробного и фагоцитарного происхождения), а также лейкоцитов и эритроцитов.

Наибольшее значение в изменении деятельности микрососудов имеют нейротрофические влияния, тканевые гормоны и метаболиты. Нейротрофические влияния на уровне микрососудов реализуются бессинаптическим способом по типу свободной диффузии нейромедиаторов (норадреналина и ацетилхолина) в направлении микрососудов. При разного рода повреждениях нервных окончаний или нервных стволов, например при невритах, лучевых поражениях, авитаминозах, могут возникать нейротрофические расстройства микроциркуляторного русла.

Существенное влияние на микроциркуляторное русло оказывают лаброциты, или тучные клетки, содержащие гепарин, гистамин, а у отдельных видов животных и серотонин. Лаброциты

являются мишенью для многих агентов, например чужеродного белка и комплексов антиген—антитело, декстранов, катехоламинов, протеаз гранулоцитов и многих других. Стереотипной реакцией тучных клеток на любое повреждение тканей являются их дегрануляция и высвобождение гистамина и гепарина. *Гистамин* — один из наиболее важных регуляторов микроциркуляции. Это соединение оказывает мощное влияние на свойства тромбоцитов и адгезивную активность эндотелия, вызывая округление последнего и расширение межэндотелиальных щелей. Он расширяет микрососуды, активирует микровезикуляцию и пиноцитоз. Гистамин — обязательный участник микроциркуляторной реакции.

Важную роль в регуляции капиллярного кровообращения играет система гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников и вагоинсулиновая система. Тяжелые распространенные нарушения микроциркуляции, включая интра-транс- и экстраваскулярные процессы, обнаруживаются при нарушении стероидной активности коры надпочечников: нарушаются водно-электролитные параметры крови, устойчивость сосудистых мембран, свойства интерстициальной, межклеточной среды и т. п. Не менее грубые нарушения микрососудов (микроангиопатия) возникают при сахарном диабете, а изменения межклеточной ткани — при микседеме.

ДВС-синдром. При некоторых тяжелых состояниях организма, таких как инфекционно-токсические процессы, шок, острый внутрисосудистый гемолиз, опухоли и лейкозы, токсикозы беременных, возникает распространенное свертывание крови в сосудах микроциркуляторного русла разных органов, принципиально отличающееся от тромбоза. Это явление названо диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, или ДВС-синдромом. Для данного состояния характерна преходящая гиперкоагуляция крови в разных местах микрососудистого русла с последующим или даже одновременным развитием геморрагических явлений. Последние возникают вследствие усиленного потребления факторов свертывания и избыточно усиленной реакции фибринолиза в ответ на увеличение свертываемости крови. Микротромбы и кровоизлияния наряду с развитием ишемических состояний могут приводить к возникновению очагов некроза в почках, печени, поджелудочной железе, геморрагическому гастриту и энтериту, а также другим расстройствам.

По причинам возникновения и механизмам развития выделяют ДВС-синдром с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного звена гемостаза, а также ДВС-синдром с чрезмерной активацией обоих этих звеньев. ДВС-синдром сосудисто-тромбоцитарного генеза наиболее часто встречается при ряде токсикоинфекций, аутоаллергических заболеваниях, реакции

отторжения трансплантата и др. В этих случаях происходит повреждение стенок микрососудов и/или тромбоцитов эндотоксинами, комплексами антиген—антитело, медиаторами воспаления и аллергии. Ведущая роль коагуляционного механизма обычно обнаруживается при массивном поступлении в кровь прокоагулянтов, как это имеет место при внутрисосудистом гемолизе эритроцитов, синдроме длительного раздавливания и др. Относительно равномерно выраженная активация обоих механизмов гемостаза наблюдается при ДВС-синдроме в случае тяжелой ожоговой болезни, остром лейкозе, эритремии (болезни Вакеза—Ослера), парапротеинемиях, шоковых состояниях и др.

Выделяют острый, подострый и хронический ДВС-синдром, а помимо этого, генерализованную и относительно локальную его форму; последнюю нередко обозначают как локализованный ДВС-синдром. *Острый генерализованный ДВС-синдром* развивается быстро (часы, сутки) и возникает при разных шоковых состояниях (травматический, ожоговый, гемотрансфузионный), жировой эмболии и эмболии околоплодными водами как осложнение обширных хирургических операций. Клиническая картина острого генерализованного ДВС-синдрома характеризуется признаками шока или шокоподобного состояния (так называемый токсико-инфекционный шок) с первичным общим, обычно кратковременным, возбуждением и в дальнейшем угнетением разных функций, т.е. симптоматикой полиорганной недостаточности (кровообращения, дыхания, надпочечников, почек и т. д.). Одновременно с этим появляются признаки кровоточивости — кожные геморрагии, кровотечения из десен, гематурия, кровохарканье, носовые кровотечения, геморрагии в местах инъекций и т.п. Полиорганная недостаточность обусловлена как блокадой микроциркуляторного русла микротромбами, так и висцеральными кровоизлияниями.

Подострый ДВС-синдром, развивающийся в течение недель — месяца, характеризуется более благоприятным течением, менее выраженной и менее распространенной органной недостаточностью. Такой ДВС-синдром встречается при хронических лейкозах и злокачественных опухолях, реакции отторжения трансплантата, длительном оральном использовании эстрогенных контрацептивов и при других состояниях.

Хронический ДВС-синдром, который может протекать в течение нескольких месяцев, характеризуется медленно нарастающими проявлениями нарушений функций ряда органов. Такой вариант течения ДВС-синдрома наблюдается при хронических неспецифических заболеваниях легких, болезнях печени, поджелудочной железы, коллагенозах, хроническом миелоидном лейкозе, злокачественных новообразованиях. Под *локализованным ДВС-синдромом* (ЛВС) понимают состояние, при котором внут-

рисосудистое свертывание крови происходит в системе микроциркуляции в пределах 1—3 органов, но не генерализованно.

Патоморфология ДВС-синдрома характеризуется внутрисосудистой коагуляцией и появлением генерализованных микротромбов наряду с геморрагиями и некрозами участков тканей. По составу и строению микротромбов при ДВС-синдроме не соответствует тромбу в крупных сосудах. Основным компонентом микротромбов при ДВС-синдроме является фибрин, однако, помимо него, в микротромбе могут быть и тромбоциты, и эритроциты, и лейкоциты. Поэтому некоторые авторы выделяют фибриновые, тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, а также смешанные микротромбы.

Наиболее часто встречающиеся фибриновые тромбы по строению также неоднородны. Среди них обнаруживаются чисто фибриновые (истинно фибриновые), «гиалиновые», т. е. включающие гомогенизированный фибрин, глобулярные тромбы (сладжированные эритроциты), на которых откладываются массы фибрина.

Патоморфологически и клинически выделяют 4 *стадии ДВС-синдрома*. *I стадия* — гиперкоагуляция и внутрисосудистое свертывание крови в микроциркуляторных сосудах в форме микротромбов. В зависимости от локализации и распространенности в этом периоде может возникать шоковое («шокоподобное») состояние и/или острая органная недостаточность. Наиболее часто регистрируются острая легочная, почечная, надпочечниковая недостаточность, нарушения мозгового и коронарного кровообращения, эрозивно-язвенный гастроэнтерит, очаговый панкреонекроз и др. *II стадия* характеризуется коагулопатией потребления, проявляющаяся в развитии гипокоагуляции и геморрагиями в разных тканях. Сгустки фибрина активно удаляются из крови звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (купферовскими клетками) печени, фагоцитами селезенки, лейкоцитами крови и другими клетками. *III стадия* проявляется резкой активацией фибринолитической системы и накоплением в крови продуктов деструкции фибриногена и фибрина вследствие усиленного образования плазмина. *IV стадия* — восстановительная, или стадия остаточных явлений, характеризуется зонами дистрофии либо некроза в разных органах.

Реактивность организма. Неиммуногенная и иммуногенная реактивность при патологии

Реактивность — одно из наиболее общих свойств организма дифференцированно отвечать (реагировать) на воздействие разнообразных факторов внешней и внутренней среды. Хотя понятие «реактивность» широко распространено и используется во всех областях медицины, многие специалисты считают его не-

конкретным и служащим скорее для «прикрытия» незнания, чем для углубленного понимания процессов, происходящих в здоровом и больном организме. Общепринято, что реактивность организма во многом определяет возникновение, особенности течения и исходы болезни. Однако часто ответить на вопрос, почему данное заболевание возникло именно у этого индивида при действии болезнетворного фактора, с чем связано своеобразие течения болезни у этого пациента в отличие от другого, почему в одном случае происходит полное, а в другом неполное выздоровление или хронизация процесса, затруднительно.

Понятие о реактивности организма и ее нарушениях весьма сложное и во многом еще неясное. Сегодня можно говорить лишь о некоторых элементах, из которых формируется это свойство организма.

Чувствительность — свойство целого организма различать (дифференцировать) характер, интенсивность и локализацию действия того или иного фактора, а также информировать о нем соответствующие аппараты организма. Чувствительность и реактивность организма тесно связаны. Известно, например, что искусственное или патологическое выключение основных органов чувств (зрения, слуха, тактильной чувствительности и др.) приводит к ограничению реактивности, как это наблюдается во время сна. Таким образом, изменения реагирования организма первоначально могут быть связаны с изменением чувствительности, обусловленной перестройкой работы сенсорных систем на том или ином уровне.

Резистентность, т. е. устойчивость, — способность организма переносить действие повреждающих факторов. Она служит одним из проявлений реактивности. Естественно, эволюционное развитие реактивности, совершенствование и многообразие реакций организма обеспечивают возрастание приспособляемости и способности организма активно противостоять вредным воздействиям. В соответствии с этим в процессе онтогенеза по мере совершенствования реактивности в связи с развитием иммунной системы, системы терморегуляции или поведенческих систем возрастает способность организма противостоять термическим, антигенным или психоэмоциональным воздействиям. Напротив, в старости с ограничением реактивности падает и устойчивость организма к таким факторам.

Отношения между реактивностью и резистентностью сложны. Так, у одноклеточных организмов реактивность крайне ограничена, но резистентность к гипоксии, гипо- и гипертермии, ионизирующему излучению и другим факторам высокая. В сложных организмах такие системы, как костная, соединительнотканная, хрящевая, обладают высокой устойчивостью к многим воздействиям. Противоположное явление обнаруживается в нервной

системе. И. П. Павлов писал, что «клетка (коры), так сказать, сторожевой пункт организма, владеет высшей реактивностью, быстрой утомляемостью».

В большинстве случаев реакции организма животных и человека на то или иное воздействие являются многокомпонентными в своем исполнительном звене, т.е. они включают ряд систем, органов и клеток и, соответственно, множество относительно элементарных функций. Степень изменения данных функций, комбинация и интеграция их в единую целостную реакцию, способную обеспечить полезный для организма эффект, определяются механизмами регуляции разного уровня. В эволюции может совершенствоваться и сама «элементарная» структура, и функция (фермент, рецептор, ионный канал, везикуляция и т. п.), но необозримые возможности для приспособления представляет рекомбинация включающихся в реакцию структур и функций (Д. С. Саркисов, А. М. Уголев).

Цель работы управляющих систем состоит в том, чтобы на основе комбинации и рекомбинации структур и функций сформировать реакцию, соответствующую свойствам раздражителя и свойствам организма по характеру, выраженности и локализации (генерализации). Отклонения реактивности, проявляющиеся изменением ее характера (дизергия), выраженности (гипо- и гиперергия) и локализации (генерализации), могут возникать как вследствие повреждения самой генетической программы, так и в результате нарушений ее реализации, прежде всего в системах управления жизнедеятельностью.

Выделяют *видовую, групповую и индивидуальную реактивность*. *Видовая, или первичная*, реактивность отражает свойства вида в целом, является его признаком; видовые особенности закреплены в генотипе всех индивидов данного вида и сформировались в эволюции в результате изменчивости, наследственности (консерватизма) и естественного отбора.

Вне зависимости от возраста и пола среди людей выделяются группы лиц, различающиеся по анатомо-физиологическим признакам, которые в свою очередь определяют своеобразие реактивных свойств организма, эти группы принято называть *конституциональными*. *Конституция* (лат. *constitutio* — состояние, устройство) — совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств организма человека, обусловленных наследственностью (генотипом), а также продолжительными влияниями окружающей среды.

Проблема конституции издревле привлекала внимание исследователей, и в основу выделения конституциональных типов авторы ставили различные морфологические, физиологические или психические особенности человека. Указывалось на важное значение телосложения, состояния скелета, степени развития

мышц, свойств соединительной ткани. Еще Гиппократ считал, что большую роль в определении свойств человека имеет темперамент. Рассматривалась существенная роль типа высшей нервной деятельности (И. П. Павлов), состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, скорости вегетативных реакций, активности эндокринных желез (прежде всего щитовидной железы) и др.

Конституциональные типы имеют важное значение для медицины, практической деятельности врача. Гален полагал, что совокупность наружных признаков, характеризующих строение тела и внешний облик человека, отражают его предрасположенность к определенным болезням. И в настоящее время многие авторы считают, что туберкулез, язвенная болезнь желудка и гипотоническая болезнь чаще встречаются у лиц с астенической конституцией. Между тем атеросклероз, желчнокаменная и гипертоническая болезни, а также сахарный диабет чаще характерны для лиц с гиперстенической конституцией. Наличие предрасположенности к ненормальным реакциям нередко на обычные по характеру и интенсивности воздействия, как это наблюдается при диатезах и идиосинক্রазиях, свидетельствует о существовании патологии конституции, которая имеет важное значение для клиники.

Различные формы *групповой реактивности* обуславливают соответствующие вариации свойств организма в пределах вида, однако наибольший вклад в это разнообразие вносит *индивидуальная реактивность*, т. е. особенности обмена, структуры и функций отдельных особей. Индивидуальная реактивность имеет особенно большое значение для врача, поскольку врач всегда имеет дело с определенным пациентом и стремится познать не только статические параметры его обмена, структуры и функций, но и реактивные свойства разных видов клеток, органов и физиологических систем. Определение возможного диапазона колебаний функций от минимальной до максимальной позволяет определить резервные возможности, а следовательно, возможности организма приспосабливаться к изменениям окружающей или внутренней среды.

Физиологическая и патологическая реактивность. Физиологической считают реактивность, обеспечивающую сохранение жизни и продолжение рода. Патологическая реактивность проявляется ограничением приспособляемости организма и его способности сохранять нормальную жизнедеятельность. Проявлением физиологической реактивности является, например, иммунитет, а патологической — аллергия.

Патологическая индивидуальная реактивность является результатом нарушения либо генетической программы (наследственные формы патологии), либо ее реализации (приобретенные формы

патологии). Обычно выделяют неиммуногенную и иммуногенную реактивность; последняя связана с особенностями деятельности иммунной системы и отражает реагирование на антигенные воздействия. Принято считать, что неиммуногенная реактивность проявляется реакциями организма на неантигенные воздействия (физические, химические, психогенные), хотя четкую границу между этими двумя формами реактивности провести невозможно. Даже при действии неантигенных факторов, например термических, может включаться иммунный стимул (как при ожоговой болезни), а при иммунопатологических процессах изменяются реактивные свойства разных физиологических систем и органов, кровообращения, крови, дыхания, пищеварения и др.

Неиммуногенная реактивность при патологии. Любое патогенное воздействие (механическая травма, ожог, отморожение, повышение или уменьшение в среде количества O_2 , недостаток питательных продуктов, действие яда и др.) включает местные и общие реакции приспособления. Среди таких проявлений реактивности, включающихся местно, как реакция на повреждение ткани, и в зависимости от выраженности, характера и локализации, определяющих его исход, следует назвать микроциркуляторные и органные сосудистые изменения, лейкоцитарную инфильтрацию и фагоцитоз поврежденных клеток, гемостатические реакции, субклеточную и клеточную регенерацию, гипертрофию и др. Важными проявлениями реактивности при повреждении могут стать такие, как изменение поведения, стресс, лихорадка, антигипоксические реакции газотранспортных и метаболических систем, антитоксические реакции печени, почек и желудочно-кишечного тракта, лейкоцитоз и др. В условиях изменения реактивности такая общая приспособительная реакция организма на повреждение, как стресс, может стать чрезмерно усиленной (*гиперергия*), и избыточный уровень глюкокортикоидов приводит к образованию эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте и инволюции тимико-лимфатического аппарата. Та же реакция на стресс может быть ослабленной (*гиперергия*), и недостаточная активация симпатико-адреналовой системы и системы АКГГ — глюкокортикоиды станет механизмом адинамии и острой сосудистой недостаточности. Существуют относительно устойчивые изменения реактивности, которые формируются у групп лиц или отдельных индивидов в определенных условиях. К ним можно отнести диатезы, фазовые состояния при неврозах и других формах патологии, шок и кому, терминальные состояния и др. Анергия особенно отчетливо проявляется в терминальных состояниях (преагональное состояние, агония, клиническая смерть). В этих условиях реакции организма и его физиологических систем выпадают по существу на все условные и безусловные сигналы.

Иммуногенная реактивность при патологии. Иммунная система определяет реактивность организма в отношении особых раздражителей — антигенов — и вследствие этого обеспечивает постоянство белкового и клеточного состава организма. Масса лимфоидных органов и тканей у взрослого человека составляет 1,2—1,5 кг.

Иммунная система состоит из трех взаимосвязанных компонентов: А-, Т- и В-систем.

А-система (лат. *adgere* — приклеиваться) — это мононуклеарные фагоциты, среди которых наиболее важной клеткой является моноцит. Клетки А-системы обуславливают чувствительность иммунной системы и обеспечивают передачу иммунного сигнала эффекторным клеткам — лимфоцитам.

Т-система (лат. *thymus* — вилочковая железа) — это Т-лимфоциты. Развитие Т-лимфоцитов начинается в костном мозге, где из гемопоэтической клетки образуется лимфопоэтическая клетка. В вилочковой железе, которая является центром данной системы, лимфопоэтическая клетка превращается в Т-предшественник, последний там же созревает в Т-лимфоцит. Т-лимфоциты имеются в тимусе, Т-зонах лимфатических узлов, в селезенке; они присутствуют в периферической крови. После получения антигенного сигнала от моноцита Т-лимфоциты трансформируются в свои предшественники лимфобласты (процесс бласттрансформации), которые пролиферируют и созревают в иммунные Т-лимфоциты. Этот клон клеток имеет специфические рецепторы к данному антигену и обеспечивает клеточный, трансплантационный и антибластомный иммунитет. Т-лимфоциты формируют аллергию замедленного типа. По функциональным характеристикам Т-система является неоднородной популяцией клеток. Среди них выделяют ряд разных клонов: Т-помощники (Т-хелперы, *T-helper*), Т-угнетатели (Т-супрессоры, *T-supressor*), Т-убийцы (Т-киллеры, *T-killer*) и др. Т-киллеры являются эффекторными клетками и реализуют иммунный ответ при воздействии на организм клеточных антигенов. Т-хелперы и Т-супрессоры являются клетками-регуляторами другого компонента иммунной системы, а именно В-системы: Т-хелперы повышают, а Т-супрессоры снижают ее активность.

В-система (лат. *bursa* — сумка) — это В-лимфоциты. У птиц центром данной системы является сумка Фабрициуса, где созревают В-лимфоциты. Предполагают, что у человека таким центром служат миндалины и пейеровы бляшки кишечника. В-лимфоциты начинают свое развитие из гемопоэтической стволовой клетки в костном мозге, где она превращается в лимфопоэтическую стволовую клетку. Последняя трансформируется в предшественник В-лимфоцита, который созревает в В-лимфоцит. В-лимфоциты находятся в миндалинах, пейеровых бляшках, В-зонах

лимфатических узлов, селезенке, периферической крови. После получения антигенного сигнала от моноцита В-лимфоциты трансформируются в лимфобласты, из которых образуются плазматические клетки. Эти клетки способны синтезировать специфические белки — иммуноглобулины, которые являются антителами к данному антигену и обеспечивают таким образом гуморальный иммунитет; В-лимфоциты формируют аллергию немедленного типа.

В процессе иммунного ответа перечисленные выше клетки тесно взаимодействуют друг с другом, обмениваясь различными сигналами. Такими сигналами являются разнообразные химические соединения — медиаторы иммунной системы (монокины и лимфокины), с помощью которых строится целостная система целесообразного поведения разных клеток. В свою очередь иммунная система регулируется всем организмом с помощью нейромедиаторов, тканевых факторов и гормонов. Среди последних наиболее важное значение принадлежит глюкокортикоидам и инсулину.

Специфические антитела появляются только у позвоночных животных, причем у холоднокровных обычно лишь при повышении температуры тела. Специфическая иммуногенная реактивность в полной мере формируется у теплокровных животных.

В образовании антител участвуют и макрофаги, и Т- и В-лимфоциты, что свидетельствует о важном значении клеточной кооперации в иммунном (и аллергическом) ответе организма на антигены (аллергены). После поглощения антигена макрофаги формируют иммунный стимул (иммуноген); активированные макрофаги стимулируют Т-хелперы с помощью ростового фактора (интерлейкин-1). В результате этого первичного клеточного взаимодействия формируются два сигнала: первый — иммунный (специфический), несущий информацию об антигене, второй — регуляторный (неспецифический), представляющий собой индуктор иммунопоэза (интерлейкин-2). Макрофаг и Т-хелпер передают соответственно первый и второй сигналы В-лимфоцитам; последние подвергаются бласттрансформации, пролиферируют и при созревании образуют плазматические клетки, синтезирующие комплементарные иммуноглобулины — антитела. Антителогенез может тормозиться Т-супрессорами, и при дефиците последних синтез аллергических антител может резко усиливаться, что имеет важное значение в формировании аутоаллергии.

В раннем периоде онтогенеза иммунная система приобретает толерантность к собственным клеткам и белкам (клонально-селекционный и изоляционный механизмы), а в случае изменений клеточного и белкового состояния, т.е. при появлении антигенов, она активируется и обеспечивает удаление этих клеток и

белков. Иммунная система может длительное время сохранять в «аппаратах» памяти информацию о ранее действовавших антигенах (*T-immune memory*, Т-клетки иммунологической памяти), и при инфекционных болезнях она обеспечивает формирование иммунитета — физиологической формы иммуногенной реактивности, обуславливающей устойчивость организма к инфекции.

Возможны разнообразные нарушения деятельности иммунной системы, приводящие к изменению реакции организма на антигенные и другие стимулы. При всем многообразии этих расстройств можно выделить *типовые формы нарушений иммунной системы*. В одних случаях иммунная система утрачивает способность реагировать на один или многие антигены выработкой специфических антител и иммунных лимфоцитов; это состояние (иммунная толерантность) иногда не представляет серьезной опасности для организма и даже может использоваться в терапии. В других случаях иммунная система не обладает способностью реагировать на антигены или утрачивает ее, это приводит к возникновению тяжелых форм патологии — лейкозам, аутоаллергии, сепсису и др. К таким формам нарушения иммунной системы относятся иммунные дефициты. И, наконец, возможна качественно другая форма патологии, при которой иммунная система бурно реагирует на антигены образованием антител и иммунных лимфоцитов, но в процессе этой защиты возникают тяжелые нарушения жизнедеятельности — *аллергия*.

Иммунная толерантность — состояние переносимости организмом антигенов без образования специфических антител или иммунных лимфоцитов. В этом случае при попадании или образовании в самом организме антигенов иммунная система не реагирует изменением своей функции, реактивность организма не перестраивается и антигены, например чужеродные белки и клетки, сосуществуют вместе со своими белками и клетками.

По биологическому значению иммунная толерантность разделяется на физиологическую, патологическую и искусственную. *Физиологическая толерантность* существует в норме; это переносимость иммунной системой собственных белков и клеток. *Искусственную, или лечебную, толерантность* воспроизводят с терапевтической целью для трансплантации органов и тканей. *Патологическая толерантность* может иметь место при развитии в организме опухоли: опухолевые клетки, имеющие свой отличный от других клеток антигенный состав, переносятся иммунной системой без образования антител или иммунных лимфоцитов, вследствие чего происходит рост опухоли.

Иммунные дефициты — недостаточность иммунной системы, проявляющаяся неспособностью осуществлять реакции клеточного и гуморального иммунитета и сопровождающаяся

высокой «склонностью» организма к инфекциям, аутоиммунной и онкогенной опасностью. *Иммунные дефициты* разделяются по происхождению на *первичные и вторичные*. Первые представляют собой наследственные или врожденные заболевания, для которых характерно недоразвитие или даже отсутствие иммунной системы либо отдельных ее компонентов. Вторые являются приобретенными и возникают в процессе жизни при действии болезнетворных факторов на организм или в результате иммунных или неиммунных заболеваний. По распространенности поражения иммунной системы выделяют А-, Т- и В-иммунные дефициты, а также комбинированные. Наследственные иммунные дефициты обусловлены появлением патологического гена и в результате нарушением созревания клеток иммунной системы.

В последние годы все большее значение придают приобретенным формам иммунного дефицита. Тяжелый иммунный дефицит может возникать при поражении организма лимфотропным вирусом; к таким формам патологии относится синдром приобретенного иммунного дефицита — СПИД. Характерным для СПИД является Т-иммунный дефицит, ослабление клеточного иммунитета. В результате у больных возникают опухоли (наиболее часто саркома Капоши или лимфома головного мозга) и тяжелые инфекции, вызванные простейшими, грибами и гельминтами. СПИД вызывается РНК-содержащим вирусом, который паразитирует в Т-лимфоцитах, в первую очередь в Т-хелперах.

Нередко приобретенным иммунодефицитам придают большее значение, чем это имеет место на самом деле: они являются следствием того или иного патологического процесса, и грамотная этиотропная терапия приводит к выздоровлению и быстрому и полному исчезновению вторичного иммунодефицита.

«Аллергия» (греч. — *allos* — иной, другой; *ergon* — действие) — термин, введенный Richet и Portie в 1903 г., означает «иное действие» антигена. Действительно, например, для получения анафилактического шока морской свинке под кожу вводят небольшую дозу (обычно 0,1 мл) антигена (в частности, нормальную лошадиную сыворотку). Эта первая доза называется сенсибилизирующей; она не вызывает каких-либо неблагоприятных видимых изменений. Если в дальнейшем, через 10—14 дней, этой морской свинке в кровь ввести 1—2 мл той же лошадиной сыворотки (разрешающая доза), то проявляется иное действие антигена, развивается анафилактический шок, в большинстве случаев приводящий к смертельному исходу.

Аллергия — типовой патологический процесс — возникает под влиянием различных по природе факторов, лежит в основе патогенеза большого числа заболеваний (инфекционно-аллергических, аутоаллергических) или сопутствует им в качестве ал-

лергических «наслоений», имеет типичные явления: образование комплексов антиген — антитело, синтез или высвобождение готовых медиаторов аллергии и характерные нарушения структуры и функции клеток, органов и тканей (в частности, аллергическое воспаление и др.).

Аллергия в отличие от иммунитета является так называемой патологической формой иммуногенной реактивности, поскольку при всех вариантах аллергические реакции вызывают повреждение тканей (аллергическое воспаление, анафилактический шок, иммунопатологические процессы и т.п.). Аллергия может возникать и под влиянием таких факторов, которые не вызывают иммунитета, — физических (охлаждение, облучение и др.), химических (пыльца растений, сульфаниламиды, тиамин), биологических (перхоть животных). В формировании аллергии участвуют особые антитела — реагины, относящиеся к IgG. Реагины обладают сродством к собственным тканям, фиксируются на мембранах клеток и в норме обнаруживаются в очень низком титре. Иммунитет характеризуется высокой устойчивостью организма к антигенам, аллергия же, напротив, — низкой устойчивостью.

Но иммунитет и аллергия имеют сходства; они могут быть вызваны одним антигеном. Например, у морской свинки в зависимости от дозы, кратности и места введения нормальная лошадиная сыворотка может вызвать либо иммунитет, либо аллергию, в частности анафилактический шок. Иммунитет и аллергия имеют общий период развития — иммунизацию (сенсбилизация), в основе которого лежит перестройка деятельности иммунной системы и выработка гуморальных или клеточных антител. Причем и при иммунитете, и при аллергии может нарастать титр антител одного класса (например, M, G), выполняющих защитную функцию, т. е. способствующих элиминации антигена («блокирующие» антитела). Иногда после прекращения аллергии и при искусственном снижении титра аллергических антител устойчивость организма к аллергену может повышаться, как это имеет место при иммунитете. И, наконец, аллергены включают неспецифические приспособительные процессы, например воспаление, которое направлено на локализацию, уничтожение и элиминацию данных чужеродных агентов. Таким образом, аллергическая реакция становится способом удаления аллергена, сохранения белкового и клеточного гомеостаза и индивидуальности организма, хотя этот способ реализуется с повреждением тканей.

Этиология аллергии; роль аллергена и реактивности организма. Причиной аллергии является антиген; в приложении к данному патологическому процессу его обычно называют аллергеном. *Аллерген* — чужеродное вещество (или клетка), которое при попадании или образовании в орга-

низме приводит к появлению специфических антител либо лимфоцитов (сенсibilизированных лимфоцитов). По происхождению выделяют две группы аллергенов: экзогенные и эндогенные. *Экзогенные аллергены* разделяются на *инфекционные и неинфекционные*. *Эндогенные аллергены*, или *аутоаллергены*, образуются в самом организме. К ним относят *естественные и приобретенные* аллергены. *Естественными аутоаллергенами* считают белки и клетки органов, не имевших в раннем периоде онтогенеза контакта с иммунной системой, поэтому последняя не обладает толерантностью к ним. Это относится к белкам и клеткам мозга, щитовидной железы, яичек, тканей глаза. К *приобретенным* относят инфекционные и неинфекционные аутоаллергены, а также клетки-мутанты. *Инфекционные аутоаллергены* включают так называемые комплексные и промежуточные аутоаллергены. Комплексные аутоаллергены образуются в результате соединения микробов или их токсинов с клетками (белками) тканей макроорганизма, а промежуточные — вследствие включений в клетки тканей макроорганизма вирусов (например, вирусов бешенства, полиомиелита), что может приводить к изменению антигенных свойств клеток или образованию белков — аллергенов.

К *неинфекционным аутоантигенам* относятся собственные белки крови и тканей, свойства которых изменены под влиянием различных (чаще физических) факторов. Так возникают ожоговые, лучевые, холодовые и многие другие аутоаллергены, которые соответственно вызывают аутоаллергические проявления ожоговой болезни, лучевой патологии, состояние холодовой аутоаллергии и др.

Антигены (аллергены) принято разделять на *полноценные и неполноценные (гаптены)*. Первые при попадании в организм или образовании в нем самом сразу формируют иммунный стимул и приводят к образованию антител или сенсibilизированных лимфоцитов. Так действуют, например, чужеродные белки и клетки. Гаптены формируют иммунный стимул и приводят к образованию антител или сенсibilизированных лимфоцитов только после взаимодействия с белками и клетками самого организма. Так действуют, например, галоиды (йод, бром и др.), ароматические соединения и др.

Факторы, изменяющие индивидуальную реактивность, трансформируют естественно протекающие иммунные реакции, делая их повреждающими или имеющими как отрицательное, так и положительное значение. Действительно, в нормальном организме постоянно вырабатываются гуморальные антитела IgM, IgG и IgA, которые связывают антигены и способствуют элиминации поступающих в организм или образующихся в нем самом антигенов. Также постоянно образуются иммунные Т-киллеры, которые уничтожают естественно отмирающие клетки и клет-

ки-мутанты. И эти же по существу иммунные реакции в определенных условиях становятся основой развития аллергии и аллергического повреждения органов и тканей.

Аллергия относится к тем патологическим процессам, в которых особенно отчетливо видна «сопряженность» влияния аллергена и реактивности организма. Здесь проявляется важная роль обоих этих факторов в возникновении, развитии и завершении патологического процесса. Свойства антигена и особенности его действия на организм определяют специфичность антител, характер образующихся комплексов антиген — антитело, форму аллергии и ее тяжесть, вероятность включения аутоаллергического процесса и т. п. Наряду с этим в формировании всех этих особенностей одновременно немаловажное значение имеет общая и иммуногенная реактивность, что связано в первую очередь со своеобразием деятельности регулирующих неиммунных и иммунных механизмов.

Общие закономерности развития аллергии; стадии и механизмы аллергической реакции. В процессе формирования аллергической реакции выделяют три связанных между собой стадии: *иммунную (сенсibilизация), патохимическую и патофизиологическую (патоморфологическую).*

Сенсibilизация (лат. *sensibilibus* — чувствительность) — состояние повышенной чувствительности организма к аллергену, в основе которого лежит накопление в организме аллергических антител. Однако сенсibilизация — это не только трансформация деятельности иммунной системы. В данный период происходит изменение активности нейронов разных уровней ЦНС, эндокринных желез, кровообращения и др.

При аллергии в организме человека могут накапливаться различные антитела, которые характерны для определенных форм и во многом определяют своеобразие проявлений аллергии. Выделяют *гуморальные и клеточные аллергические антитела*. Первые представляют собой иммуноглобулины, а вторые — Т-лимфоциты. Гуморальные антитела появляются при изменении деятельности В-системы, а клеточные — Т-системы, хотя следует учитывать тесную регуляторную связь обеих этих систем, возможность возникновения комбинированной формы аллергии с участием и В-, и Т-системы, а также вероятность последовательного их включения. Гуморальные антитела имеют ведущее значение в развитии *гиперчувствительности (аллергии) немедленного типа* — ГНТ (анафилаксия и атопия), а клеточные антитела — в развитии *гиперчувствительности (аллергии) замедленного типа* — ГЗТ (бактериальная, контактная аллергия и др.).

Помимо анафилактических (IgG), выделяют атопические (IgE) антитела (реагины); поскольку они имеют максимальное сродство к клеткам кожи и слизистых оболочек, где могут

сохраняться продолжительное время. В норме IgE-антитела обнаруживаются в крайне низком титре; увеличение их количества и развитие атопических реакций обусловлены наследственной предрасположенностью к аллергии. Считают, что такая предрасположенность наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

При анафилаксии и атопии, помимо указанных выше, встречаются особые гуморальные антитела, играющие защитную роль; их называют *блокирующими*. Блокирующие антитела не имеют сродства к клеткам и не фиксируются на цитолемме. В максимальном титре они обнаруживаются при иммунитете, а при аллергии эти антитела не вызывают повреждения тканей. Напротив, блокирующие антитела связывают аллергены в гуморальных средах организма, делая их доступными для ферментного расщепления и поглощения фагоцитами, тем самым обеспечивая элиминацию. Блокирующие антитела являются комплемент-несвязывающими и относятся к IgM или IgA. Таким образом, оказывается, что при аллергии иммунная система на антигенный стимул реагирует одновременно как повреждающей (выработка аллергических антител), так и приспособительной (выработка иммунных антител) реакцией.

Патохимическая стадия. После взаимодействия аллергена и антитела в гуморальных средах и/или на мембранах клеток разных тканей образуются комплексы аллерген — антитело. Последние активируют образование и высвобождение *медиаторов аллергии*, поэтому вторую стадию развития аллергической реакции обычно называют патохимической. В зависимости от характера аллергена образуются различные (гуморальные и клеточные) антитела и иммунные комплексы, что определяет разный вид медиаторов аллергии (медиаторы ГНТ и ГЗТ). Характер аллергена (чужеродный белок или пыльца растений) во многом обуславливает клинический вариант аллергии даже в пределах одного типа гиперчувствительности [например, ГНТ (анафилаксия и атопия)], в развитии которой проявляется своеобразие участвующих медиаторов. В соответствии с закономерностями антагонистической регуляции функций в развитии аллергической реакции существенную роль играют не только (а иногда и не столько) медиаторы аллергии, но и *антимедиаторы*, подавляющие аллергическую реакцию и определяющие ее завершение. Характер участвующих при аллергии антимедиаторов также зависит от типа гиперчувствительности и, следовательно, от природы аллергена.

Выделяют две группы медиаторов, высвобождение которых связано с образованием или гуморальных, или клеточных антител и, соответственно, действующих либо при ГНТ, либо при ГЗТ. К медиаторам немедленной аллергии (ГНТ) относятся ана-

филатоксин, гистамин, кинины, простагландины (ПГ), медленно реагирующее вещество анафилаксин (МРВ-А), факторы полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и др. Анафилатоксин — С3- и С5-компоненты комплемента — высвобождаются из последнего в результате повышения его эстеразной активности при связывании с комплексом аллерген — антитело.

Анафилатоксин — один из наиболее сильнодействующих токсических веществ, образующихся при анафилактическом шоке, и вызывающий кратковременное сокращение гладких мышц сосудов, кишечника, бронхиол с последующим их расслаблением. Следствием последнего являются, в частности, вазодилатация и артериальная гипотония. Анафилатоксин вызывает также выделение гистамина из лаброцитов и активных лизосомных гидролаз из ПЯЛ. Комплекс антиген — антитело высвобождает *гистамин* из лаброцитов и базофилов, а также активирует систему калликреиноген — калликреин, в результате чего фермент калликреин из α_2 -глобулина (кининогена) образует активные компоненты — *кинины* (брадикинин и каллидин). Гистамин и кинины при усиленном высвобождении в процессе аллергических реакций вызывают те же эффекты, что и при воспалении. Вместе с тем, помимо местного действия при аллергии, данные медиаторы могут участвовать в развитии общих нарушений, например шоковых и коллаптоидных состояний.

Простагландины (ПГ₂), образуясь из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы в мембранах клеток — мишеней аллергических реакций, увеличивают проницаемость стенок микрососудов, вызывают вазодилатацию, агрегацию тромбоцитов и образование микротромбов.

МРВ-А является сложным соединением, содержащим лейкотриены (ЛТ). ЛТ образуются в мембранах клеток — мишеней аллергической реакции из арахидоновой кислоты при активации липооксигеназы в случае действия комплекса антиген — антитело и анафилатоксина. При аллергии наибольшее значение имеют ЛТВ₄, вызывающий активацию фагоцитоза, а также ЛТС₄ и ЛТД₄, приводящие к спазму бронхиол и гиперсекреции желез их слизистой оболочки, в результате чего при аллергической бронхиальной астме затрудняется выдох. Как гистамин и кинины, ЛТ повышают проницаемость стенок микрососудов и вызывают выход плазмы крови в ткань, способствуя развитию аллергических отеков.

Существенную роль в формировании аллергических реакций играют *ПЯЛ*. Важное значение имеют базофилы, выделяющие гистамин, серотонин и другие медиаторы. Не меньшую роль играют нейтрофилы. При аллергической стимуляции нейтрофилы высвобождают лизосомные гидролазы, повреждающие ткани и стенки сосудов, либераторы гистамина и тромбоцитакти-

вирующий фактор (ТАФ). ТАФ представляет собой «совокупность» фосфолипидов, вызывающих агрегацию тромбоцитов, высвобождение из них серотонина и тромбозы. ТАФ стимулирует также образование ЛТ и повышает проницаемость стенок микрососудов. Своеобразную медиаторную функцию выполняют активные формы кислорода и галоидов (прежде всего анион-радикал кислорода — O_2^-), перекись водорода — H_2O_2 и активированный хлор), продуцируемые ПЯЛ под влиянием аллергенов и комплексов аллерген — антитело. Этот так называемый «окислительный взрыв» («окислительный фагоцитоз») обеспечивает уничтожение возбудителей инфекций (а следовательно, их антигенов) и может участвовать в аллергическом повреждении ткани.

Ко второй группе медиаторов, выделяемых сенсибилизированными лимфоцитами и макрофагами при их взаимодействии с клетками-мишенями, относятся *лимфокины*. Среди лимфокинов выделяют лимфотоксины, митогенные факторы (факторы бласттрансформации) и модуляторы аллергической реакции. Лимфотоксины представляют собой, вероятно, лизосомные ферменты, вызывающие повреждение и гибель клеток-мишеней, в том числе клеток собственных тканей, обусловивших аллергическую реакцию. Митогенный фактор, например интерлейкин-2, выделяемый Т-хелперами, стимулирует пролиферацию сенсибилизированных лимфоцитов, предварительно трансформируя их в лимфобласты, и обеспечивает появление клона Т-киллеров. Последние имеют аффинитет к аллергену. Факторы-модуляторы представляют собой разнообразные вещества, выделяемые лимфоцитами и макрофагами и определяющие характер и выраженность аллергической реакции. Например, фактор повышения проницаемости лимфатических узлов увеличивает проницаемость стенок сосудов узлов, способствуя выходу и перемещению лимфоцитов в область аллергической реакции. Фактор торможения миграции макрофагов способствует их скоплению в области реакции и формированию гранулем.

Аллергическая, как и физиологическая, иммунная реакция контролируется не только медиаторами иммунной системы и специализированными регулирующими системами, например инсулиновой и минералокортикоидной, обуславливающими высокий уровень иммунных и иммунопатологических реакций. Наряду с этим в соответствии с принципами саморегуляции, в частности, антагонистической регуляции, помимо медиаторов, при аллергии высвобождаются и действуют *антимедиаторы*. Значение последних состоит в снижении чрезмерно усиленных реакций и прекращении их. Недостаточность антимедиаторных механизмов может стать одним из факторов, способствующих развитию аллергии, например аутоаллергии (недостаточность Т-супрессоров).

Многие аллергические реакции могут прекращаться самостоятельно, и в этом случае в зоне этих реакций нередко обнаруживается скопление эозинофилов. Эозинофилы фагоцитируют комплексы аллерген — антитело и высвобождают группу соединений, разрушающих медиаторы аллергии. Существенно, что стимулом скопления эозинофилов в зоне разворачивания аллергической реакции является хемотаксический фактор эозинофилов (ХФЭ), который высвобождается нейтрофилами. Таким образом, оказывается, что клетки, генерирующие медиаторы аллергии, параллельно включают и антимедиаторы аллергической реакции. Эозинофилы высвобождают эстеразы, разрушающие анафилатоксин, гистаминазу, инактивирующую гистамин, карбоксиполипептидазу, разрушающую кинины, арилсульфатазу, вызывающую распад МРВ-А. Эти антимедиаторы действуют главным образом при ГНТ. Антимедиаторные гормоны — глюкокортикоиды (кортизол, кортизон и гидрокортизон) — эффективны и при ГНТ, и при ГЗТ. Кроме того, эти гормоны действуют на всех стадиях аллергической реакции: стадии сенсибилизации, патохимический и патофизиологический периоды. Они ослабляют макрофагальную реакцию и ингибируют фагоцитоз, тормозят пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, угнетают антителогенез, снижают синтез и высвобождение медиаторов аллергии, а также снижают их рецепцию и усиливают разрушение. Баланс, который устанавливается между медиаторными и антимедиаторными системами регуляции, определяет выраженность и динамику развития аллергических реакций, обуславливая и особенности их завершения.

Патологическая (патоморфологическая) стадия аллергической реакции характеризуется нарушением обмена, структуры и функции клеток, органов и систем, возникающим под влиянием комплексов аллерген — антитело, медиаторов аллергии и вторично возникающих нарушений в организме. Местно эта альтерация проявляется чаще всего сосудисто-некротическими изменениями при ГНТ и лимфоноцитарной инфильтрацией ткани при ГЗТ. Указанные морфологические нарушения сопровождаются повреждением функций клеток, органов и систем. Вместе с тем структурно-функциональные изменения в тканях при немедленной и замедленной аллергии нельзя рассматривать только как повреждающие. Возникающие при феномене Артюса — Сахарова местные расстройства кровообращения, микротромбозы, дистрофия и некроз клеток способствуют фиксации аллергена на месте введения и его элиминации вместе с поврежденной тканью. Лимфоноцитарная инфильтрация ткани в месте появления аллергена при ГЗТ вследствие образования гранулемы отделяет эту зону от окружающей ткани, а в дальнейшем подвергается склерозу.

В зависимости от скорости и механизмов развития аллергия разделяется на немедленную (ГНТ) и замедленную (ГЗТ). К *немедленной аллергии* относятся анафилаксия и атопия (см. ниже), а к замедленной — бактериальная аллергия (туберкулиновые реакции), контактная (контактный дерматит) и некоторые другие аллергии. Немедленная аллергия характеризуется сравнительно быстрым развитием ее проявлений после действия разрешающей дозы аллергена, обычно до 6—8 ч, а замедленная — сутки, недели). Это связано с особенностями локализации антител: при немедленной аллергии гуморальные антитела присутствуют в жидких средах организма, что особенно важно — в крови. При *замедленной аллергии* клеточные антитела находятся в тканях, в местах развития аллергической реакции. Поэтому для получения пассивной сенсibilизации при ГНТ можно использовать сыворотку крови, а при ГЗТ — клетки крови и лимфатических узлов, в которых имеется фактор переноса (макрофаги, лимфоциты). Первый вариант аллергии является результатом изменения деятельности В-системы и продукции гуморальных антител, а второй вариант — результатом изменения Т-системы и продукции клеточных антител (Т-киллеров).

При немедленной аллергии включаются медиаторы немедленного действия, например гистамин, кинины, простагландины, и эффективная десенсибилизация возможна с помощью соответствующих лекарственных средств (димедрол, индометацин и др.). При замедленной аллергии включаются медиаторы замедленного действия — лимфокины, и эффективная десенсибилизация осуществляется глюкокортикоидами (кортизол и др.). Мишенью аллергической альтерации при ГНТ являются обычно микрососуды, слизистые оболочки, кожа, гладкие мышцы, где развиваются так называемые васкулярно-некротические изменения. Мишенью аллергической альтерации при ГЗТ служат разные ткани, где формируется лимфомоноцитарная инфильтрация.

В настоящее время широкое распространение получила классификация аллергических реакций по Gell—Coombs, основывающаяся на особенностях взаимодействия аллергена и антитела, а также пусковых механизмов аллергической альтерации тканей. По Gell—Coombs выделяют 4 типа (по классификации некоторых других авторов — 6) аллергических реакций.

При аллергических реакциях I типа, которые называются анафилактическими или атопическими, гуморальные аллергические антитела (IgE, IgG) фиксированы на мембранах клеток-мишеней. В этом случае аллергены, находящиеся в гуморальной среде, присоединяются к фиксированным антителам, вызывая высвобождение медиаторов аллергии и повреждение клеток. Указанный процесс лежит в основе многих клинических форм анафилаксии и атопии, которые протекают остро и проявляются

повреждением микрососудов, эпителия слизистых оболочек и кожи, гладких мышц.

При аллергических реакциях II типа, которые называются цитотоксическими или цитолитическими, аллергены фиксированы на мембранах клеток или же являются составной частью клеток. Часто аллергеном служит гаптен, например лекарственное соединение, фиксированное на мембране клеток. Гуморальные антитела соединяются с аллергенами, и поскольку последние нередко бывают клетками крови, то в результате происходят их агглютинация и лизис.

Цитотоксические реакции II типа основываются на двух механизмах — комплементзависимом лизисе (внеклеточный цитолиз) и антителозависимом фагоцитозе (внутриклеточный цитолиз) клеток-мишеней. При действии цитотоксических гуморальных IgG-антител происходит активация комплемента (сначала C1-4-, затем C5-9-компонентов) с последующим цитолизом (C9-компонент), например, циркулирующих клеток крови. Включение фагоцитарной реакции обеспечивается тем, что макрофаги имеют рецепторы к Fc-фрагменту IgG и C3-компоненту комплемента. В результате взаимодействия IgG с клеточным аллергеном (через Fab-фрагмент IgG) фагоциты осуществляют аттракцию клетки-мишени с ее последующим фагоцитозом. Указанные два механизма аллергической реакции нередко обозначают как реакции типа IIa по Gell—Coombs. Помимо реакций типа IIa, существуют реакции типа IIб (см. ниже), которые называют антителозависимым Т-клеточным цитолизом, отличающимся от цитолитического действия сенсibilизированных Т-лимфоцитов (IV тип реакций по Gell—Coombs) на клетки-мишени.

Примерами состояний, в основе которых лежат аллергические реакции II типа, являются гемолиз эритроцитов при групповой или резус-несовместимости, лекарственные и аутоаллергические гемолитические анемии, аутоаллергический тиреоидит и аспермия и др.

Аллергические реакции III типа обычно называют иммунокомплексными. В гуморальных средах образуются иммунные комплексы, включающие в себя обычно совокупность аллергенов и гуморальных антител. Эти комплексы активируют систему комплемента, компоненты которого изменяют свойства эндотелия сосудов, их проницаемость, а также активность ПЯЛ. Иммунные комплексы фиксируются на стенках микрососудов и могут сами повреждать их. Следствием этого становится инфильтрация стенки сосудов и тканей, окружающих ПЯЛ. Лизосомные гидролазы лейкоцитов разрушают эти иммунные комплексы и клеточные элементы тканей, появляются местные нарушения кровообращения, тромбозы и альтеративное аллергическое воспаление. Подобные реакции лежат в основе патогенеза сывороточ-

ной болезни, феномена Артюса — Сахарова, диффузного гломерулонефрита и др.

В литературе данные заболевания нередко обозначаются как болезни иммунных комплексов. Это понятие, как и ряд других (болезни гемоглобина, болезни лизосом и т. п.), нельзя считать удачным. Слово «болезнь» принято использовать в приложении к организму, с определенным допущением — лишь к органам и системам (болезни почек, системы кровообращения и т.п.). Ниже будет показано, что иммунные комплексы являются факторами сопряжения специфической, иммунной, и неспецифической, фагоцитарной, защитных реакций. Лишь при недостаточной макрофагоцитарной реакции, элиминирующей иммунные комплексы, и при особой иммунохимической организации иммунные комплексы вызывают повреждающие эффекты.

Аллергические реакции IV типа — замедленные реакции (так называемого туберкулинового типа) часто возникают при действии клеточных аллергенов или аутоаллергенов. В данном случае антителами являются Т-лимфоциты, реакции характеризуются лимфомоноцитарной инфильтрацией при сравнительно медленном развитии. Формирование ГЗТ связано с несколькими механизмами. Они вызывают цитолитические реакции sensibilizированных Т-лимфоцитов (антителонезависимый Т-клеточный цитолиз). Эти реакции участвуют в развитии вирусного гепатита В, противоопухолевого и трансплантационного иммунитета.

Реакции туберкулинового типа обуславливают развитие местных инфильтратов и некроза при аллергических пробах на ГЗТ при туберкулезе, бруцеллезе и др. Эти реакции возникают также при ревматизме, ревматоидном артрите и системной красной волчанке (СКВ). Таким образом, аллергенами в ряде случаев могут стать возбудители специфической инфекции. *Контактные аллергические реакции* лежат в основе контактного дерматита, возникающего при взаимодействии sensibilizированных Т-лимфоцитов с апплицированными на кожу гаптенами: 2,4-динитрохлорбензолом (2,4-ДНХБ), оксазолоном, пикрилхлоридом, солями тяжелых металлов, антибиотиками, сульфаниламидами. *Гранулематозные реакции* формируются при инфекциях (при сыпном и брюшном тифе, туберкулезе, сифилисе, бруцеллезе, лепре, лейшманиозе, микозах и др.), ревматизме, бериллиозе, саркоидозе, болезни Крона и многих других. *Кожная базофильная аллергия* (реакция Джеймса — Мотта) возникает при внутрикожной sensibilизации белками в малых дозах, как это имеет место в случае вакцинации детей дифтерийным токсином, частично нейтрализованным антитоксином (псевдореакция Шика).

В последнее время выделяют *аллергические реакции V и VI типа*. К V типу относят реакции, связанные с появлением анти-

тел (аутоантител) к естественным физиологически активным веществам (гормонам, медиаторам и т. п.), но особенно — к их специализированным рецепторам в клеточных мембранах. Рассматриваемые антитела в зависимости от концентрации и особенностей взаимодействия с детерминантами рецепторов могут или стимулировать, или угнетать функцию клетки-мишени. Считается, что такие антитела существуют в нормальных условиях, и в этом случае они выполняют регуляторную функцию. Наибольшее значение аллергических реакций V типа проявляется в нервной, эндокринной и других регулирующих системах. Патологическое ингибирование активности возникает при образовании аутоантител к тироглобулину (тиреоидит), инсулину (инсулинрезистентные формы диабета), внутреннему фактору Кастла (пернициозная анемия), гастрину (гастрит), а также к холинорецепторам скелетных мышц (миастения), АКТГ-рецепторам (болезнь Аддисона), инсулиновым рецепторам (сахарный диабет). Патологическая активация связана с образованием стимулирующих, например тиреоидстимулирующих антител. Тиреоидстимулирующие антитела (IgG) в литературе обозначаются LATS (англ. — *Long acting thyroid stimulator*); они соединяются своим Fab-фрагментом с ТТГ и пролонгируют его действие на соответствующие рецепторы щитовидной железы. Кроме того, существуют антитела (LATS-protector), которые защищают LATS от разрушения и повышают чувствительность ТТГ-рецепторов. LATS и LATS-protector могут участвовать в развитии гипертиреоза. Обнаружены аналогичные стимулирующие антитела к рецепторам инсулина, Н-холинорецепторам двигательных структур мозга (участие в развитии эпилепсии) и др.

К VI типу (или типу IIb по Gell—Coombs) относят антителозависимую Т-клеточную цитотоксичность. Хотя антителозависимый Т-клеточный цитолитический процесс осуществляется экстрацеллюлярно, он может происходить в отсутствие комплемента и обеспечивается К-клетками (киллерные клетки) Т-системы, имеющими на цитолемме рецепторы к Fc-фрагментам IgG. В-лимфоциты не обладают такой цитолитической активностью, а эффективность К-клеток выше, чем фагоцитов. Указанный механизм имеет значение в формировании противоопухолевого иммунитета, реакции отторжения трансплантата, хронического прогрессирующего гепатита и др.

Аллергию разделяют также на *местную* и *общую*. Местной аллергией называют состояния с локальными проявлениями аллергической альтерации. Характерными примерами местной аллергии являются феномены Артюса — Сахарова, Овери и Праустница — Кюстнера, локализованный вариант Санарелли — Шварцмана и др. Под общей аллергией понимают состояния, для которых типичны генерализованные системные или много-

системные проявления, например анафилактический шок, сывороточная болезнь, бронхиальная астма и т.п.

С общепатологической и клинической позиций среди разных форм аллергии наибольшее значение имеют анафилаксия, атопия и ГЗТ.

Анафилаксия (anaphylaxia; греч. ana — вновь, aphyloxis — беззащитность) — форма ГНТ, обычно развивающаяся при действии сильных аллергенов, например чужеродных белков (сывороточные белки животных другого вида), хотя описано развитие анафилаксии у человека при введении даже витаминов. К анафилаксии относятся анафилактический шок, сывороточная болезнь, феномены Артюса — Сахарова и Овери, местный вариант феномена Санарелли — Шварцмана и др.

Анафилактический шок является аллергической реакцией I типа по Gell—Coombs. У человека анафилактический шок (как и другие анафилактические реакции) обычно возникает под влиянием аллергена на фоне имеющейся сенсибилизации. Разрешающим фактором могут стать сыворотки и вакцины (используемые с диагностической, лечебной или сенсибилизирующей целью), ферменты и гормоны белковой или полипептидной природы, пищевые продукты (рыба, яйца, молоко), секрет насекомых (при укусах). Среди гаптенон следует назвать антибиотики (пенициллин, тетрациклин, левомецетин и др.), сульфаниламиды, ПАСК, витамины и др.

В патогенезе анафилактического шока наибольшее значение имеют IgE-антитела с последующим вовлечением в аллергическую реакцию лаброцитов и базофилов и высвобождением клеточных и гуморальных медиаторов ГНТ. В развитии шока главную роль играют гистамин, анафилатоксин (C3- и C5-компоненты комплемента), кинины, простагландины, МРВ-А и др. Эти медиаторы вызывают группу патологических реакций, которые обуславливают клинические проявления шока. К ним относятся системная вазодилатация с нарушением микрогемодинамики, что завершается стазом, гемолизом, признаками ДВС-синдрома; сокращение гладких мышц бронхов и кишечника с гиповентиляцией легких и расстройствами моторики органов пищеварения; повышение сосудистой проницаемости, которое может приводить к отеку гортани, легких и мозга.

В генезе анафилактического шока у человека важное значение имеет легочная недостаточность вследствие спазма бронхов и гиперсекреции желез их слизистой оболочки, к чему могут присоединиться сокращение печеночных вен и гиповолемия.

Сывороточная болезнь (часто называемая иммунокомплексной болезнью) возникает при введении с профилактической или терапевтической целью лечебных сывороток (противодифтерийная, противостолбнячная, противоботулиническая, антирабическая и

др.), γ -глобулина, иммуноглобулинов, столбнячного анатоксина; иногда при переливании плазмы крови, инъекции некоторых гормонов (например, инсулин, АКТГ), ряда лекарственных средств, проявляющих свойства гаптенотен (пенициллин, сульфаниламиды), при действии яда насекомых. Возникновению сывороточной болезни способствует ряд условий: низкая степень очистки сыворотки, большая доза вводимого антигена (сывороточная болезнь развивается обычно при его избытке), недостаточное разрушение антигена в организме и низкий антителогенез, наследственная предрасположенность к реагированию на антигены образованием IgE-антител. Все эти факторы способствуют образованию иммунных комплексов, их персистенции в организме и отложению в тканях. При использовании несывороточных, например лекарственных, средств или иных воздействий иногда применяют понятие «синдром сывороточной болезни».

Сывороточная болезнь относится к ГНТ типа III по Gell—Coombs, иммунокомплексному повреждению, хотя в определенных случаях возможны различные варианты ее патогенеза и соответственно клинических проявлений. Выделяют острую, ускоренную и хроническую формы сывороточной болезни. *Острая форма* возникает на 7—15-й день после однократного введения аллергена, т.е. без предварительной сенсибилизации. *Ускоренная форма* возникает в результате повторного введения сыворотки. В подобных ситуациях проявления сывороточной болезни значительно более выражены; они могут приближаться к картине анафилактического шока или атопической бронхиальной астмы с характерными приступами вследствие повышенной продукции реагинов. *Хроническая форма* возникает при многократных ежедневных введениях чужеродного белка, в том числе тогда, когда инъекции аллергена приводят к его избытку, персистенции в организме и циркуляции иммунных комплексов с последующим ослаблением антителогенеза. Эта форма характеризуется развитием системного артериита с вовлечением в патологический процесс венул. Наиболее частой мишенью иммунных комплексов являются микрососуды клубочков почек, помимо этого и сосуды сердца, легких, поджелудочной железы и кожи с соответствующими клиническими проявлениями. Проявления хронической сывороточной болезни связаны прежде всего с развитием прогрессирующей почечной недостаточности с характерными для нее мочевым (олиго-полиурия, гипер-гипостенурия, микрогематурия и др.), кровяным (гиперазотемия, почечный ацидоз, дисиония) и клиническими (артериальная гипертензия, изменения сосудов сетчатки, отеки, главным образом на лице) синдромами.

Феномен Артюса — Сахарова воспроизводится у кроликов подкожным введением нормальной лошадиной сыворотки в

объеме 1—5 мл 5—6 раз через каждые 5 дней. Эта форма аллергии представляет собой острое некротическое воспаление, развивающееся в организме сенсибилизированного животного. Она относится к местному варианту ГНТ, анафилаксии. Ведущим патогенетическим механизмом феномена является иммунокомплексное повреждение (тип III по Gell—Coombs) с участием IgG-антител. Вместе с тем не исключается участие IgE-зависимых реакций. У человека аналоги феномена Артюса — Сахарова наблюдаются относительно редко. Считают, что явления, близкие к феномену Артюса — Сахарова, у человека могут возникать при сывороточной болезни, экзогенном аллергическом бронхиолоальвеолите («легкие фермера», «легкие птицеводов»), атопическом дерматите и лекарственной аллергии.

Для феномена Артюса — Сахарова характерна своеобразная этапность развития. В процессе сенсибилизации чужеродным белком образуются антитела и нерастворимые иммунные комплексы в форме преципитатов в просвете венул. В дальнейшем происходят связывание иммунных комплексов с комплементом и высвобождение активных его компонентов. Иммунные комплексы и компоненты комплемента вызывают хемотаксис нейтрофилов, фагоцитирование ими иммунных комплексов одновременно с развитием нейтрофильного васкулита на уровне капилляров и венул. Иммунные комплексы, лизосомные гидролазы нейтрофилов, вазоактивные медиаторы аллергии (компоненты комплемента, гистамин, компоненты системы гемостаза и кинины), потенцируя высвобождение друг друга, повреждают стенку микрососудов. Следствием этого становятся повышение проницаемости сосудов и отек, тканевые геморрагии и тромбоз. В последующем развиваются ограниченный некроз и отторжение ткани при удалении с ней аллергенов и иммунных комплексов. Таким «болезненным» способом, через гибель участка ткани или органа, организм сохраняет постоянство своего белкового состава.

Феномен Санарелли — Шварцмана проявляется в местной или генерализованной форме. Местная форма представляет собой геморрагическое воспаление с последующим некрозом кожи вследствие тромбоза микрососудов, развивающимся после внутрикожного введения эндотоксина (липополисахарида) грамотрицательных бактерий животным, предварительно сенсибилизированным внутривенным введением аллергена. Генерализованная форма возникает после многократного периодически повторяющегося (обычно через 24 ч) внутривенного введения тех же эндотоксинов. Она проявляется геморрагическими явлениями одновременно с образованием фибриновых сгустков в сосудах многих органов (ДВС-синдром), но особенно значительно в сосудах клубочков почек.

Атопия (греч. *atopia* — странность, необычность; странные болезни) — форма ГНТ, связанная с развитием IgE-зависимых реакций и возникающая при наследственной предрасположенности человека к аллергии. Антителами при атопии являются реактины — IgE, которые в нормальных условиях обнаруживаются в минимальном титре. Реактины в отличие от анафилактических антител (IgG-антитела) не дают реакцию преципитации, а комплекс аллерген — антитело не связывает комплемент; таким образом, атопия является комплементнезависимой формой аллергии. Атопия относится к аллергическим реакциям типа I по Gell—Coombs, при которых антитела фиксируются на мембранах разных клеток (лаброцитов, базофилов, эпителии слизистых оболочек мелких бронхов, кишечника, кожи и др.). Аллергическая реакция развивается при повторном введении аллергена, появляющегося в гуморальных средах и в дальнейшем взаимодействующего с фиксированными на мембранах клеток-мишеней реактинами.

Нередко аллергенами при атопии становятся вещества, поступающие в организм ингаляционным путем (пыльца трав, цветов и деревьев, споры грибов, эпидермис животных и человека); пищевые и лекарственные аллергены, возбудители инфекций (в том числе паразитарных). Аллерген может взаимодействовать с реактинами, будучи в форме мономера, в форме полимера, в форме моно-, би- или поливалентного конъюгата. В форме полимера, соединяясь с несколькими Fab-фрагментами IgE, аллерген одномоментно вызывает усиленную стимуляцию клетки-мишени.

В развитии атопии существенное значение может иметь вирусная инфекция. Есть ряд доказательств того, что вирусы Эпштейна — Барр, цитомегаловирус и вирус краснухи являются агентами, предрасполагающими к атопии. В частности, вирус Эпштейна — Барр является митогеном В-лимфоцитов, и при дефиците Т-супрессоров он стимулирует продукцию IgE. Перечисленные вирусы снижают активность Т-супрессоров у лиц с атопией в отличие от здоровых людей. У детей с атопией обнаруживаются в высоких титрах антитела к этим вирусам, хотя в отношении других вирусов подобной закономерности не наблюдается. Титр IgE-антител против вируса краснухи чаще нарастает у детей с атопическими ринитами и бронхитами. Есть и другие доказательства связи вирусной инфекции и атопии, проявляющейся на других стадиях последней. Интерферон, продуцируемый при указанных вирусных инфекциях, стимулирует IgE-зависимое высвобождение медиаторов аллергии из лаброцитов и базофилов. Есть данные о том, что в развитии атопии у новорожденных могут играть роль не только вирусы, но и эндотоксины ряда бактерий, стимулирующие пролиферацию В-лим-

фоцитов и гиперпродукцию IgE. Это происходит при попадании в детский организм бактерий при искусственном вскармливании (например, кишечной палочки, эндотоксин которой является митогеном В-лимфоцитов).

Важным механизмом атопии является недостаточность Т-супрессоров (и/или возрастание активности Т-хелперов), контролирующих синтез антител, следствием чего становится активация реактиногенеза при аллергенной стимуляции. Еще одним механизмом патогенеза считают дефект синтеза и свойств сывороточного и секретлируемого IgA, обеспечивающего устойчивость слизистых оболочек к аллергенам. У пациентов с атопией обнаруживаются повышение проницаемости слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, снижение хемотаксиса нейтрофилов и активности ферментных систем фагоцитирующих клеток (ПЯЛ, макрофагов) в органах, изменение ферментного состава секретов бронхов и слюны, изменение кислотности желудочного сока, аномалии носовых ходов, нарушение свойств эпителия и его ворсинок в дыхательных путях, низкая активность антимадиаторов аллергии.

Наиболее частыми клиническими формами атопии являются *поллинозы* (атопические ринит и конъюнктивит, крапивница и отек Квинке, сенная лихорадка), атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит и др.

Гиперчувствительность замедленного типа (аллергия, опосредованная Т-лимфоцитами) связана с развитием реакций типа IV по Gell—Coombs, однако в таком «чистом виде» она встречается редко. Так, при контактном дерматите, помимо Т-лимфоцитов и мононуклеаров и соответственно лимфокинов, в развитии альтерации клеток-мишеней участвуют гуморальные IgE-антитела, лаброциты и базофилы (тип I по Gell—Coombs). Высвобождающиеся из них медиаторы ГНТ, например гистамин, повышают проницаемость микрососуда и модулируют активность Т-лимфоцитов. При реакции отторжения трансплантата и коллагеновых болезнях наряду с Т-киллерным механизмом повреждения действуют иммунокомплексные реакции (тип III по Gell—Coombs), вызывая характерные васкулярно-некротические изменения ткани и ее нейтрофильную инфильтрацию.

Хотя конкретные причины и механизмы включения Т-клеточного цитолиза, туберкулиновых, контактных и гранулематозных аллергических реакций еще требуют окончательной расшифровки, уже известна важная роль в развитии ГЗТ наследственно-конституциональных факторов. Последние определяются естественным процессом генетического контроля механизмов иммунитета. Генетический комплекс главной системы тканевой совместимости (гистосовместимости) — МНС (*Major Histocompatibility Complex*), которая в настоящее время по новой номенклатуре

Комитета экспертов ВОЗ (1976) обозначена HLA (*Human Leucocyte Antigene*), включает 4 локуса определенных хромосом. Эти локусы обозначены HLA-A, B, C и D. Наибольшее значение в развитии ГЗТ имеют HLA-A, B и D. Локусы A и B контролируют синтез соответственно 20 и 33 антигенов клеток многих тканей; эти антигены имеют наибольшее значение в формировании реакции отторжения трансплантата. Локусы B и D обуславливают развитие других вариантов ГЗТ: в частности, с HLA-B связано явление Т-клеточного узнавания и образования цитотоксических Т-лимфоцитов; гены локуса HLA-B8 определяют недостаточное функционирование Т-супрессоров, а гены локуса B27 — ингибирование иммунного ответа в целом. Следовательно, перечисленные локусы участвуют в возникновении и хронизации аллергического процесса, особенно при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, синдром Рейтера, сальмонеллезный артрит и др. Локус D контролирует синтез антигенов, расположенных на мембранах В-лимфоцитов. Эти гены обозначаются HLA-D/DR (или HLA-DR), их больше 7. Гены локуса DR, помимо этого, контролируют передачу информации об аллерегене, кооперацию макрофагов, свойства Т-хелперов и Т-супрессоров. Предполагают, что изменение связи и передачи информации от генов локусов HLA-B8 и HLA-DR может играть существенную роль в развитии иммунопатологических процессов, лежащих в основе СКВ, ревматоидного артрита, синдрома Гудпасчера и др.

Особенно важное значение в возникновении и развитии аллергии, особенно ГЗТ, но также реакции отторжения трансплантата и опухолей, имеют Т-супрессоры и соответственно соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Т-супрессоры могут снижать и образование, и активность клеток, участвующих в формировании ГЗТ; эти два способа реализации супрессорного действия названы *афферентным* и *эфферентным контролем*. Афферентный контроль осуществляется при первичной сенсibilизации, т.е. при поглощении аллерегена, образовании иммуногена и передаче его исполнительным иммунцитам. Эфферентный контроль осуществляется во время индукции ГЗТ, непосредственно приводящей к развитию проявлений этой реакции.

Супрессорные клетки представляют собой гетерогенную популяцию; выделяют Т-супрессоры 1-го (Ts1), 2-го (Ts2) и 3-го (Ts3) порядка. Эти клетки взаимодействуют друг с другом и выполняют определенную генетически детерминированную функцию; они отличаются друг от друга и могут быть определены по маркерам цитолеммы и функциональной активности. Предполагают, что субпопуляция Ts1 обеспечивает афферентный контроль ГЗТ и стимулирует Ts2; последние стимулируют Ts3, а эта субпопуляция обеспечивает эфферентный контроль ГЗТ. Взаи-

действие субпопуляций T_{s1}, 2 и 3 и их влияние на клетки-исполнители ГЗТ, вероятнее всего, реализуются с помощью медиаторов этих клеток, которые имеют крайне высокую эффективность действия. Выделяют специфические и неспецифические супрессорные медиаторы. Первые действуют на исполнительные клетки Т-системы (Т-киллеры), а вторые — на исполнительные клетки А-системы (моноциты и другие макрофаги). Недостаточность супрессорного механизма регуляции на том или ином уровне (генетическом, Ts-клеточном, медиаторном, рецепторном и исполнительном) может играть важную роль в развитии опухолей, отторжении трансплантата, возникновении ГЗТ и хронизации соответствующих заболеваний.

Цитолитические реакции связаны с действием сенсibilизированных Т-киллеров на клетки-мишени. После получения информации от клеток А-системы об аллергене (иммуногене) или в результате прямого контакта с ним сенсibilизированных Т-клеток последние подвергаются бласттрансформации и в процессе созревания дают клон Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к данному аллергену. В цитолитическом эффекте участвуют и клетки А-системы, мононуклеарные фагоциты, включение которых обеспечивается лимфокинами. Существует лимфотоксинзависимый и лимфотоксиннезависимый цитолитиз клеток-мишеней. При всех вариантах цитолитиза клетка-мишень гидратируется и набухает или же дегидратируется и сжимается (осмотический цитолитиз). Вероятно, это связано с нарушением мембранных процессов в клетке-мишени, включая изменение трансмембранного распределения Ca²⁺, активацию фосфолипаз, образование гидрофильного цитолеммального канала.

К заболеваниям, в основе которых лежит ГЗТ, относятся контактная аллергия (контактный дерматит), гранулематозные процессы (туберкулез, бруцеллез, туляремия, сыпной, брюшной тиф, лепра, саркоидоз, болезнь Крона, болезнь Хартмана и др.). Необходимым условием развития гранулематоза являются высокая устойчивость к фагоцитозу причинного фактора, длительная персистенция последнего вследствие его особых свойств (L-формы микобактерий туберкулеза, длительные лекарственные или пылевые воздействия), в связи с чем возникают хронизация процесса, недостаточность мононуклеарных фагоцитов, генетически детерминированное или же приобретенное преобладание числа (активности) Т-хелперов над таковыми Т-супрессоров (особенно при некоторых болезнях — саркоидозе, бериллиозе, ревматоидном артрите и др.). Главными медиаторами иммунного гранулематозного воспаления в большинстве случаев являются лимфо- и монокины (ГЗТ), которые обуславливают скопление и характер состава клеток гранулемы, стимулируют фибробласты и фиброзную трансформацию гранулемы, приводя к выздоровлению.

Аутоаллергия (греч. *autos* — сам, *allos* — другой, *ergon* — действие) — результат иного действия собственных антигенов — ненормальная, извращенная, реактивность организма по отношению к собственным белкам и клеткам. Наряду с понятием «аутоаллергический процесс» в литературе часто используются понятия «аутоиммунный», «иммунопатологический» и «аутоагрессивный процесс». Обычно они применяются как синонимы. Вместе с тем термин «аутоиммунный» явно неудачен: он скорее означает невосприимчивость собственных белков и клеток, т.е. приближается к иному понятию — к понятию толерантности, в то время как в основе аутоаллергии лежит нарушение толерантности организма к собственным белкам и клеткам. Аутоагрессия отражает некоторые особенности аутоаллергии, а именно свойство собственных иммунцитов и антител альтерировать клетки и ткани организма. Однако аутоагрессия может осуществляться и другими, неиммунными, факторами, например опухолевыми клетками, эндогенными ядами кишечника и другими, т.е. данное понятие значительно шире и не отражает специфику иммуногенной реактивности.

Аутоаллергия — распространенное явление в патологии, оно лежит в основе патогенеза большого числа болезней (аутоаллергических заболеваний), отличающихся тяжелым и длительным течением и неблагоприятным прогнозом вследствие трудности лечения из-за неясной этиологии и сложности патогенеза. Аутоаллергические болезни могут иметь своей «мишенью» целые системы или отдельные органы (аутоаллергический орхит, тиреоидит и т.д.). Помимо аутоаллергических болезней, существует множество аутоаллергических реакций — «наслоений», возникающих в процессе неаллергических заболеваний при дополнительном включении в их патогенез иммунопатологического механизма, который определяет развитие ряда симптомов и синдромов. Так, при инфаркте миокарда может формироваться синдром Дресслера, представляющий собой аутоаллергический плеврит, перикардит и пневмонию. При лимфолейкозе может развиваться симптоматическая анемия вследствие появления аутоантител к эритроцитам. В случае обширных ожогов может развиваться генерализованный аутоаллергический васкулит, имеющий важное значение в патогенезе ожоговой болезни.

Этиология и патогенез аутоаллергии. Конфликт между иммунной системой и собственными белковыми и клеточными структурами в организме возникает либо при изменении свойств белков и клеток, т.е. при появлении аутоаллергенов, либо при нарушении толерантности иммунной системы, ее естественной переносимости собственных белков и клеток, появлению так называемых запрещенных клонов иммунцитов.

Нарушения толерантности и иммунный конф-

ликт. В нормальных условиях иммунная система толерантна к собственным белкам и клеткам организма, т. е. характеризуется переносимостью разнообразных антигенов органов и тканей без образования антител против них. Предполагают по крайней мере три механизма естественной толерантности иммунной системы: клонально-селекционный, регуляторный (супрессорный) и изоляционный. Нарушение работы данных механизмов может привести к возникновению иммунного конфликта и аутоаллергии.

В соответствии с клонально-селекционной концепцией антигенный состав клеток формируется уже в процессе эмбриогенеза, до созревания иммуноцитов, которые приобретают иммунореактивность позднее, в ранний период после рождения. К моменту созревания иммунной системы в условиях избытка антигенов все клоны иммунных клеток гибнут, кроме одного, наиболее устойчивого, который приобретает толерантность к собственным антигенам. Клетки этого клона пролиферируют и расселяются по организму, формируя органы данной системы. Наследственное или приобретенное нарушение генетического контроля может стать основой разблокировки соответствующих генов и появления «запрещенных клонов».

Регуляторный механизм толерантности связан в первую очередь с работой Т-хелперов и Т-супрессоров, которые контролируют величину и характер ответа иммунной системы на антигены. Некоторые авторы основную роль в развитии аутоаллергии отводят увеличению числа или появлению аномальных Т-хелперов, что приводит к усиленной пролиферации иммуноцитов и появлению «запрещенных клонов». Другие авторы такую роль отводят дефициту числа и/или активности Т-супрессоров, что приводит к аналогичным эффектам при аллергической стимуляции. При этом данные регуляторные нарушения рассматриваются либо как причина, либо как важное условие возникновения аутоаллергии.

Аутоаллергический процесс имеет свои физиологические прототипы. В нормальных условиях в организме постоянно происходят старение и гибель клеток, физиологическая атрофия органов, появляются клетки-мутанты, в процессе приспособления здорового организма к разным факторам среды регуляторно могут меняться число и активность Т-хелперов и Т-супрессоров. В этих случаях возможны появление аутоантигенов, стимуляция бласттрансформации и пролиферации иммуноцитов.

Стадии и механизмы аутоаллергической реакции. В процессе формирования аутоаллергической реакции выделяют *три стадии*. Первая стадия — аутоиммунная; она включает образование аутоантител и/или аутоенсиблизованных Т-лимфоцитов. Вторая стадия — патохимическая, сущность

которой состоит в высвобождении медиаторов аутоаллергии; медиаторы представляют собой те же химические соединения, что и при аллергии. Третья стадия — патофизиологическая (патоморфологическая), во время которой под влиянием медиаторов, иммунных комплексов или Т-киллеров происходит альтерация клеток-мишеней, что обуславливает возникновение проявлений аутоаллергической реакции.

В основе аутоаллергических реакций лежат ГНТ, ГЗТ или смешанная гиперчувствительность; последняя встречается особенно часто. По механизмам развития аутоаллергическое повреждение может быть связано с включением аллергических реакций II, III, IV и V типов по Gell—Coombs в отдельности или их комбинации. Аутоаллергические реакции II типа, цитолитические (цитотоксические), включают в себя образование гуморальных аутоантител и активацию комплемента, компоненты которого лизируют клетку-мишень. Данный механизм действует при аутоаллергических анемиях, лейко- и тромбоцитопениях, некоторых формах тиреоидита, атрофического гастрита, пузырчатке (болезнь Лайелла) и др. Аутоаллергические реакции III типа характеризуются появлением иммунных комплексов, могут включать систему комплемента и вызывают опосредованное повреждение клеток-мишеней вследствие нарушения микроциркуляции. Реакции этого типа проявляются при СКВ, ревматоидном артрите, иммунокомплексном нефрите, вызывают типичные (фибриноидные) изменения межтканевой ткани. Аутоаллергические реакции IV типа, т. е. ГЗТ, по своему механизму могут реализоваться с помощью Т-клеточного цитолиза, гранулематозного процесса и др. Указанные механизмы имеют определенное значение в патогенезе аутоаллергического энцефалита, некоторых форм тиреоидита, неспецифического язвенного колита, СКВ, ревматоидного артрита и др. Аутоаллергические реакции V типа проявляются образованием аутоантител к биологически активным соединениям (гормонам, медиаторам и др.), а также к их рецепторам на клетках-мишенях, обуславливая ослабление или усиление функции этих клеток. К подобным заболеваниям относятся некоторые аутоаллергические формы пернициозной и других анемий, геморрагического диатеза, сахарного диабета и гиперинсулинизма, миастении, болезни Аддисона, гипо- и гипертиреоза, эпилепсии.

Значение аллергических реакций для организма. Распространена точка зрения о том, что аллергические, а особенно аутоаллергические, реакции в отличие от иммунных (т. е. реакций иммунитета) приводят к повреждению тканей, т. е. нарушению их обмена, структуры и функции. На первый взгляд это кажется очевидным, если рассматривать аллергию как нарушение иммунитета. Однако такое представление значительно упроща-

ет проблему, так как аллергическая реакция, как и иммунная, во многих случаях обеспечивает элиминацию чужеродного агента, способствуя сохранению постоянства белкового и клеточного состава, а в дальнейшем нередко приводит к развитию резистентности организма. В этом отношении оригинальную позицию отстаивал И. В. Давыдовский: «Гиперергические (анафилактические), как и прочие, аллергические реакции отражают крайнее разнообразие формы и степени иммунитета. В то же время организм, перенесший эти реакции, теряет обычно ту степень чувствительности, которая предшествовала их возникновению. Следовательно, наступает десенсибилизация, что и документирует приспособительный, т. е. биологически целесообразный, характер реакции». При сопоставлении анафилактического шока и феномена Артюса—Сахарова необходимо иметь в виду следующее обстоятельство. Одним из универсальных способов приспособления организма при патологии являются связывание патогенного агента в жидких средах организма, удаление его из жидких сред и фиксация в тканях с последующей локализацией, отграничением этого агента и собственных альтерированных клеток от нормальной ткани, а в дальнейшем удаление из организма. Универсальными способами фиксации, уничтожения на месте и удаления чужеродных агентов являются дистрофия с последующим некрозом и отторжением участка ткани, но особенно воспаление. С этой точки зрения при анафилаксии и атопии (аллергические реакции I типа по Gell—Coombs) фиксация на клетках тканей имеет свой позитивный аспект, поскольку в конечном итоге обеспечивает удаление аллергена из крови (или предупреждение его поступления в кровь); тому же способствует повышение проницаемости стенок сосудов под влиянием медиаторов ГНТ. Если организм не может локализовать аллерген (при его нахождении в крови), развивается генерализованная реакция, например анафилактический шок, и возникает угроза гибели. Если же происходит локализация аллергена, например, при феномене Артюса—Сахарова, то возникает альтеративно-воспалительная реакция и угроза гибели снижается, организм достигает полезного эффекта.

Иммунокомплексные аллергические реакции (III типа по Gell—Coombs) также нельзя рассматривать лишь как проявление повреждения и нарушения жизнедеятельности. В нормальном организме, который постоянно подвергается действию экзо- и эндогенных антигенов, по существу всегда протекает иммунокомплексный процесс и обнаруживаются комплексы с широко варьирующими размерами и физиологической активностью. В настоящее время образование иммунных комплексов рассматривается как один из компонентов естественного иммунного ответа организма, направленного на поддержание гомеостаза с

помощью элиминации преципитатов клетками фагоцитарной системы. Более того, иммунные комплексы являются факторами, определяющими сопряжение специфического и неспецифического (фагоцитоз) механизмов иммунитета. Нарушение такого сопряжения вследствие недостаточности фагоцитоза или трансформации свойств иммунных комплексов приводит к повреждению тканей.

Клиренс иммунных комплексов обеспечивается звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (купферовскими клетками печени), мононуклеарами селезенки как непосредственно, так и путем элиминации нагруженных иммунными комплексами эритроцитов циркулирующими моноцитами, мезенгиальными и подоцитарными клетками почечных клубочков. Нарушение регуляции (дефицит С1- и С3-компонентов комплемента, гиперпродукция глюкокортикоидов и т.п.) или депрессия макрофагов разного генеза, в том числе наследственного, приводит к снижению клиренса иммунных комплексов, поступлению их в ткани и развитию повреждения. У мышей линии MRL/lpr с генетически детерминированным СКВ-подобным синдромом имеется выраженное нарушение связывания иммунных комплексов непаренхиматозными клетками печени.

Судьба иммунных комплексов тесно связана с их иммунохимической организацией; при прочих равных условиях важное значение имеет размер иммунного комплекса, который в свою очередь определяется количеством взаимодействующих антигенов и антител. Выделяют мелкие и крупные иммунные комплексы. Мелкие, хорошо растворимые комплексы образуются при чрезмерном избытке антигена, включают одну или две молекулы антител и обладают низкой воспалительной активностью, так как слабо связывают комплемент. Крупные, плохо растворимые комплексы образуются при избытке антител, включают более трех молекул антител, захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и выводятся из организма, не депонируясь в тканях и, соответственно, не вызывая воспалительной реакции. Считается, что наибольшей патогенностью обладают промежуточные иммунные комплексы, образующиеся при относительно умеренном избытке антигена. Такие комплексы довольно крупные, хорошо связывают комплемент, активируя его, и в то же время «ускользают» от взаимодействия с макрофагитами. Представленная схема основывается на данных модельных экспериментов *in vitro* и не может в полной мере объяснить реальные механизмы, определяющие значение иммунных комплексов при аллергических болезнях человека. Вместе с тем уже из этого ясно, что образование иммунных комплексов потенциально является естественным способом элиминации чужеродного агента фагоцитозом или более сложным процессом, включающим фагоцитоз, — воспалением. При аллергической реакции

в условиях индивидуального своеобразия иммунных комплексов и фагоцитоза (особенно его регуляции) иммунокомплексная реакция может вызывать повреждение ткани, но она все же обеспечивает уничтожение аллергена и сохранение белково-клеточного гомеостаза организма.

Наиболее общим выводом, который следует из вышесказанного, является то, что *аллергия, как и любое другое универсальное явление патологии, любой другой так называемый типовой патологический процесс, чаще всего имеет двойственное значение для организма — и положительное, и отрицательное (амбивалентное)*. Иногда позитивное значение минимально, и организм гибнет (анафилактический шок, СКВ и др.); иногда позитивный эффект становится определяющим и обеспечивает приобретение иммунитета. Следует согласиться с мнением А. Д. Адо (1970) о том, что аллергические реакции следует рассматривать как «реакции, имеющие ... и разрушительные, и защитные черты».

Десенсибилизация. Предупреждение развития и лечение аллергии — важнейшее направление современной патологии и клинической медицины. Возникновения аллергических реакций можно избежать путем или предупреждения действия аллергена на sensibilizированный организм, или устранения (уменьшения степени) sensibilизации. Для предупреждения действия аллергена в том случае, если аллерген известен, иногда достаточно изменить место жительства (пыльцевые аллергены), профессию (профессиональные аллергены), бытовые условия (бытовые аллергены), пищевой рацион (пищевые аллергены), вид лекарственной терапии (лекарственная аллергия). Вместе с тем во многих случаях подобные мероприятия неосуществимы.

Устранение (снижение степени) sensibilизации организма получило название десенсибилизации (гипосенсибилизации). В настоящее время широко распространен термин «иммунотерапия» — лечение с использованием различных методов специфического и неспецифического воздействия на иммунную систему с целью коррекции ее деятельности. «Десенсибилизация» — термин, распространенный в общей патологии и патофизиологии, отражает целенаправленное устранение повышенной чувствительности организма к тому или иному аллергену и в общепринятом понимании используется для обозначения путей профилактики и терапии аллергии. «Имунотерапия» — термин, распространенный в клинической медицине, отражающий способ коррекции состояния пациента, используется для обозначения конкретных приемов лечения чаще всего иммунодефицитных синдромов и болезней, аллергических и опухолевых заболеваний. В этой связи при применении данного термина в приложении к аллергии обычно говорят об *иммунотерапии* аллергических заболеваний.

Выделяют специфическую и неспецифическую десенсибилизацию. *Специфическая десенсибилизация* основывается на использовании того аллергена, который вызвал сенсibilизацию, и рассчитана на формирование к этому аллергену толерантности организма. *Неспецифическая десенсибилизация* основывается на ослаблении основных механизмов развития аллергических реакций и коррекции их регуляции, начиная от выработки гуморальных или клеточных антител и кончая структурно-функциональными проявлениями аллергии.

В заключение подчеркнем тесную взаимосвязь иммуногенной и неиммуногенной реактивности организма, что находит соответствующее отражение в патологии. В целом можно говорить об *общей реактивности организма*, условно разделяемой на формы лишь по характеру воздействующего фактора, хотя отклонения реактивности любой формы при патологии проявляются стереотипно в виде *гипо-, гипер- и дизергии*, т.е. извращенной реактивности.

Нарушение нервнотрофических влияний

Основоположителем учения о трофической иннервации и последствиях ее нарушения был Ф. Мажанди. В 1824 г. он обнаружил возникновение язв на роговице у кролика после перерезки тройничного нерва. Это наблюдение положило начало учению о *нейродистрофических процессах*. Опыт Ф. Мажанди был неоднократно повторен в экспериментах и нашел подтверждение в клинической практике; вследствие повреждения нервных проводников при интоксикациях, денервации тех или иных тканей, инфекционных процессах в различных отделах нервной системы развиваются дистрофические изменения тканей, длительно не заживающие язвы и т. д. Характерными для повреждения спинного мозга являются тяжелые нейрогенные нарушения функции и структуры тазовых органов, в частности мочевого пузыря.

Весьма сложен и до конца еще не ясен патогенез этих изменений. Несомненно, что во многих случаях повреждения нервных проводников нейродистрофические процессы развиваются вследствие комплекса причин, среди которых не последнее место занимают вазомоторные расстройства, связанная с ними гипоксия и другие нарушения, которые нередко даже выступают на первый план. Именно это обстоятельство послужило основанием к сведению эффекта нервной трофики к регуляции местного кровообращения как конкретному механизму влияния нервной системы на метаболизм тканей. Однако этим дело далеко не ограничивается. Еще в 1879 г. Самуэль на вопрос о том, что следует понимать под нервной трофикой, писал: «Без нервов все процессы превращения и вообще все деятельности организма долж-

ны были бы совершаться постоянно в одной и той же мере и зависели бы только от влияния внешних расстройств, которые при этом всегда действовали бы строго соответственно своей силе. Благодаря нервам чередуются деятельность и покой, причем обмен и отправление, опускающиеся в состоянии покоя до незначительных размеров, во время работы могут быстро и в несколько раз усиливаться». В этом определении ясно звучит представление о нервной системе как об аппарате, влияющем на тканевые процессы не только опосредованно через кровообращение, но и непосредственно контролирующем интенсивность внутриклеточных обменных процессов и регулирующем их скорость соответственно условиям окружающей среды в каждый данный момент.

Принципиальное значение для развития именно этого направления в учении о нервной трофике имело наблюдение И. П. Павлова изменения сердечной деятельности под влиянием раздражения симпатического нерва. Уже тогда, в 1886 г., И. П. Павлов подчеркивал, что это влияние, по-видимому, заключается не только в учащении и усилении сердечной деятельности, но и в более глубоком и общем воздействии на работу сердца. При этом И. П. Павлов предполагал не регуляцию внутриклеточного обмена во всем его объеме, а лишь наиболее тонкую приспособительную изменчивость этого обмена в рамках целостного организма. Л. А. Орбели, поясняя эту мысль И. П. Павлова о трофической иннервации, писал: «Ясно, что тут речь идет о регуляции таких процессов, которые могут осуществляться и без участия нервов. Клетки животных, находясь в определенной среде, получают механические и термические воздействия и определенные вещества, но *размеры и скорость* обмена могут быть регулируемы со стороны нервной системы. Параллельно с этим будут меняться функциональные свойства. Эти функциональные свойства останутся, если мы уберем все регулирующие нервы. Мы знаем, что можно пересечь все нервы, идущие к сердцу, и сердце будет свою работу выполнять и справляться со всевозможными сложными задачами, но может быть под влиянием каких-нибудь определенных трудных задач оно выйдет из строя раньше, чем сердце, регулируемое со стороны центральной нервной системы». Таким образом, в понимании И. П. Павлова нервной трофики речь идет не о запуске работы клетки и не об остановке этой работы, а только о тонкой приспособительной регуляции текущего «самостоятельно» и «независимо» от нервной системы внутриклеточного обмена.

Следует подчеркнуть, что разработка проблемы нервнотрофической регуляции тканевых процессов проходила (особенно в отечественных исследованиях) в соответствии с отмеченным выше павловским пониманием сущности нервной трофики и в

плане его дальнейшего развития. Прежде всего следует отметить работы Л. А. Орбели по изучению адаптационно-трофической функции нервной системы, исследования К. М. Быкова, в которых была доказана возможность изменения условнорефлекторным путем уровня тканевого обмена, труды А. Д. Сперанского, положившие начало широкому и систематическому исследованию проблемы нервной трофики при патологии.

Исходя из приведенного выше понимания И. П. Павловым нервной трофики, длительное время полагали, что влияние, оказываемое нервной системой на деятельность внутренних органов, — усиление или ослабление внутриклеточного обмена, — разворачивается на уровне биохимических молекулярных превращений и поэтому не может быть учтено морфологически. Вследствие этого морфологи, широко используя термин «нервная трофика», но не видя, в чем структурно она проявляется, думали о так называемых чисто функциональных колебаниях жизнедеятельности тканей. Эти колебания при их значительном размахе сопровождаются вторичными изменениями клеток, которые уже можно наблюдать под микроскопом. Поэтому считали, что сама «нервная трофика» морфологом «неощутима», ощутимо лишь следствие, конечный ее результат. Развитие электронной микроскопии, автордиографии и гистохимии коренным образом изменило это положение. Теперь уже морфолог может наблюдать особенности обменных процессов в клетках различных органов не только в виде химических реакций, выявляющих содержание тех или иных веществ в цитоплазме, но и в форме происходящих при этом в ней тонких структурных изменений. А это позволяет регистрировать *ритм* обновления ультраструктур клеток при различных воздействиях и тем самым дает в руки исследователя морфологический тест для определения уровня функциональной активности этих ультраструктур. Интенсивность смены ультраструктур отражает напряженность молекулярных обменных процессов, которые, будучи таким образом маркированы, становятся видимыми исследователю. Иначе говоря, исследователь получает возможность все более отчетливого наблюдения за химическим жизненным процессом, о нервной регуляции которого говорил И. П. Павлов.

В связи со сказанным интересно рассмотреть механизмы тонкой приспособительной регуляции интенсивности внутриклеточных синтетических процессов (установленной в радиоавтографических и электронно-микроскопических исследованиях) с позиций учения о нервной трофике. В настоящее время, в частности, принципиально важен вопрос о том, каким образом осуществляется отмеченная выше тонкая приспособительная регуляция интенсивности внутриклеточных синтетических процессов. Есть достаточно оснований считать, что важная роль в этом принад-

лежит нервной системе как главному интегрирующему аппарату организма. Другими словами, можно полагать, что одним из конкретных проявлений нейрогуморального контроля деятельности различных органов служит регуляция ритмики внутриклеточных регенераторных процессов, т. е. непрерывная «настройка» и «установка» их на такой темп и интенсивность, которые необходимы в каждый данный момент в интересах всего организма.

Ритм внутриклеточного обновления одновременно и стабилен, и изменчив. Его стабильность в клетках различных органов обусловлена эволюционно закрепленной спецификой их строения и деятельности. Однако такая «прочность» диапазона внутриклеточного обновления структур, его автономность не может не быть в то же время и относительной, поскольку клетка в ответ на непрерывное изменение функциональных требований к ней в рамках ткани и организма в целом вынуждена постоянно менять этот диапазон, то расширяя, то, наоборот, суживая. А. А. Ухтомский образно говорил об этом явлении как об «усвоении клеткой ритма внешних воздействий».

Усиление темпа синтеза белка и связанное с этим ускоренное обновление ультраструктур являются одним из важнейших приспособительных механизмов в ответ на действие физиологических и патогенных раздражителей. Именно это непрерывное приспособление скоростей молекулярных реакций и режима обновления органоидов клеток к меняющимся условиям жизнедеятельности и обеспечивается соответствующими то усиливающими, то ослабляющими нервными влияниями. Конечным эффектом и структурным выражением этих влияний, мобилизующих компенсаторно-приспособительные реакции, является установление интенсивности внутриклеточных регенераторных процессов на уровне, обеспечивающем необходимую в данный момент функциональную активность органа. Конкретной иллюстрацией этого положения являются, например, данные, свидетельствующие о непосредственном участии нервной системы в регуляции скорости синтеза и изменения активности ферментов, в регуляции скорости перехода веществ из ядра в цитоплазму (парасимпатическая нервная система), интенсивности обмена между цитоплазмой и ядрышком (симпатическая нервная система), в повышении интенсивности обмена гликогена в миокардиальных клетках при перерезке блуждающего нерва на шее и др. В настоящее время изучены и другие пути нервного контроля трофики клеток, основанные на действии медиаторов, регулирующих внутриклеточные обменные процессы, на непосредственной «подаче» из нервных окончаний синтезируемых в нервной клетке белков, РНК и даже некоторых органоидов, на разнообразных гормональных влияниях, органически связанных с работой нервных аппаратов.

В случае денервации или, точнее, при нарушении иннервации, утрачиваются именно этот высший контроль и регуляция ритмики внутриклеточных регенераторных процессов; последние становятся более инертными и менее чутко и точно реагируют на непрерывно меняющиеся условия работы. Снятие интегрирующего влияния нервной системы на ритмику биосинтетических процессов сопровождается переходом денервированных клеток на «собственные», «аутохтонные» функциональные ритмы и в той или иной степени нарушением последних. По-видимому, с этим и следует связать более легкую повреждаемость клеток денервированных тканей при повышенных функциональных нагрузках (С. С. Вайль). Утрата денервированными тканями способности к быстрому и адекватному изменению скоростей биосинтетических процессов сопровождается в условиях функционального перенапряжения более длительным некомпенсируемым расходом структур, прогрессирующим преобладанием распада веществ над их синтезом и в связи с этим быстрым развитием дистрофических изменений, длительно не заживающих язв и т. п.

И. П. Павлов, анализируя свои наблюдения за действием нерва, усиливающего деятельность сердца, придавал этому действию особое, самостоятельное, значение. Л. А. Орбели по этому поводу писал: «Для нас совершенно ясно, что трофическую иннервацию нужно различать от того определения, которое нами дается в обычной неврологической практике. Обычно в неврологической практике словами «трофические нервы, трофические влияния» мы обозначаем те случаи, когда при наличии или при отсутствии того или иного иннервационного прибора наступают так называемые трофические изменения: на каком-нибудь участке кожи начинает обедневать или разрастаться роговой слой или дело доходит до глубоких изменений питания, ведущих к распаду тканей. Тогда мы говорим о трофическом влиянии. Как вы знаете, большинство невропатологов приходят к тому заключению, что это трофическое влияние не требует специальных нервов, а является результатом нарушения действия или моторных, или чувствительных, или сосудодвигательных нервов. И. П. Павлов подразумевает под трофической другое. Он говорит, что это определенные импульсы, которые ведут к регуляции интимного обмена веществ между тканью и окружающей средой». Из сказанного следует, что, по И. П. Павлову, ставится вопрос о существовании особых трофических нервов, осуществляющих непосредственный контроль за интенсивностью внутриклеточных биосинтетических процессов.

Таким образом, несмотря на то что в учении о нервной трофике еще многое остается неясным, спорным, требующим дальнейших клиничко-экспериментальных исследований, несомненно одно: наряду с известными функциями нервной системы суще-

ствует не менее значимая трофическая ее функция, играющая огромную роль во всех проявлениях жизнедеятельности организма и в случае своего нарушения приводящая к тяжелым дистрофическим и некротическим изменениям различных органов и тканей.

Инттоксикация

Очень часто причиной дистрофических и некротических изменений тканей бывает *инттоксикация* — *патологическое состояние организма, обусловленное воздействием различных токсических веществ*. Термин «инттоксикация» используется давно, и раньше он отражал собой лишь самое общее впечатление о действии в организме какого-то вредного начала, обуславливающего недомогание, затянувшееся выздоровление и т. п. Суть этого процесса стала проявляться по мере развития токсикологии и установления группы различных веществ, начиная с известных еще в древности ядов, угнетающих или даже нарушающих функцию различных систем организма и организм в целом. Идентифицировались все новые токсические вещества, создавались их классификации, выяснялись причины их тропности, т. е. избирательного действия на ту или иную систему. Исследователи постепенно проникали в тайну сложнейших молекулярных механизмов повреждающего влияния на те или иные структуры и функции.

В настоящее время все *токсические вещества подразделяют на экзогенные и эндогенные*. К первым относят различные яды (мышьяк, сулема, цианиды), ошибочно использованные лекарственные вещества, вещества, вызывающие пищевые отравления, многие вредные факторы быстро ухудшающейся экологической обстановки и др., ко вторым — вещества, образующиеся в организме при различных болезнях (инфекционных, эндокринных, онкологических и др.).

Инттоксикация обычно обуславливается циркуляцией в крови токсических веществ (токсемия, токсинемия). Используют и более точные термины, отражающие конкретную причину инттоксикации (азотемия, тиреотоксикоз, токсикозы беременности и др.). Инттоксикация может быть *острой*, приводящей организм к гибели в считанные минуты (цианиды, нейропаралитические яды), или *хронической*, растягивающейся на многие годы. Последняя обычно наблюдается при длительном течении некоторых инфекционных болезней (туберкулез), хронических болезнях кишечника или при продолжительном воздействии на организм небольших доз токсических веществ, что нередко имеет место в производственной практике и выражается в виде так называемых профессиональных болезней.

В некоторых случаях уже достаточно хорошо известны и сами токсические агенты, и тончайшие патогенетические механизмы их повреждающего действия. Так, например, выяснено, что окись углерода, цианиды и четыреххлористый углерод парализуют молекулярные процессы на уровне митохондрий, шероховатого и гладкого цитоплазматического ретикулула. Выделена группа крайне опасных токсических веществ нейропаралитического действия, избирательно повреждающих синаптический аппарат. Идентифицирован ряд веществ, образующихся в организме при различных заболеваниях и вызывающих эндогенную интоксикацию: продукты превращения аминокислот (фенол, индол, кадаверин и др.) и жиров (β -оксимасляная и ацетоуксусная кислоты, ацетон), биологически активные вещества, выделяющиеся в повышенном количестве при распаде клеток (серотонин, кинины).

В других случаях, хотя и не вызывает сомнений, что в организме действует какое-то отравляющее его токсическое начало, мы мало или совсем еще не осведомлены о том, что это за начало и каковы конкретные механизмы его повреждающего действия на органы и ткани: некоторые виды коматозных состояний, влияние на организм злокачественных опухолей, зависимость действия на клетки выделяемых микробами токсинов от химического строения последних и др.

В случаях длительного поступления в организм очень небольших (подпороговых) доз того или иного токсического вещества организм адаптируется к этому веществу настолько, что может легко переносить его в дозах, существенно превышающих ту, которая опасна для здорового человека. Коварность такой адаптации к яду заключается в том, что человек остается практически здоровым до тех пор, пока приспособительные реакции его организма не начинают «истощаться», человек «вдруг» оказывается тяжело, а подчас и неизлечимо больным. Эта закономерность приобретает особое значение в современных условиях быстро ухудшающейся экологической обстановки и действия на организм человека отрицательных факторов окружающей среды в дозах, казалось бы, не причиняющих никакого вреда. Следовательно, основные методы профилактики подобных заболеваний и борьбы с ними должны быть ориентированы не на клиническую картину, долго не вызывающую беспокойства, а прежде всего на анализ биохимических и ультраструктурных изменений, которые четко и своевременно констатируют медленное, но неуклонное субклиническое прогрессирование патологического процесса.

Интоксикация, особенно хроническая, сопровождается возникновением распространенных повреждений внутренних органов: дистрофическими, атрофическими и некротическими изме-

нениями миокарда, печени, почек, нервной системы, мышечной ткани и др. Длительная интоксикация приводит к истощению организма и необратимым дистрофически-атрофическим изменениям органов, например травматическому раневому истощению, ожоговому истощению при затянувшейся ожоговой болезни, истощению при хронических болезнях кишечника и др.

Следует подчеркнуть, что интоксикация, возникающая по той или иной причине, может поддерживать тяжелое состояние организма не только вследствие продолжающегося действия патогенного фактора, но и потому, что появляющиеся участки некроза и распада тканей в свою очередь становятся новыми источниками интоксикации, уже мало зависимыми от первоначальной ее причины, т. е. возникает своеобразный порочный замкнутый круг (острый панкреатит, метастатические гнойники при сепсисе, абсцессы, гангрена легких и др.). Если изменения органов не зашли слишком далеко, после устранения причины, вызвавшей интоксикацию, структура и функция органов могут в той или иной степени нормализоваться. Это обеспечивается интенсификацией клеточной и внутриклеточной репаративной регенерации в дистрофически измененных тканях и компенсаторной гиперплазией структур в сохранившихся отделах органов. Следует особо подчеркнуть, что репаративная регенерация и гиперплазия активируются не на каком-то этапе развития интоксикации, а фактически немедленно после ее начала, и поэтому патогенетические процессы неразрывно связаны и протекают параллельно с восстановительными, саногенетическими, процессами. Последние становятся особенно четко выраженными, когда дело идет к выздоровлению или ремиссии и восстановительные процессы начинают все больше преобладать над деструктивными.

Механизмы борьбы организма с действием токсических веществ представляют значительный интерес тем, что они, в принципе, разворачиваются по той же схеме, что и защитные реакции в иммунной системе: и в том, и в другом случае первым этапом является индукция синтеза антивещества (выработка антитела, усиление продукции фермента, ответственного за метаболизацию данного яда), а вторым — соединение антивещества с патогенным фактором и нейтрализация последнего (соединение типа антиген — антитело, формирование комплексов) и третьим этапом — выделение полученного нейтрального продукта из организма. Это лишний раз подчеркивает справедливость мнения о том, что организм «беден реакциями» и использует небольшое число стандартных приемов, по-разному комбинируя их для решения самых различных задач: «Живая природа достигает самых разнообразных целей иногда очень простыми вариациями одного и того же мотива» (Н. Е. Введенский). Дальнейший прогресс в изучении проблемы интоксикаций будет обус-

ловлен более глубокой расшифровкой химического состава токсических веществ и их взаимодействия со структурами организма на молекулярном уровне.

Повреждение органов и тканей в связи с генетическими нарушениями

Некоторые патогенные факторы могут действовать непосредственно на генетический аппарат клеток (радиация, некоторые химические соединения). В этих случаях местом «полома» (по И. П. Павлову) являются те или иные структуры генетического аппарата (ген, хромосома, геном). Такие заболевания названы *наследственными, или генетически обусловленными*.

Повреждения генетического аппарата (мутации) могут быть обусловлены экзогенными факторами (например, ионизирующие излучения) или возникать спонтанно за счет эндогенных причин (ошибки репликации, мутагенные метаболиты эндогенного происхождения, недостаточность репарационных систем). Доказано, что, помимо индуцированных мутаций, у человека интенсивно осуществляется так называемый спонтанный мутационный процесс. Название «спонтанный» он имеет потому, что еще неизвестны конкретные факторы внутренней среды, обуславливающие повреждение генетического аппарата.

Патологические структурно-функциональные изменения внутренних органов, вызванные мутациями как этиологическими факторами, выражаются в разнообразных формах и проявлениях. Схематично их можно разделить на три категории: нарушение морфогенеза (врожденные пороки развития), нарушение обмена веществ и смешанные. *Генетические нарушения морфогенеза* приводят к различным порокам развития внутренних (сердце, почки и др.) и наружных органов, головного мозга. Эти пороки выражаются в грубых и часто множественных анатомических изменениях, которые в свою очередь являются источником нарушений кровообращения, выделительной, пищеварительной и других функций, т. е. болезнями различных органов и систем. *Врожденные пороки развития* могут возникать и под действием этиологических внешних факторов (тератогенных), действующих в период органогенеза в эмбриогенезе.

Значительная часть генетически обусловленных болезней человека проявляется в виде дефектов структурных, транспортных и ферментных белков. В этих случаях заболевания проявляются в зависимости от функции аномального продукта гена: нарушение ионного транспорта, отсутствие рецептора, замедление (или полное отсутствие) внутриклеточной деградации биологических соединений, накопление промежуточных метаболитов и др. В конечном счете разнообразны по происхождению генетические

нарушения приводят рано или поздно, прямо или опосредованно к возникновению дистрофических, атрофических изменений клеток, органов и тканей.

Травматический процесс

Травма (греч. *trauma* — рана, повреждение) — нарушение целостности и функции мягких тканей, костей и внутренних органов, обусловленное воздействием на организм различных факторов окружающей среды. Это наиболее частая нозологическая форма в патологии человека. Травма может быть вызвана различными причинами: механическим воздействием, высокими и низкими температурами (ожог, отморожение), электрической и лучистой энергией, перепадом атмосферного давления (баротравма), огнестрельным оружием, сильным воздействием на слуховой аппарат (акустическая травма), эмоционально-психическим воздействием и др. Следовательно, травма является родовым понятием по отношению ко всем перечисленным видам травматического воздействия. Каждое из них накладывает специфический отпечаток на течение травматического процесса вследствие особенностей своей этиологии, патогенетических механизмов, клинико-анатомической картины и соответствующих лечебных мероприятий. Поэтому *нельзя говорить о травме вообще — следует обязательно указать, о каком ее виде идет речь в каждом конкретном случае.* Этим и объясняется относительная самостоятельность таких нозологических форм, как ожоговая болезнь, электротравма, механическое повреждение, баротравма, акустическая травма, вибрационная болезнь и др. Такая «самостоятельность» заключается, во-первых, в том, что все эти нозологические формы в конечном счете относятся к разряду травмы и, во-вторых, в том, что, несмотря на существенные различия, каждая из них протекает в рамках стандартной для всех них стадийности, заключающейся в: 1) возникновении очага повреждения; 2) удалении омертвевших клеток и тканей (стадия очищения) и 3) замещении возникшего дефекта вновь образованной тканью (стадия заживления).

Объем повреждения тканей в результате травмы может быть различным — от дистрофически-некротических изменений ультраструктур отдельных клеток и небольших групп их (психическая, акустическая травма, ионизирующее излучение и др.) до массивных разрушений органов (механическая, огнестрельная травма). В наиболее четкой форме эта стадийность травматического процесса проявляется при *механическом повреждении.*

В результате действия ранящего снаряда образуется раневой дефект в мягких тканях с переломами костей или без них. Этот дефект заполнен размозженными и омертвевшими тканями и инородными частицами, внесенными в рану в момент ранения.

При огнестрельной травме возникает раневой канал. В раневом дефекте и раневом канале различают зону *прямого повреждения* (раневого дефекта), за которой следует зона *контузии* (ушиба) и на периферии — зона *коммоции* (сотрясения). Сразу после травмы возникает спазм сосудов, сменяемый их расширением, повышением проницаемости сосудистой стенки и возникновением *травматического отека*. В следующей стадии — стадии очищения раны — происходит расплавление омертвевших тканей под влиянием быстро возникающего воспаления и литического действия микробов. Важнейшим в учении о раневом процессе является положение о том, что *всякая рана загрязнена микробами*. Обычно это стафилококки, грамотрицательная флора (синегнойная палочка и др.), а также анаэробные микроорганизмы (спорообразующие и неспорообразующие, так называемые *неклостридиальные*, вызывающие тяжелые и обширные поражения подкожной клетчатки). Положение об обязательном микробном обсеменении раны — исходная позиция, которой следует руководствоваться на всех этапах лечения раневого процесса.

Несмотря на то что микроорганизмы участвуют в лизисе мертвых тканей, они могут быть причиной (источником) длительного незаживления ран и различных общих инфекционных осложнений вплоть до сепсиса — тяжелого генерализованного инфекционного процесса. В связи с этим важнейшим моментом в лечении раневого процесса является *хирургическая обработка раны* — удаление всех мертвых и зараженных материалов в пределах здоровых тканей. Эффективным лечебным мероприятием, направленным на снижение микробного загрязнения раневого дефекта, является ведение раневого процесса в *абактериальной среде*. Для этого применяют особые камеры, герметически покрывающие раневую поверхность; через камеру пропускается стерильный воздух с определенными влажностью и температурой.

В результате лизиса и удаления омертвевших тканей происходит очищение раневого дефекта и наступает стадия его заживления. Последняя обеспечивается интенсивным регенераторным процессом, идущим со дна и краев раны и выражающимся во вращении в раневой дефект мелких сосудов. Постепенно эти сосуды заполняют весь дефект, на поверхности которого они делают изгиб и уходят внутрь. Множество таких изгибов, наполненных кровью, придают поверхности зернистый вид, и поэтому ткань, заполняющая тканевый дефект, названа *грануляционной* (лат. *granit* — зерно).

Сосуды грануляционной ткани играют двоякую роль: с одной стороны, с кровью они приносят питательные вещества для обеспечения регенерации, а с другой — клетки, располагающиеся на наружной поверхности этих сосудов и называемые поэтому *перипитами*, постепенно отходят от стенки сосуда и пре-

вращаются в фибробласты. Последние, интенсивно размножаясь, вырастают в грануляционную ткань и из краев раны. Фибробласты вырабатывают межклеточные вещества — *гликозаминогликаны* и *коллаген*; *коллагеновые волокна* заполняют раневой дефект. Постепенно в раневом дефекте становится все меньше сосудов и все больше фибробластов, заполняющих всю рану. В дальнейшем коллагена становится все больше, а количество фибробластов, «сделавших свое дело», уменьшается, и образуется рубец. Параллельно с этим на рубцовую поверхность с краев раны «наползает» регенерирующий покровный эпителий, чем и заканчивается раневой процесс. Исходы последнего могут быть различны. Если раневой дефект выполняется новообразованной тканью, идентичной погибшей, говорят о *полной регенерации*. Такой исход бывает при травмах некоторых внутренних органов. Если же погибшая паренхиматозная ткань замещается неспецифической рубцовой, такой исход называют *неполной регенерацией*.

В тех случаях, когда повреждение мягких тканей имеет характер линейного разреза, края разреза быстро сходятся (слипаются), воспаление между ними минимальное, грануляционная ткань быстро укрепляет края раны, а рубец остается в виде тончайшей полоски или даже вовсе незаметен, говорят о заживлении раны *первичным натяжением*. В отличие от этого заживление описанного выше крупного раневого дефекта, заканчивающееся образованием грубого рубца, называют заживлением *вторичным натяжением*.

Самым грозным инфекционным осложнением раневого процесса является *сепсис* — тяжелое, генерализованное, полиэтиологическое инфекционное заболевание, характеризующееся ациклическостью течения и особым образом измененной реактивностью. При этом в различных органах возникают множественные гнойные очажки-метастазы, обуславливающие картину *септикопиемии*. Сепсис может протекать в молниеносной или подострой форме. Смертность от него остается высокой. Наличие в ране 10^9 — 10^{10} микробных клеток на 1 г ткани свидетельствует о весьма реальной возможности развития сепсиса. Другим тяжелым осложнением раневого процесса являются *гнойно-резорбтивная лихорадка* и *раневоe истощение*, которые возникают при длительно не заживающих обширных ранах, сопровождающихся потерей белка, микробной интоксикацией, нарушениями электролитного баланса и другими изменениями, «подрывающими» защитные силы организма.

*

*

*

В заключение подчеркнем, что в каждом отдельном случае повреждающее действие того или иного патогенного фактора на органы и ткани реализуется не через какой-либо один из перечисленных выше патогенетических механизмов (гипоксия, нарушения кровообращения, нейротрофические расстройства, интоксикация и др.), а, как правило, через различные сочетания нескольких из них или даже всех сразу. Это объясняется тем, что даже в тех случаях, когда патологический процесс начинается, например, с острой гипоксии, к ней неминуемо присоединяются нарушения кровообращения, а после возникновения некроза появляется интоксикация и т.д. Другими словами, речь идет обычно о *сочетанном и взаимно усиливающем действии* всех этих механизмов, чего не может не быть в целостном организме. Соответственно этому и антагонистически действующие по отношению к ним компенсаторно-приспособительные процессы также являются сложными, обусловленными различными комбинациями защитных реакций организма (воспаление, регенерация, гипертрофия, детоксикация и др.).

Изменения органов и тканей (дистрофия, атрофия, некроз), обусловленные действием болезнетворных агентов

Как было отмечено в начале этой главы, различные патогенные агенты через перечисленные выше универсальные патогенетические механизмы приводят к возникновению таких структурно-функциональных изменений тканей и клеток, как *дистрофия, атрофия, некроз*.

Исторически изучение дистрофических, атрофических и некротических изменений тканей и клеток происходило таким образом, что сначала они были описаны такими, какими они видятся невооруженным глазом (макроскопически), затем (с середины XIX в.) — с помощью светооптического микроскопа (микроскопически), и, наконец, с середины XX в. — на основе электронно-микроскопических и почти одновременно с ними биохимических исследований. Таким образом, процесс изучения дистрофически-некротических изменений шел как бы снаружи клетки внутрь нее, сопровождаясь постепенным проникновением исследовательской мысли во все более тонкие структурно-функциональные детали внутриклеточных процессов. Сегодня логичнее излагать ход этого процесса в обратном порядке, а именно, начав его с тех молекулярных и ультрамикроскопичес-

*

*

*

В заключение подчеркнем, что в каждом отдельном случае повреждающее действие того или иного патогенного фактора на органы и ткани реализуется не через какой-либо один из перечисленных выше патогенетических механизмов (гипоксия, нарушения кровообращения, нейротрофические расстройства, интоксикация и др.), а, как правило, через различные сочетания нескольких из них или даже всех сразу. Это объясняется тем, что даже в тех случаях, когда патологический процесс начинается, например, с острой гипоксии, к ней неминуемо присоединяются нарушения кровообращения, а после возникновения некроза появляется интоксикация и т.д. Другими словами, речь идет обычно о *сочетанном и взаимно усиливающем действии* всех этих механизмов, чего не может не быть в целостном организме. Соответственно этому и антагонистически действующие по отношению к ним компенсаторно-приспособительные процессы также являются сложными, обусловленными различными комбинациями защитных реакций организма (воспаление, регенерация, гипертрофия, детоксикация и др.).

Изменения органов и тканей (дистрофия, атрофия, некроз), обусловленные действием болезнетворных агентов

Как было отмечено в начале этой главы, различные патогенные агенты через перечисленные выше универсальные патогенетические механизмы приводят к возникновению таких структурно-функциональных изменений тканей и клеток, как *дистрофия, атрофия, некроз*.

Исторически изучение дистрофических, атрофических и некротических изменений тканей и клеток происходило таким образом, что сначала они были описаны такими, какими они видятся невооруженным глазом (макроскопически), затем (с середины XIX в.) — с помощью светооптического микроскопа (микроскопически), и, наконец, с середины XX в. — на основе электронно-микроскопических и почти одновременно с ними биохимических исследований. Таким образом, процесс изучения дистрофически-некротических изменений шел как бы снаружи клетки внутрь нее, сопровождаясь постепенным проникновением исследовательской мысли во все более тонкие структурно-функциональные детали внутриклеточных процессов. Сегодня логичнее излагать ход этого процесса в обратном порядке, а именно, начав его с тех молекулярных и ультрамикроскопичес-

ких изменений, которые лежат в основе давно уже известных «внешних» (макро- и микроскопических) проявлений повреждения клеток. Это представляется целесообразным потому, что именно эти молекулярные механизмы часто лежат в основе различных видов более «грубых» патологических изменений клеток.

Дистрофия

Молекулярные механизмы повреждения клетки могут включаться как экстрацеллюлярно, например, вследствие изменения состава межклеточной среды — накопления медиаторов или гормонов, чрезмерного колебания величины pO_2 или количества питательных веществ, появления токсинов микробов, так и интрацеллюлярно, в частности, при мутации или экспрессии патологического гена.

Поскольку в основе любого повреждения клетки в конечном счете лежит изменение свойств, т. е. количества, активности и/или нормального расположения ферментов, то следует считать, что механизмы повреждения имеют своей конечной мишенью клеточные ферменты. *Патология ферментативных процессов является основой повреждения, иначе говоря, нарушений обмена, структуры и функции клетки*, т. е. дистрофии, а в дальнейшем гибели клетки.

Выделяют группу тесно связанных между собой универсальных механизмов повреждения ферментных систем. Наиболее частым и нередко пусковым механизмом повреждения клетки является *снижение ее энергообеспечения*. Энергообеспечение клетки включает образование, транспорт и утилизацию АТФ. Основная «масса» энергии в клетке (из 1 молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ) генерируется в процессе тканевого дыхания, или биологического окисления, которое происходит в митохондриях (для сравнения: при анаэробном гликолизе, происходящем в гиалоплазме, из 1 молекулы глюкозы образуется 2 молекулы АТФ). Из митохондрий АТФ транспортируется на их наружную мембрану; транспорт АТФ в клетке осуществляется с помощью креатинфосфокиназного челночного механизма. На наружной мембране митохондрии с помощью креатинфосфокиназы АТФ взаимодействует с креатином; при этом образуются креатинфосфат и аденозиндифосфорная кислота (АДФ). Креатинфосфат транспортируется к местам утилизации энергии, а АДФ возвращается в митохондрии, где ее уровень определяет интенсивность генерации АТФ. Энергия может утилизироваться только в форме АТФ, поэтому в местах использования энергии креатинфосфат вновь переходит в АТФ. Креатинфосфат взаимодействует с АДФ, и под влиянием креатинфосфокиназы образуются АТФ и креатин, который вновь направляется к митохондрии

ям. Так замыкается вся цепь, и, таким образом, интенсивность утилизации АТФ через АДФ, креатин и вновь АДФ контролирует интенсивность синтеза АТФ в митохондриях.

Наиболее частой причиной снижения продукции АТФ в клетке являются гипоксия и ишемия, приводящие к снижению кислородного обеспечения процесса биологического окисления. Ослабление генерации АТФ может быть связано с дефицитом субстратов окисления и интоксикацией, а также другими явлениями, которые чаще всего также приводят к падению биологического окисления. Транспорт АТФ нарушается в случае ингибирования активности или падения уровня креатинфосфокиназы, что нередко обнаруживается при внутриклеточном ацидозе, или дисиионии. Снижение утилизации АТФ обнаруживается при падении активности АТФаз. Известно, например, что при гипертрофии миокарда в случае гипертонии или при пороках сердца несбалансированное увеличение массы миокарда сопровождается ускоренным образованием миозина с низкой АТФазной активностью; это приводит к понижению эффективности использования АТФ.

Уменьшение уровня АТФ в клетке вызывает падение эффективности работы энергозависимых ферментов, что в свою очередь приводит к дисбалансу ионов и другим нарушениям в клетке. Снижение уровня АТФ вызывает также нарушение энергозависимого синтеза белков-ферментов и их упорядоченного расположения в мембранах клетки (мембрановстроенные ферменты), что в свою очередь отражается на активности ферментов.

Энергообеспечение клетки само по себе является ферментзависимым процессом, при протекании которого тратятся запасы АТФ (синтез ферментов и их «упаковка» на мембранах, например, митохондрий). Отсюда следует, что энергонеобеспеченность, помимо включения других механизмов повреждения, может самоуглубляться. Это явление происходит тогда, когда угнетаются механизмы восстановления энергообеспечения клетки. Может также существовать ситуация, при которой повреждение клетки и развитие дистрофии возникают в связи с первичным нарушением свойств ферментов энергообеспечения, в том числе ферментов биологического окисления и синтеза АТФ, как это имеет место при гистотоксической гипоксии (цианиды, некоторые антибиотики и токсины ряда микробов), а также в связи с нарушением биогенеза митохондрий, как это наблюдается, например, в кардиомиоцитах при сердечной недостаточности.

Важным механизмом повреждения клетки является чрезмерная активация свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов. Свободнорадикальное окисление — естественный процесс, направленный на уничтожение всего чужеродного, воздействующего на клетку («окислительный» фагоцитоз, микросо-

мальное расщепление ксенобиотиков и т.д.), и на модуляцию интенсивности ее физиологических реакций. Свободные радикалы кислорода и галоидов (Cl_2^-), особенно анион-радикал кислорода (O_2^-), могут изменять свойства мембраностроенных ферментов и рецепторов, мембран лизосом и, соответственно, выход их ферментов в гиалоплазму, оказывать влияние на проницаемость мембран митохондрий и поступление в них субстратов, на состояние генетического аппарата клетки и реализацию его программы, синтез и высвобождение простагландинов. Радикалы кислорода и галоидов весьма реактивны и при своем образовании окисляют мембранные, в первую очередь липидные, но также и белковые компоненты, вследствие чего образуются липидные, а при окислении ароматических аминокислот — хиноидные радикалы. Результатом этих процессов становится трансформация свойств мембран и, соответственно, активности мембраностроенных ферментов.

В соответствии с принципом антагонистической регуляции функций, помимо свободнорадикальной, оксидантной, системы в клетке существует мощная антиоксидантная система, предупреждающая накопление свободных радикалов кислорода. Антиоксидантная система включает неферментные (α -токоферол, каротиноиды, рибофлавин и др.) и ферментные (супероксиддисмутаза — СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) факторы инактивации радикалов. В нормальных условиях свободнорадикальные механизмы изменения структуры мембран и активности ферментов контролируются антиоксидантами, в результате чего предупреждаются ферментопатии.

Чрезмерная (или недостаточная) активация свободнорадикальных процессов может привести к нарушению жизнедеятельности клетки, ее дистрофии и гибели. Такое явление наблюдается при гипоксии и ишемии, стрессорных, шоковых и других состояниях, сопровождающихся гиперкатехоламинемией, при воспалении, инфекциях и интоксикациях, нарушениях гемостаза, но особенно часто в постгипоксических и постишемических состояниях. В последних случаях вследствие нормализации или чаще усиления поступления O_2 в клетки (постшемическая артериальная гиперемия) в активации свободнорадикальных процессов важное значение приобретает ингибирование антиоксидантных (особенно ферментных) механизмов.

Радикалы кислорода и свободнорадикальное окисление жирных кислот приводят к распаду внутриклеточных мембран, в том числе мембран митохондрий. Деструкция последних усугубляет нарушения биологического окисления и тяжесть энергонеобеспеченности клетки.

Ca²⁺-зависимый механизм повреждения клетки включается при накоплении Ca²⁺ в цитоплазме, чаще всего вследствие нарушения

процессов его депонирования в эндоплазматической сети или удаления из клетки во внеклеточную среду. В норме активация клетки (нейрона, миоцита, тромбоцита и др.) обеспечивается вхождением экстрацеллюлярного Ca^{2+} в клетку и его высвобождением из депо в местах резервирования в эндоплазматической сети. В миоците Ca^{2+} является фактором сопряжения возбуждения и сокращения, в нейроне — возбуждения и высвобождения нейромедиатора из везикул, в тромбоцитах — активации и секреции биологически активных веществ (адгезии, распластывания на эндотелии и прочих эффектов). Нормализация функции клетки связана с удалением Ca^{2+} в места депонирования и во внеклеточную среду.

Транслокация Ca^{2+} в эндоплазматическую сеть (например, в цистерны саркоплазматического ретикулума) и во внеклеточную среду связана с работой $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой АТФазы. Таким образом, дефицит АТФ и ингибирование активности (падение уровня) $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой АТФазы, а также нарушение структуры мембран эндоплазматической сети (например, под влиянием O_2^-) приводят к чрезмерному увеличению концентрации Ca^{2+} в гиалоплазме. Это обуславливает активацию фосфолипазы A_2 , расположенной в мембранах, в том числе в мембранах митохондрий. Фосфолипаза A_2 , активируемая Ca^{2+} , является «исполнительным инструментом» гипоксического и ишемического повреждения клетки аутокаталитического характера (Ю.А.Владимиров). При накоплении Ca^{2+} этот катион захватывается митохондриями, где он может оказывать разобщающее действие, т. е. снижать эффективность биологического окисления (усиливать окисление и ослаблять фосфорилирование), и вызывать энергетический дефицит клетки или увеличивать его тяжесть. Помимо этого, Ca^{2+} может вызывать активацию лизосом, а в мышечных клетках — контрактуру миофибрилл, которые в этих условиях легко лизируются лизосомными гидролазами. Таким образом, гипоксия и энергетическое голодание клетки могут включать свободнорадикальный и Ca^{2+} -зависимый механизмы повреждения клетки, а эти механизмы могут приводить к энергетическому дефициту. Подобное явление имеет место, например, при остром возрастании уровня Ca^{2+} в крови и межклеточном пространстве, что вызывает фибрилляцию и остановку сердца.

В качестве универсального нередко выделяют липидный механизм повреждения клетки. Он заключается в накоплении незестерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в клетке, которые оказывают негативное влияние на ее органеллы и функцию. Увеличение уровня жирных кислот в клетке может быть результатом их усиленного поступления, высвобождения из липидов и уменьшения утилизации. Такие изменения обмена жирных кис-

лот возникают при гипоксии, когда вследствие усиления липолиза жирные кислоты накапливаются в плазме крови и клетках, а при дефиците O_2 снижается их окисление.

При интрацеллюлярном накоплении НЭЖК подвергаются свободнорадикальному окислению и образующиеся липидные радикалы, которые, обладая высокой реактивностью, могут повреждать внутриклеточные мембраны и изменять активность мембрановстроенных ферментов митохондрий, лизосом, эндоплазматической сети и др. НЭЖК могут активировать фосфолипазу A_2 и при поступлении в митохондрии вызывать эффект разобщения окисления и фосфорилирования, способствуя возникновению энергетического дефицита, или увеличивают его степень. НЭЖК связывают катионы на внутренней поверхности клеточных мембран с образованием мыл и усугубляют внутриклеточный ацидоз. Таким образом, накопление НЭЖК само по себе может поддерживать интенсивность свободнорадикального окисления и, изменяя липидное окружение мембраносвязанной Ca^{2+}/Mg^{2+} -зависимой АТФазы, может приводить к накоплению интрацеллюлярного Ca^{2+} . Аналогично НЭЖК могут воздействовать на интрацеллюлярные процессы через возникающий под влиянием этих кислот энергетический дефицит.

Выделяют также лизосомный механизм повреждения клетки. Он включается при чрезмерной активации лизосом, которая проявляется возрастанием проницаемости их мембраны, выходом в гиалоплазму и увеличением активности лизосомных гидролаз. В норме лизосомы активируются регуляторно под влиянием сигнала, активирующего их протеинкиназы. Такую сигнальную роль может выполнять Ca^{2+} , высвобождающийся в гиалоплазму при активации клетки. Лизосомы с помощью своих ферментов уничтожают остатки «отживших» ультраструктур, чужеродные агенты, поступающие в клетку, и участвуют во внутриклеточной регенерации органелл.

При дефиците АТФ, обуславливающей структурную целостность мембран, при действии O_2^- на мембраны и выраженном внутриклеточном ацидозе лизосомная мембрана распадается и значительно активируются лизосомные гидролазы. Выход последних в гиалоплазму приводит к распаду соединений, составляющих другие органеллы, в том числе митохондрии, и в конечном итоге к аутолизу клетки.

Ацидозный механизм повреждения клетки действует при чрезмерной активации анаэробного гликолиза в случае накопления молочной и пировиноградной кислот (обычно при гипоксии и энергетическом дефиците в клетке). Определенное значение в развитии внутриклеточного ацидоза при воспалении, лихорадке, сахарном диабете и других патологических состояниях имеет накопление в клетке кетокилот и жирных кислот. Ионы водоро-

да вызывают дестабилизацию мембран лизосом и активируют лизосомные гидролазы, ацидоз нарушает работу эндоплазматической сети по высвобождению и связыванию Ca^{2+} , способствуя накоплению Ca^{2+} в гиалоплазме, снижает активность дыхательных ферментов митохондрий, нарушает транспорт и утилизацию энергии, усугубляя энергонеобеспеченность клетки.

Повреждение клетки может быть детерминировано генетическим аппаратом клетки, как это наблюдается, например, при летальных мутациях или наследственной патологии. Гибель клетки или нарушение ее структуры и функции в этих случаях связаны с патологическим геном (изменения активности или местоположения обычного гена в хромосоме, а также встраивание чужеродного гена — ДНК-содержащих вирусов, онкогена). Программа мутированного генетического аппарата реализуется в конечном итоге за счет включения все тех же механизмов повреждения клетки, так как патологический ген обуславливает дефицит, избыток или появление ненормальных белков-ферментов — *ферментопатию*. Последняя приводит к нарушению биологического окисления и энергетическому дефициту, а также включению других механизмов повреждения клетки. Вместе с тем возможны ситуации, при которых первично возникающее включение одного из отмеченных выше механизмов повреждения клетки вторично нарушает работу ее генетического аппарата. В частности, O_2^- может нарушать структуру пуриновых и пиримидиновых оснований, составляющих ДНК, а лизосомные гидролазы лизировать ядерную оболочку и компоненты ядра (нуклеазы, нуклеопротеазы, ДНК- и РНКазы). Ацидоз активирует эти лизосомные ферменты, а в условиях тяжелого энергетического дефицита оказываются невозможными реституция ДНК и РНК и реализация их программы, определяющей синтез белков-ферментов.

Важную роль в нарушении внутриклеточных процессов играют так называемые *катехоламиновые повреждения*. При избытке катехоламинов вследствие чрезмерной гиперфункции возникают кислородная недостаточность и энергетический дефицит в клетке. Катехоламины и продукты их распада усиливают свободнорадикальное окисление и гидроперекисное окисление липидов, стимулируют высвобождение, но при избытке тормозят связывание Ca^{2+} ретикуломом, повышают липолиз и способствуют накоплению НЭЖК, активируют анаэробный гликолиз и приводят к внутриклеточному ацидозу, активируют лизосомный аппарат клеток. Все это в целом еще больше усугубляет гипоксию клетки и увеличивает степень энергетического дефицита, что приводит к некрозам.

Перечисленные нарушения биохимических процессов отражаются на *ультраструктурном уровне*: повреждаются митохондрии,

эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, ядра и другие органоиды клетки. Митохондрии при этом набухают, их матрикс просветляется, а кристы частично или полностью разрушаются. Мембран эндоплазматического ретикула становятся меньше, исчезают расположенные на них рибосомы. Разрушаются мембраны лизосом, и их содержимое выходит в гиалоплазму. Некоторые лизосомы соединяются с фагосомами, где находятся чужеродные агенты; в образовавшейся фаголизосоме захваченные чужеродные частицы перевариваются под действием лизосомных ферментов. В миокарде и скелетной мышце происходят различные изменения миофибрилл вплоть до частичного разрушения. В клетке могут возникать очаговые некрозы ее вещества.

Поддержание функциональной активности дистрофически измененными клетками, в той или иной мере достаточной для продолжения работы больного органа, обеспечивается не только функциональным напряжением сохранившихся ультраструктур ядра и цитоплазмы. Еще большее значение имеет то обстоятельство, что практически одновременно с началом действия патогенного фактора, т.е. при первом же появлении деструктивных изменений внутриклеточных мембран, включаются противоположно направленные «прогрессивные» процессы — регенерация поврежденных ультраструктур и их новообразование (гиперплазия). Данные процессы направлены на ликвидацию дефицита материальных ресурсов и восстановление внутриклеточного гомеостаза. Это выражается в появлении мелких «молодых» митохондрий, делении их, усилении биосинтеза в ядре и других признаках *внутриклеточной репаративной регенерации*. В случае же дальнейшего нарастания дистрофического процесса изменения ультраструктур становятся все менее обратимыми и клетка подвергается некрозу. Определяющим фактором прогрессирования ультраструктурных изменений или, наоборот, их обратимости является *состояние ядра клетки*: если сохраняются структура и функция ядра, то даже выраженные изменения цитоплазматических органелл после устранения патогенного фактора подвергаются «обратному развитию», если ядро повреждено, восстановительный процесс становится невозможным. Следовательно, ядро клетки является главным источником импульсов, стимулирующих и регулирующих регенераторный процесс в цитоплазме.

В результате нарушений биохимических процессов, возникающих под влиянием патогенных факторов, и связанных с ними патологических изменений ультраструктур клеток в цитоплазме последних накапливаются различные вещества. Это выражается в том, что ткани набухают, бледнеют, приобретают иной цвет, меняется их консистенция, поверхность тускнеет вследствие по-

явления на ней различных отложений. *Микроскопически* в клетках выявляется аккумуляция избыточного количества различных веществ, что отражает нарушение обменных процессов в организме. При изменениях *белкового обмена*, выражающихся в алиментарной белковой недостаточности, нарушениях механизмов синтеза белка и связанных с этим гипо-, гипер- или диспротеинемии, в клетках наблюдаются различные виды белковой дистрофии (зернистой или мутного набухания, гиалиново-капельной, гидропической и др.). Нарушения *жирового обмена* выражаются в гиперлипидемии, гиперкетонемии, гиперхолестеринемии и наблюдаются при гипоксии, голодании, сахарном диабете, атеросклерозе, болезнях печени и др. Перечисленные нарушения сопровождаются жировой дистрофией печени, миокарда и других паренхиматозных органов.

Нарушения *углеводного обмена* могут происходить на всех его этапах — от расщепления и всасывания в желудочно-кишечном тракте до утилизации моносахаридов в тканях. Регуляция углеводного обмена направлена в первую очередь на поддержание нормального уровня глюкозы в крови, от которого зависит поступление глюкозы в мозг и другие органы. Нарушения углеводного обмена выражаются в гипо- и гипергликемии. Причины их многообразны. Гипогликемия возникает при голодании, резком возрастании утилизации глюкозы мышцами при интенсивной физической нагрузке, при повреждении печеночной ткани, снижении продукции контринсулярных гормонов и др. Гипергликемия может быть вызвана психоэмоциональными факторами, увеличением образования контринсулярных гормонов и др. Важную роль в патологии играют гликогенозы — одна из форм болезней накопления или тезоуризмозов, обусловленных наследственным дефицитом разрушающих гликоген ферментов и проявляющихся накоплением гликогена в тканях. Углеводная дистрофия выражается в накоплении в клетках муцинов и мукоидов, выявляемых с помощью гистоферментных методов. В клетках могут откладываться эндогенные (липофусцин, меланин, гемосидерин и др.) и экзогенные (например, угольная и некоторые другие пыли) пигменты, соли кальция («дистрофическое обызвествление»), магния, железа и др. Очень большое значение имеет нарушение обмена солей натрия, кальция, калия, играющих важную роль в тканевом метаболизме и функционировании клеток различных органов.

Традиционное выделение белковых, жировых, углеводных и других видов дистрофий весьма условно, так как все виды обмена в организме теснейшим образом связаны в единое целое и повреждение одного из звеньев этого целого неминуемо сказывается на всех других процессах. Тем не менее вполне допустимо говорить о первичном или преимущественном нарушении

того или иного вида обмена в каждом конкретном случае, поскольку это имеет большое значение для диагностики данной болезни и разработки методов ее этиотропного лечения.

Все виды дистрофии в одинаковой степени присущи клеткам как паренхимы органов, так и межуточной ткани (фибробласты и др.). Существует мнение о целесообразности подразделять все дистрофические процессы на процессы, происходящие в паренхиматозных клетках органов («*паренхиматозные*» дистрофии) и в их межуточной ткани («*мезенхимальные*» дистрофии). Такая классификация дистрофий *мало оправдана*, так как в результате гистохимических, биохимических, электронно-микроскопических исследований стали известны разнообразные функции клеток соединительной ткани, поэтому их справедливо рассматривают в качестве одноклеточных желез. Традиционное же деление структуры органов на паренхиму и строму становится все более условным и искусственным в том плане, что в самой межуточной ткани следует различать и паренхиму (фибробласты, тучные, плазматические клетки, гладкомышечные клетки сосудов и др.), и строму, т. е. волокнистые субстанции и межуточные вещества. Действительно, чем, например, фибробласт или плазматическая клетка, вырабатывающие сложные и разнообразные вещества белковой и другой природы, в принципе, отличаются от печеночной клетки, секретирующей желчь, сокращающейся мышечной клетки сердца или эпителия нефрона? До тех пор, пока не знали о многосторонней полифункциональной работе клеток соединительной ткани, вероятно, и можно было рассматривать функцию этой ткани как чисто опорную, а саму ее считать более «примитивной», проще организованной, чем так называемые паренхиматозные ткани. Однако придерживаться и сегодня этой столетней давности точки зрения — значит оставаться в оценке биологических явлений на позициях антропоцентризма и субъективизма.

Вообще следует подчеркнуть, что на современном этапе развития науки разграничение клеток на паренхиматозные и стромальные становится все более условным и все менее научным. Достаточно сказать, что в таком производном соединительной ткани, каким является кость, остеобласты могут с полным правом рассматриваться в качестве паренхиматозных элементов кости. В обеспечении функции нервной системы теперь, как известно, глии — этой своеобразной соединительной ткани — отводят почти такую же важную роль, как и самим нейронам. «Паренхиматозные» клетки соединительной ткани могут подвергаться таким же дистрофическим изменениям, как и клетки так называемых паренхиматозных органов. Так, в фибробластах и других клетках соединительной ткани наблюдают набухание митохондрий и другие деструктивные изменения цитоплазмы,

характерные для зернистой (паренхиматозной) дистрофии, жировой дистрофии, слизистого превращения и др.

Хорошо известно, что все изменения, происходящие в межклеточных структурах соединительной ткани, представляют собой процессы не самостоятельные, а производные от изменений клеток, «секретирующих» эти структуры. Еще С. М. Лукьянов (1894) подчеркивал, что «как бы ни происходили межклеточные вещества в том или другом случае, участие клеток в процессе образования их составляет норму общую и постоянную», а Г. Рибберт (1905) писал о том, что «изменения межклеточного вещества бывают большей частью вторичного характера, т. е. они стоят в зависимости от первичных ненормальностей клеток».

Вероятно, только при экссудации, т. е. выходе в ткани жидкости из крови с последующими превращениями ее белков, изменения межклеточной ткани на каком-то этапе развиваются уже вне зависимости от деятельности различных клеточных элементов стромы. Во всех же других случаях изменения внеклеточных субстанций непосредственно связаны с соответствующими нарушениями функций клеток, вырабатывающих эти субстанции. Так, отложения амилоида в строме органов представляют собой по существу эффект извращенной работы плазматических клеток (амилоидобластов по В. В. Серову). Возможность первичного изменения структуры коллагеновых волокон, в частности так называемого мукоидного их набухания, или фибриноидного некроза, о чем нередко упоминают, весьма проблематична, так как никто пока точно не доказал, что этим изменениям не предшествуют тонкие структурно-функциональные изменения фибробластов, гладкомышечных, эндотелиальных клеток, перидцитов, которые вырабатывают различные типы коллагенов: «межклеточные структуры не имеют собственного обмена» (Ю. Г. Целлариус). В руководствах по патологической анатомии и онкологии уже более 100 лет пишут о том, что может происходить ослизнение межклеточной ткани как таковое. Однако современные электронно-микроскопические исследования свидетельствуют о том, что это заблуждение, и речь идет не о первичном ослизнении волокнистых структур соединительной ткани, а о выделении слизи во внеклеточную среду патологически (дистрофически) измененными соединительными клетками. Последние переполняются слизистыми массами, оболочка их истончается, лопается, и слизистые массы изливаются в окружающую среду.

Дистрофические изменения, в принципе, являются обратимыми, однако различные их виды различаются неодинаковыми степенью обратимости и функциональным значением. Такой, в частности, вид белковой дистрофии, как мутное набухание, легко обратим, тогда как о возможности «обратного развития» гиалиновокапельной, амилоидной дистрофии существуют проти-

воречивые сведения. Давно отмечены относительно быстрая обратимость жировой дистрофии и ее менее важное значение для проявления функции органа, чем таковые некоторых белковых дистрофий.

Важно подчеркнуть, что морфологические изменения клеток, интерпретируемые как дистрофические, могут отражать как повреждение структур и нарушение функций клеток как таковое, первичное, так и, наоборот, интенсивную функцию клетки, ее повышенную метаболическую активность. Соответственно этому в первом случае наблюдаемые изменения следует рассматривать в качестве «отрицательных», «собственно дистрофических», а во втором — как в принципе «положительные», дистрофические только формально, а по существу отражающие напряженность приспособительных реакций. Вместе с тем в первом и во втором случаях эти изменения, в принципе, являются патологическими: интенсивное функционирование сопровождается перенапряжением структур и появлением признаков их деструкции, которая, если это напряжение вовремя не будет снято, закончится таким же некрозом, как и в случае действия на клетку всех других патогенных факторов. Такого рода структурные изменения возникают в мышечных клетках при больших физических нагрузках, в гепатоцитах при длительном и напряженном их функционировании, связанном с метаболизацией того или иного химического агента, в клетках различных органов в стрессорных ситуациях и т. д. Может быть, в этих случаях более, чем во многих других, оправдывается термин «дистрофия» в плане понимания его как нарушение питания, потому что, например, выраженные изменения ультраструктур кардиомиоцитов при физических перегрузках развиваются в значительной мере из-за возникающей при этом диспропорции между необходимым количеством питательных веществ и тем количеством, которое «подвозится» к мышце в действительности. О том, что ультраструктурные изменения миокарда при физических нагрузках, отражая состояние повышенной функциональной активности миокарда, являются одновременно и деструктивными, т. е. патологическими, свидетельствует следующий факт. В процессе тренировки организм приспособляется к таким нагрузкам, и при тех же и даже еще более значительных нагрузках подобного рода деструктивные изменения со временем или вовсе не наблюдаются, или бывают незначительными.

Наиболее общим итогом изучения дистрофических процессов, как было отмечено, явилось установление того факта, что в основе любых их видов лежат разнообразные изменения ферментных систем клеток и связанные с ними отклонения синтеза белков, жиров, углеводов и др. Выяснено, что нарушения гармоничной и сложной работы ферментных систем могут быть как

приобретенными, так и генетически обусловленными. Поэтому стала очевидной условность традиционного деления дистрофий на белковые, жировые, углеводные и другие, так как такая классификация отражает лишь внешние морфологические признаки этого явления, не касаясь и не объясняя его тонких внутренних (биохимических) механизмов. Такая классификация основана на различии веществ, которые появились в клетке (липиды, углеводы и др.), т. е. на конечных продуктах биохимических реакций, но не на понимании того, почему и как появились в клетке эти продукты.

Исходя из современных представлений о различных дистрофических процессах как о *ферментопатиях*, можно наметить следующие *патогенетические формы*: 1) повреждение клетки вследствие механического и термического воздействий, блокады тех или иных звеньев ферментных процессов токсическими веществами (различные виды отравлений), под влиянием ионизирующего излучения и т.д.; 2) повреждение клетки вследствие генетически обусловленных дефектов ее ферментных систем; 3) повреждение клетки вследствие приобретенного извращения функции ее ферментных систем, выражающегося в гиперпродукции аномального вещества (амилоидоз); 4) повреждение клетки вследствие функционального перенапряжения ее ферментных систем, граничащего с их истощением.

Для выяснения интимных механизмов возникновения дистрофических изменений в каждом конкретном случае определяющее значение имеет анализ лежащих в их основе *биохимических изменений и генетических дефектов*. Только точное знание того звена молекулярных процессов, которое избирательно повреждается под влиянием данного токсического агента, позволяет наметить пути коррекции полома, возникшего в работе внутриклеточного конвейера.

Что же касается отмеченных выше *ультраструктурных изменений*, которыми характеризуется дистрофический процесс, то они не отличаются той же степенью специфичности, что биохимические, т. е., ориентируясь только на них, в подавляющем большинстве случаев невозможно сказать, каким конкретно патогенным фактором они вызваны и каково главное место приложения его действия; под влиянием различных повреждающих агентов наблюдаются стереотипное набухание митохондрий, разрушение их крист, расхождение мембран эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, отек цитоплазмы, нарушение внутренних и наружной мембран клеток и т.д. Для расшифровки патогенетической и этиологической сущности дистрофических процессов, может быть, даже большее значение имеют данные микроскопического и гистохимического исследований: идентификация различных жировых, белковых накоплений в цито-

плазме клеток, появление в ней специфических пигментных отложений и минеральных веществ, характерные изменения межклеточного вещества, его волокон и другие уже могут стать маркерами, «подсказывающими» природу той или иной болезни.

Особо следует подчеркнуть, что, когда мы говорим о различного вида дистрофиях, мы имеем дело с общими нарушениями обмена веществ в организме как целостной системе. Эти нарушения многогранны и охватывают самые различные структуры и функции организма. Отсюда следует, что к расшифровке сущности и значения дистрофического процесса в каждом конкретном случае необходимо подходить только на основе комплексных клинического, биохимического, генетического, иммунологического, морфологического и других методов исследования, причем первенствующее значение, как отмечено выше, следует придавать *биохимическому, молекулярному* анализу происходящих изменений, поскольку только с его помощью можно установить «точку», в которой произошла завязка патологического процесса, и в чем состоит ее сущность.

Следствием анализа приведенных выше современных данных о сущности дистрофических процессов является неудовлетворенность самим термином «дистрофия». Он утвердился в литературе, так как казался удачнее других («дегенерация», «регрессивный процесс», «обратное развитие», «метаморфоза» и др.). Однако в последнее время и этот вполне укоренившийся термин стал подвергаться критике, так как он не отражает собой сущность и разнообразие тех биологических процессов, которые им обозначаются. В самом деле, стало очевидным значительное разнообразие биохимических реакций, лежащих в основе повреждений клеток под влиянием патогенных факторов, и применять по-прежнему столь общий термин «дистрофия», т. е. нарушение питания клетки или еще шире — нарушение ее трофики — значит нивелировать генетическую, ферментативную и биосинтетическую специфику этих нарушений в каждом конкретном случае. Почему тогда еще более глубокие нарушения трофики клетки, наблюдаемые при опухолевом росте, мы тоже не относим к дистрофиям? Если провести качественную дифференцировку того, что мы называем «дистрофией», то обнаружится несколько групп процессов, отличающихся друг от друга в этиологическом, патогенетическом и клинико-анатомическом отношениях. Каждую такую группу и следует именовать соответствующим ее существу названием.

Атрофия

Под *атрофией* (*a* — исключение, греч. *trophe* — питание) следует понимать прижизненное уменьшение объема клеток, тканей и органов, сопровождающееся снижением или прекращением их

функции. Давно уже принято считать, что причина этого процесса заключается в «несоразмерности между органическим произведением и разрушением, когда первое останавливается или последнее усугубляется, к чему подают повод скудная либо худая пища, слабость жизненного действия в репродуктивной системе, потеря жизненных соков и чрезвычайная скорость жизненного процесса» [Гартман Ф., 1825].

Еще в прошлом веке сложилось представление об основных видах атрофии: физиологической, в частности старческой, а также возникающей по многим другим причинам (давление на орган, бездействие органа, алиментарное истощение, нарушения иннервации — нейрогенной). Позже эта классификация была дополнена атрофией, развивающейся в результате нарушений в эндокринной системе, воздействия на организм некоторых химических и физических факторов и др.

От дистрофического процесса атрофию отличает то, что она не сопровождается столь же резкими деструктивными изменениями ядра и цитоплазматических структур, отложениями жировых, белковых, углеводов и других веществ в клетке, что столь типично для дистрофии: атрофический процесс характеризуется постепенным уменьшением размеров ядра, числа митохондрий, рибосом и других органоидов и заканчивается не некрозом клетки, а как бы ее незаметным исчезновением. Отсюда возникло представление о том, что дистрофия характеризуется качественными изменениями клеток, а атрофия — только количественными. Многие, однако, оспаривают это положение, полагая, что и при атрофическом процессе происходят качественные биохимические и структурно-функциональные изменения ядра и цитоплазмы, но выражены они несравненно слабее, чем при дистрофии; эти патологические процессы протекают медленнее и потому менее заметны.

Многое в сущности атрофии остается загадочным вследствие значительно меньшего внимания, которое до сих пор уделяют ей, сравнительно с тем вниманием, которое привлекают к себе такие процессы, как воспаление, дистрофия, регенерация, гипертрофия и др. Достаточно сказать, что биохимические, гистохимические, электронно-микроскопические исследования закономерностей атрофического процесса столь немногочисленны, что о них, как правило, даже не упоминают, и мы по существу еще не имеем современной цитологической характеристики этого процесса. А между тем он, как и всякий другой биологический процесс, представляет значительный интерес и обладает специфическими особенностями. Так, в частности, остается неясным механизм появления в атрофирующейся клетке своеобразного пигмента липофусцина, не разгадан такой уникальный феномен, как интенсивное размножение ядер в атрофирующемся скелет-

ном мышечном волокне, электронно-микроскопически не прослежены механизм и динамика уменьшения и исчезновения митохондрий и других органелл.

В настоящее время начали вырисовываться принципиально новые роль и значение атрофии в жизнедеятельности организма в смысле существенного расширения ее участия в физиологических процессах не только спорадического характера (уменьшение размеров матки после беременности, процессы при старении, инволюции зубной железы и др.), но и в непрерывно протекающих в клетках различных органов по «ходу» их повседневной работы. Речь идет о колебаниях числа ультраструктур клеток в зависимости от степени и длительности функциональной нагрузки: после снятия нагрузки увеличенное число структурных элементов ядра и цитоплазмы, которое обеспечивало усиленную работу клетки, возвращается к нормальному, что может произойти только при условии исчезновения части этих структур, т. е., условно, вследствие их атрофии. Особенно наглядно эта закономерность проявляется в тех случаях, когда гиперплазия ультраструктур достигает высокой степени и сопровождается гипертрофией клетки; после нормализации функции клетка через некоторое время приобретает исходные размеры.

Таким образом, атрофия является неотъемлемой частью структурного обеспечения колебаний функциональной активности клетки — процесса, складывающегося в результате органической неразрывной связи двух противоположно направленных явлений: увеличения массы ультраструктур ядра и цитоплазмы, с одной стороны, и уменьшения их числа — с другой. И если первое из этих двух явлений уже в какой-то мере изучено (различные способы увеличения числа митохондрий, гиперплазия эндоплазматического ретикулула и др.), то второе, т. е. механизмы исчезновения органелл клеток, остается практически не исследованным.

Если дистрофические и атрофические изменения клеток неуклонно нарастают, возникает их омертвление, или некроз.

Некроз

Некрозом (греч. *nekros* — мертвый) называют гибель клеток, тканей, частей органов в живом организме. Некрозом может закончиться действие любого патогенного агента. В последнее время в реаниматологии и трансплантологии широко пользуются термином «смерть органа», что неправильно, поскольку термин «смерть» есть обобщающее понятие, относящееся исключительно ко всему организму. В случае же даже тотального повреждения только того или иного органа следует говорить о его гибели, омертвлении. Показательно в таком употреблении термина

«смерть» органа то, что его почему-то используют почти исключительно по отношению к мозгу, но обычно не применяют, когда речь идет о сердце, почке и др. Сказанное в еще большей мере относится к нередко используемым терминам «смерть» клетки, «смерть» митохондрии и т. п.

При действии патогенных факторов, обладающих большой разрушительной силой (ожог, механическая травма, концентрированные кислоты и др.), некротические изменения возникают сразу, и тогда говорят о *прямом некрозе*. Во многих других случаях некротические изменения развиваются вследствие нарастающих нарушений кровообращения, нервнотрофических, эндокринных и других расстройств. Такие некрозы называют *непрямыми*, или *опосредованными*.

По отношению к непрямому некрозу, т. е. возникающему постепенно, во времени, предшествующие ему изменения клеток называют преднекрозом, паранекрозом, некробиозом и др. Все эти процессы представляют собой обратимые изменения ядра и цитоплазмы, характеризующиеся с разных сторон и по разным показателям (вязкость цитоплазмы, изменение ее «красочных» свойств, способность к локализации вредного вещества и т. д.), и, строго говоря, являются нечем иным, как различного вида и глубины дистрофическими процессами, иллюстрируемыми с помощью физико-химических методов исследования.

Некроз характеризуется типичными изменениями ядра и цитоплазмы клеток. Ядро сморщивается, становится компактным (*кариопикноз*), а затем распадается на глыбки (*кариорексис*) или растворяется (*кариолизис*). Аналогичные процессы наблюдаются при гибели цитоплазмы: *коагуляция*, сопровождающаяся гибелью ультраструктур, затем распад на глыбки (*плазморексис*), завершающийся гидролитическим расплавлением (*плазмозис*). Электронно-микроскопические исследования показали, что некротическим изменениям может подвергнуться не вся цитоплазма, а лишь та или иная ее часть. В этих случаях говорят о локальных, или *парциальных, некрозах* клетки. Такие очаговые некрозы цитоплазмы при соответствующей активации регенераторных процессов со стороны сохранившегося ядра и цитоплазматических ультраструктур могут подвергнуться «обратному развитию» со структурно-функциональным восстановлением клетки.

В случае преобладания в очаге некроза коагуляционных процессов такой очаг становится плотным, серо-желтого цвета, восковидным или творожистым, поэтому данный процесс получил название *сухого некроза*. В органах, бедных белком и богатых жидкостью, развивается влажный, или *колликвационный*, некроз.

Исходы некротического очага различны. В одних случаях он с помощью хирургических способов или самостоятельно отде-

ляется от организма (удаление сухой, мумифицированной гангрены нижней конечности, выделение костных секвестров при остеомиелите). В других случаях очаг некроза инкапсулируется разрастающейся вокруг него соединительной тканью, которая постепенно замещает некротические массы с образованием рубца. Так обычно заживают инфаркты внутренних органов. Инфаркт может подвергнуться колликвационному расплавлению (*аутолизу*), в финале которого после удаления полужидких мертвых масс может образоваться киста.

Значение некроза для организма весьма велико: крупные некрозы миокарда, головного мозга, поджелудочной железы, различных отделов кишечника, почек и других органов нередко заканчиваются смертью или тяжелой инвалидизацией. Принципиальное значение имеет локализация некротических изменений и их последующего рубцевания: даже крупные рубцы миокарда желудочков сердца нередко оказываются вполне совместимыми с жизнью, в то время как крошечный рубец, возникший в проводящей системе сердца, или рубцовое сужение привратника после заживления небольшой язвы желудка могут иметь самые тяжелые последствия.

Как и всякий патологический процесс, некроз имеет свой физиологический прототип. В принципе, некротические изменения клеток происходят во всех органах и тканях в процессе непрерывной физиологической регенерации как основы жизненного процесса. Однако под влиянием патогенных факторов этот фундаментальный жизненный процесс выходит за физиологические рамки, начинает протекать бурно, охватывая не только отдельные клетки, но и крупные территории органов, нанося существенный ущерб организму. Сразу же фактически параллельно с формированием очага некроза организм резко интенсифицирует репаративную регенерацию, направленную на ликвидацию возникших структурно-функциональных нарушений и восстановление гомеостаза.

В тех случаях, когда патологический процесс продолжает прогрессировать, возникают не только местные дистрофические и некротические изменения, но и тяжелые общие нарушения жизнедеятельности организма, опасные для жизни. В этих случаях говорят об *экстремальных* и *терминальных* состояниях.

Экстремальные состояния (стресс, шок, кома)

Под *экстремальными* (лат. *extremus* — крайний, предельный) состояниями организма понимают такие состояния, которые возникают под влиянием сильных (чрезвычайных) патогенных воздействий и характеризуются предельным напряжением защитных реакций организма. Такие состояния могут возникать вследствие

внешних воздействий и при неблагоприятном течении различных заболеваний.

Экстремальные состояния нередко имеют много общего с так называемыми *терминальными состояниями* (см. ниже). В обоих случаях есть реальная угроза гибели организма. Те и другие занимают состояние пограничного положения между жизнью и смертью, требующее срочного вмешательства врача. Вместе с тем между терминальными и экстремальными состояниями имеются определенные различия. К терминальным состояниям относят все стадии умирания и начальные стадии постреанимационного периода (В. А. Неговский). При неблагоприятном развитии экстремальные состояния переходят в терминальные. Однако возможны ситуации, при которых экстремальное состояние сразу завершается гибелью организма без развития терминальных состояний. В большинстве же случаев динамика нарастающих расстройств жизнедеятельности разворачивается в последовательности: экстремальное состояние → терминальное состояние → биологическая смерть.

К наиболее часто встречающимся экстремальным состояниям относятся *стресс, шок и кома*. Практически любой патогенный фактор, вызывающий серьезные нарушения жизнедеятельности, при наличии соответствующих условий может привести к возникновению этих экстремальных состояний.

Для патогенеза экстремальных состояний характерно развитие цепных патологических реакций, усугубляющих возникшие в организме расстройства («порочных кругов»). Так, при шоке нарушение деятельности центральной нервной системы приводит к изменению регуляции кровообращения и дыхания и развитию гипоксии. Последняя в свою очередь углубляет нарушение нервной регуляции и недостаточность кровообращения и дыхания. Происходят депонирование крови в органах брюшной полости и уменьшение объема циркулирующей крови, вследствие чего снижаются венозный возврат крови к сердцу и сердечный выброс. Это ведет к дальнейшему уменьшению объема циркулирующей крови и утяжелению общего состояния организма. Вместе с тем экстремальные состояния, в принципе, самостоятельно обратимы. Отсюда следует, что организм обладает приспособительными механизмами, препятствующими включению «порочных кругов» или вызывающими их «обрыв», тем самым предупреждая самоуглубление повреждений даже в подобных состояниях.

При разнообразных экстремальных состояниях имеется много сходных или даже идентичных изменений обмена веществ и физиологических функций. Однако выраженность и соотношения последних могут существенно различаться как при разных видах экстремальных состояний, так и в пределах каждого вида.

Так, при ожоговом шоке и дегидратационной коме происходят обезвоживание организма, сгущение крови и повышение гематокрита (Ht). В то же время при постгеморрагическом состоянии за счет перехода в кровяное русло тканевой жидкости и задержки воды почками происходят разжижение крови и снижение Ht.

В принципе экстремальные состояния в большинстве случаев обратимы. Однако они, как правило, требуют неотложных и эффективных лечебных мероприятий. Терапия различных экстремальных состояний во многом сходная и определяется общностью многих их патогенетических механизмов. Однако в каждом конкретном случае необходимо учитывать этиологию возникшего экстремального состояния, особенности его патогенеза и характер сопутствующих нарушений. В зависимости от состояния больного первые неотложные меры должны быть направлены на снижение тяжести гипоксии, сохранение или восстановление дыхания и кровообращения, а также на устранение других непосредственно угрожающих жизни расстройств функций органов и систем. Если это возможно, в качестве первоочередных мер устраняется причина, вызвавшая развитие экстремального состояния. Одна из важнейших задач заключается в выявлении и разрыве «порочных кругов», способствующих усугублению экстремального состояния и его переходу в терминальное состояние. Наряду с мерами общего характера решающее значение при этом приобретает вмешательство в специфические патогенетические механизмы отдельных форм экстремальных состояний и их конкретных разновидностей.

Рассмотрение общих закономерностей развития таких процессов, как стресс, шок и кома, показывает, что и в данных ситуациях роль первичного патогенного фактора часто не ограничивается только ролью «толчка». Данный фактор нередко играет немаловажную роль на протяжении всего процесса, определяя своеобразие его развития. Устранение этиологического фактора — обязательное и первейшее условие выхода из экстремального состояния. Существенно также, что при экстремальных состояниях даже крайней степени тяжести сохраняются и действуют приспособительные реакции, связанные с работой разных регулирующих механизмов. Выявление и поддержание таких механизмов и приспособительных реакций являются важной задачей врача; решение этой задачи — необходимое условие предупреждения перехода экстремальных состояний в терминальные.

Стресс. Под *стрессом* (англ. *stress* — напряжение) понимают общее напряжение организма при действии на него чрезвычайных факторов окружающей среды. Это неспецифическая реакция, формирующаяся под влиянием разнообразных интенсивных

воздействий (стрессорных агентов, стрессоров) и сопровождающаяся фазным изменением защитных свойств организма. Совокупность приспособительных изменений, возникающих в организме при действии стрессорных агентов, основатель концепции стресс Г. Селье назвал *общим адаптационным синдромом*.

При действии чрезвычайных факторов вне зависимости от их характера (охлаждение, травма, интоксикации, некоторые тяжелые инфекции, гипокинезия, психоэмоциональное напряжение и др.) в организме появляется триада изменений: гипертрофия коры надпочечников и обеднение коры липидами, инволюция тимико-лимфатического аппарата и язвы в желудочно-кишечном тракте. Указанные выше изменения связаны с усиленным высвобождением из передней доли гипофиза АКТГ и обусловлены влиянием избытка глюкокортикоидных гормонов, высвобождающихся из коры надпочечников. Эти гормоны и симпатико-адреналовая система вызывают ряд других сдвигов обмена веществ и физиологических функций.

Общий адаптационный синдром развивается стадийно. Первая стадия данного состояния была названа *реакцией тревоги (alarm reaction)*. В этой стадии происходит экстренная мобилизация защитных сил организма. Высвобождающиеся в больших количествах катехоламины стимулируют использование энергетических и пластических ресурсов организма, в частности усиливают распад гликогена (активируют гликогенолиз), а глюкокортикоиды — распад белков и жиров (активируют глюконеогенез), повышают уровень глюкозы и остаточного азота в крови и т.д. Атрофия некоторых органов и развитие в них язвенных процессов свидетельствуют о резком увеличении катаболизма в данных тканях. В дальнейшем может развиваться вторая стадия стрессорного состояния — стадия *резистентности*. Несмотря на продолжающееся действие стрессорного агента, усиление обмена веществ, напряжение физиологических функций и всего организма постепенно исчезают. На смену обеднению коры надпочечников гормонами приходит восполнение их запаса. В тканях восполняется до нормы уровень гликогена, жиров и белков. В случае чрезмерно длительного действия стрессорного агента приспособительные возможности организма исчерпываются и возникает третья стадия — стадия *истощения*. Для нее характерны пониженное образование гормонов в коре надпочечников и атрофия коры, ослабление синтетических процессов в тканях и нарушение деятельности органов и систем, в частности сердечно-сосудистой системы.

Активация симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем и развитие стрессорного состояния по своей сущности являются биологически полезной реакцией организма. Действительно, удаление гипофиза или надпочечников резко снижает устойчивость организма к действию стрессорных фак-

торов. Напротив, введение адреналэктомированным животным глюкокортикоидных гормонов восстанавливает устойчивость организма к действию стрессорных агентов. Помимо этого, предварительная активация тем или иным способом данного эндокринного механизма повышает устойчивость организма к влиянию повреждающих агентов — флогогенных раздражителей, гипоксии, физического напряжения и др. В то же время недостаточная или чрезмерная активация гипофизарно-надпочечниковой системы, а также усиленный выход из надпочечников вместо глюкокортикоидов минералокортикоидов могут приводить к возникновению разнообразных форм патологии сердца и сосудов, иммунной системы, системы пищеварения и др. При недостаточной активации данной системы чувствительность организма к стрессорным факторам увеличивается и может возникнуть коллапс. В отличие от этого при чрезмерной активации гипофизарно-надпочечниковой системы подавляются защитные иммунные реакции организма, могут развиваться некрозы миокарда и язвенные процессы в желудочно-кишечном тракте. В случае усиленного выхода из коры надпочечников минералокортикоидов возникают воспалительные и аллергические процессы, гипертензивные состояния, в почках развиваются склеротические изменения вплоть до почечной недостаточности. Неадекватные реакции гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессорные агенты и развитие патологических явлений Г.Селье связывает с действием так называемых кондициональных факторов, которые обуславливают возникновение вариаций реагирования организма на стресс. Эти внешние и внутренние факторы (условия) сами по себе не вызывают расстройств жизнедеятельности, но перестраивают реакцию эндокринной системы.

Г. Селье ставит, но не решает принципиальный вопрос о «первичном медиаторе стресса», т. е. о том механизме, который включает стереотипную реакцию эндокринной системы независимо от природы стрессорного агента. Данный механизм уже известен и в значительной мере изучен. При действии различных повреждающих агентов и отклонении от нормы различных параметров гомеостаза немедленно формируются афферентные сигналы, которые изменяют деятельность гипоталамических нейронов, передней доли гипофиза и коры надпочечников. В формировании общего адаптационного синдрома участвуют разные эндокринные железы и структуры, в том числе мозговой слой надпочечников, щитовидная железа, задняя доля гипофиза и др. Давно известна важная роль симпатико-адреналовой системы в реакциях приспособления организма к разнообразным чрезвычайным факторам (Cannon, Л. А. Орбели). В отличие от эндокринной системы симпатический отдел нервной системы при стрессе изменяет свои влияния очень быстро, до того как про-

исходит усиленное высвобождение АКТГ и глюкокортикоидов. Помимо этого, следует учитывать, что усиление выхода АКТГ из гипофиза происходит в результате высвобождения кортиколиберина из нейронов гипоталамуса под влиянием нервных сигналов. Отсюда следует, что в формировании стрессорного состояния принимают участие нервные и разнообразные эндокринные механизмы регуляции.

Отечественные исследователи показали, что в формирование общего адаптационного синдрома включаются не только стрессорные (в частности, симпатико-адреналовые и кортикостероидные), но и антистрессорные механизмы. В соответствии с принципом антагонистической регуляции функций данные механизмы на разных уровнях ограничивают симпатико-адреналовое возбуждение, уменьшают высвобождение АКТГ и глюкокортикоидов при действии на организм стрессорных агентов. В ЦНС антистрессорные механизмы представлены ГАМК- и серотонинергическими нейронами, которые ослабляют симпатические влияния и снижают высвобождение кортиколиберина. В периферических органах ограничение высвобождения из нервных окончаний норадреналина и уменьшение эффективности его действия обусловлены нейромедиатором ацетилхолином, некоторыми простагландинами, возможно, аденозином и другими факторами.

В настоящее время значительно расширились наши знания о механизмах повреждающего действия стресса на органы и ткани. Установлено, что избыток симпатических нейрогормонов может активировать перекисное окисление липидов и образующиеся при этом гидроперекиси вызывают нарушения структуры биологических мембран (гидроперекисный механизм повреждающего действия стресса). При стрессе важное значение имеет нарушение стабильности мембран лизосом, что приводит к выходу лизосомных гидролаз в цитоплазму, аутолизу внутриклеточных структур и плазматических мембран клеток (лизосомный механизм повреждающего действия стресса). Избыток симпатических нейрогормонов может значительно увеличивать уровень Ca^{2+} в клетках некоторых органов (миокард, сосуды и др.), что приводит к снижению эффективности биологического окисления и энергетическому дефициту (кальциевый механизм повреждающего действия стресса).

Неспецифичность общего адаптационного синдрома является относительной. Например, реакция эндокринной и других систем организма на охлаждение, включающая обязательное участие гормонов щитовидной железы, отличается от реакции на гипоксию, при которой выработка тиреоидных гормонов может снижаться. Преувеличение роли условий действия стрессорных агентов (так называемых кондициональных факторов) в формировании особенностей ответа организма и даже характе-

ра возникающих при этом патологических процессов не обосновано. Если встать на данную точку зрения, то оказывается, что свойства самого стрессорного агента (особенно его природы) и свойства организма (его реактивности) будто бы не имеют существенного значения в приспособлении организма или в возникновении патологических процессов.

Стрессорные факторы могут действовать не однократно, а прерывисто или постоянно в течение длительного времени. В таких случаях возможны различные исходы. Если при первоначальном воздействии стрессорного агента сразу возникает фаза истощения, то повторное его влияние или пролонгирование действия приводит к еще более тяжелым нарушениям функций органов и систем. Подобные ситуации можно наблюдать при чрезмерно длительной или повторяющейся гипертермии, физической перегрузке, гипокинезии и др. В указанных случаях интенсивность воздействия стрессорного агента значительно превышает функциональные возможности органов и систем, поддерживающих разнообразные параметры гомеостаза; в результате под влиянием стресса могут развиваться такие состояния, как, например, коллапс или кома.

Если при первоначальном действии стрессорного фактора напряжение физиологических систем оказывается способным предупредить значительное смещение показателей гомеостаза, то при неоднократном повторении этого воздействия может развиваться долговременная адаптация организма к стрессу. В состоянии адаптации при действии того же чрезвычайного фактора стрессорное состояние не возникает, реакция гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем не выражена, а устойчивость организма к данному агенту увеличивается. Адаптация организма к стрессу, предупреждающая его повреждающее влияние, может быть устойчивой и сохраняться длительное время при правильно подобранном режиме тренировки соответствующим воздействием. *Адаптация* является, таким образом, важным фактором предупреждения стрессорных повреждений разных органов.

Вместе с тем возможна и другая ситуация, при которой долговременная адаптация к стрессорному фактору переходит в ее нарушение, чувствительность организма к этому воздействию повышается, и развиваются тяжелые расстройства. Подобное снижение устойчивости организма может возникать при перетренировке, когда используются чрезмерно интенсивные воздействия. Перетренировка приводит к истощению функциональных возможностей органов и систем, участвующих в развитии адаптации организма к данной форме стресса.

Хотя в представление о стрессе сейчас внесены коррективы, оно оказало существенное влияние на развитие общей патоло-

гии и медицины. Изучение механизмов экстренного приспособления организма к воздействию чрезвычайных агентов, а также путей нарушения этого приспособления и возникновения патологических процессов продолжается в нашей стране и за рубежом. Исследование стресса принесло много нового в понимание этиологии и патогенеза некоторых заболеваний (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, атеросклероз), ряда экстремальных состояний (шок и кома), а также в понимание механизмов действия различных терапевтических средств. Во многом стали ясными механизмы повышения резистентности организма к действию чрезвычайных факторов под влиянием неспецифических терапевтических процедур. Оказалось, что тренировка организма стрессорными агентами совершенствует нейроэндокринные механизмы приспособления, повышает устойчивость организма к этим и другим стрессорным факторам и предупреждает возникновение фазы истощения.

Шок. *Шок* (англ. *shock* — удар) — патологический процесс, возникающий при действии на организм сверхсильных патогенных раздражителей и характеризующийся фазным нарушением деятельности ЦНС, висцеральных функций и обмена веществ. Инициальным патогенетическим механизмом шока является массивный поток отрицательной афферентации, поступающей в ЦНС из зоны повреждения. Число состояний, относимых к шоку (постгеморрагический, инфекционно-токсический, гистаминовый и др.), нередко значительно расширяют. Это связано с тем, что шок не дифференцируют от такого явления, как *коллапс* (лат. — *collapsus* — ослабевший, упавший) — первично гемодинамического расстройства, которое развивается в результате возникшего несоответствия между объемом циркулирующей крови и сосудистого русла. Трудность разделения указанных состояний вполне объяснима, поскольку при шоке в его торпидной стадии может возникать острая сосудистая недостаточность, т. е. коллапс и гипоперфузия тканей, в том числе мозга. Следовательно, и при шоке, и при коллапсе имеет место циркуляторная гипоксия. Некоторые (особенно зарубежные) исследователи в основе патогенеза шока видят расстройства микроциркуляции, прежде всего в виде так называемых шоковых органов (почки и легкие), которые определяют тяжесть и исход шоковых состояний. Аналогичные по существу нарушения микроциркуляции, в том числе в почках и легких, могут быть при коллапсе. Именно поэтому многие авторы, как отмечалось, значительно расширяют число состояний, которые, с их точки зрения, относятся к шоку.

Шок — общая, т.е. полисистемная, двухфазная реакция организма на воздействие сверхсильных, угрожающих жизни раздражителей. По существу шок представляет собой стресс, при ко-

тором вследствие чрезмерной силы воздействия и/или низкой устойчивости организма характерные для стресса «реакция тревоги» и «стадия истощения» в своеобразной форме (эректильная и торпидная стадии) сохраняются, но «стадия резистентности» отсутствует. Коллапс — первично моносистемный процесс, связанный с острой сосудистой недостаточностью, хотя он может также возникать при действии сверхсильных раздражителей. В основе патогенеза любого шока лежит массивное распространенное повреждение тканей, нередко включая рецепторный и проводниковый аппарат нервной системы (травматический, ожоговый, операционный и др.). Следствием этого является избыточная афферентация разных по модальности (в том числе болевых) сигналов в ЦНС. На этом акцентировали внимание отечественные основоположники учения о шоке (Н. И. Пирогов, В. А. Вишневский, И. А. Петров, С. М. Павленко, Г. Л. Френкель и др.). Именно поэтому для борьбы с шоком широко использовались и используются общий наркоз, паранефральная блокада, проводниковая анестезия и т. п. При коллапсе увеличение объема сосудистого русла вследствие падения сосудистого тонуса может возникать в результате «паралича» миоцитов резистивных сосудов, падения их адренореактивности, накопления в крови депрессорных агентов и т.п. Однако иногда вазодилатация появляется и при избыточной депрессорной афферентации, например, в случае синокаротидного синдрома и ортостатического коллапса.

Помимо отмеченных различий в патогенезе шока и коллапса, следует отметить, что при шоке и в первую, и во вторую стадии сознание пациента сохранено; оно может быть затемненным с инертным мышлением, но полностью не утрачивается, и контакт больного с врачом сохраняется. Напротив, при коллапсе может возникать полная утрата сознания; в этом случае состояние больного обозначают как *обморок*.

Таким образом, шок является по патогенезу состоянием, первично связанным с изменением деятельности ЦНС, имеет две стадии развития и две стадии изменения регуляции жизнедеятельности, в соответствии с чем регистрируются две последовательно сменяющие друг друга формы изменения кровообращения — гипер- и гиподинамическая. В отличие от этого коллапс по патогенезу является первично гемодинамическим расстройством, протекающим монофазно в виде нарастающего падения артериального и венозного давления.

Как отмечено выше, для шока характерно двухфазное изменение деятельности ЦНС: первоначальное распространенное возбуждение нейронов (эректильная стадия), в дальнейшем сменяемое распространенным угнетением их активности (торпидная стадия). Фазные изменения активности нейронов ЦНС обуслов-

лены избыточной афферентацией различного происхождения: неадекватным раздражением разнообразных экстро-, интеро- или проприорецепторов, повреждением нервных проводников, сплетений и мозговой ткани. Для шока характерно сохранение сознания в обе фазы развития, что существенно отличает его от комы. Сознание может быть несколько затемнено, особенно в торпидной стадии шока, однако оно не утрачивается полностью. Некоторые авторы выделяют третью, терминальную, стадию шока. Она по существу не отличается от коматозного состояния, при котором происходит утрата сознания.

В соответствии с фазными изменениями активности ЦНС при шоке наблюдаются фазные изменения нейроэндокринных влияний. В эректильной стадии шока усиливаются симпатико-адреналовые и гипофизарно-надпочечниковые влияния, которые перестраивают обмен веществ и повышают активность многих органов и систем. В торпидной стадии концентрация катехоламинов и кортикостероидов в крови обычно сохраняется повышенной, однако эффективность действия этих гормонов на различные органы-мишени снижается. В дальнейшем развивается недостаточность симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, вследствие чего количество нейrogормонов в крови может снижаться. Возникающие вторично нарушения деятельности органов и систем приводят к существенным отклонениям от нормы жизненно важных параметров гомеостаза. В эректильной стадии функции центрального кровообращения и дыхания усиливаются (тахикардия, артериальная гипертензия, перераспределение крови, тахипноэ и др.). Могут повышаться число эритроцитов за счет выброса их из депо, а также свертываемость крови. В торпидной стадии угнетаются центральное кровообращение (брадикардия, артериальная гипотензия, депонирование крови) и дыхание (брадипноэ). В торпидной стадии шока возникающая недостаточность кровообращения и дыхания приводит к развитию тяжелой гипоксии, и именно гипоксия в дальнейшем определяет тяжесть шокового состояния.

Для шока характерны расстройства микроциркуляции, которые могут возникать уже в эректильной стадии вследствие перераспределения крови, редукции кровообращения в ряде органов (почки, печень, кишечник и др.). Нарушения микроциркуляции проявляются не только снижением перфузии крови через микрососуды, но и нарушением ее реологических свойств, повышением проницаемости стенок капилляров. Возрастание проницаемости гистогематических барьеров также является обычным компонентом шока и приводит к появлению в крови разнообразных токсических продуктов.

Обязательным процессом при шоках разной этиологии является интоксикация — *токсемия*. В зависимости от вида шока

скорость возникновения и значение токсемии в патогенезе шока неодинаковы. При шоке токсическое действие оказывают многочисленные физиологически активные вещества, в избытке высвобождающиеся в гуморальную среду организма, например гистамин, ацетилхолин, катехоламины, серотонин, кинины и др. В крови появляются денатурированные белки и продукты их гидролиза, лизосомные ферменты и другие компоненты распавшихся клеток, токсические продукты кишечника, микробы и их токсины. В развитии токсемии немаловажное значение имеют метаболиты, усиленно образующиеся в клетках вследствие нарушения обмена веществ и поступающие в кровь (молочная и пировиноградная кислоты, кетокислоты, аденозин, калий и др.). Возникающие в результате гипоксии и расстройств микроциркуляции нарушения функции почек и печени приводят к еще большим изменениям состава крови — накоплению производных аммония, ацидозу, ионному и белковому дисбалансу, изменению осмотического и онкотического давления.

В процессе развития шока первоначально возникающие нарушения деятельности органов и систем могут значительно усугубляться в результате включения «порочных кругов». Например, расстройства деятельности ЦНС приводят к нарушению регуляции кровообращения и дыхания. Угнетение этих жизненно важных функций вызывает гипоксию, а последняя усугубляет нарушения деятельности ЦНС.

Обычно шоковое состояние разделяют в зависимости от причинного фактора или от того процесса, который лежит в основе развития шока. Наиболее полно изучен травматический шок. Вместе с тем травматический шок — понятие собирательное. В него включают собственно травматический, ожоговый, турникетный, операционный шок, шок от ударной волны и синдром длительного раздавливания (краш-синдром). Различают также анафилактический и гемотрансфузионный шоки. Своеобразную и тяжелую форму шока представляет так называемый кардиогенный шок. Ниже приведены основные проявления наиболее часто встречающихся и опасных форм шоковых состояний.

Травматический шок возникает при обширном механическом повреждении костей и мышц, внутренних органов, что обычно сопровождается травмой нервных окончаний, стволов и сплетений. Травматический шок часто усугубляется кровотечением и инфицированием ран.

Во время эректильной стадии у больного возникает речевое и двигательное возбуждение; больной мечется, даже на обычное прикосновение бурно реагирует распространенной локомоторной активностью вследствие повышения рефлекторной возбудимости. Кожные покровы бледные из-за спазма микрососудов кожи. Характерно расширение зрачков, обусловленное ак-

тивацией симпатико-адреналовой системы. Показатели центрального кровообращения и внешнего дыхания повышены. Эректильная стадия сменяется торпидной. Н. И. Пирогов клиническую картину данной стадии травматического шока описывает следующим образом: «С оторванной ногой или рукой 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 перемерзками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шопотом, дыхание также едва приметно. Рана и кожа почти вовсе не чувствительны, но если нерв, висящий из раны, будет чем-нибудь раздражен, то больной легким сокращением личных мускулов обнаруживает признак чувств. Иногда это состояние проходит через несколько часов от употребления возбуждающих средств; иногда же оно продолжается без перемены до самой смерти. Окоченелый не потерял совершенно сознания, он не то, что вовсе не сознает своего страдания, он как будто бы весь в него погрузился, как будто затих и окоченел в нем».

В торпидной стадии шока центральное кровообращение угнетается: артериальное давление, особенно систолическое, снижается, уменьшается сердечный выброс. Характерна редукция кровообращения, которая начинает возникать уже в эректильной стадии; кровообращение в миокарде и мозге поддерживается на высоком уровне, а в почках, печени, скелетных мышцах и коже — понижается. Наблюдается нарушение микроциркуляции: вследствие повышения проницаемости капилляров и выхода из сосудов жидкости возникают сгущение крови и стазы. Нередко развиваются микротромбы и даже диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Объем циркулирующей крови уменьшается, кровь депонируется в органах брюшной полости, вследствие чего снижается венозный возврат крови к сердцу и еще более уменьшается сердечный выброс. Внешнее дыхание изменяется непостоянно: иногда оно частое и поверхностное, иногда — редкое глубокое. С увеличением тяжести шока может возникать дыхание Куссмауля, Чейна — Стокса и др.

В состоянии травматического шока больные могут погибнуть от прогрессирующей легочной или почечной недостаточности. В легких возникает нарушение микроперфузии и возрастает шунтирование крови, изменяются диффузионные свойства альвеолярно-капиллярных мембран вследствие их набухания и развития интерстициального отека. Снижение газообменной функции легких при травматическом шоке является грозным симптомом, требующим экстренного вмешательства врача («шоковое

легкое»). Редукция кровообращения и микроциркуляторные расстройства в почках приводят к почечной недостаточности, которая проявляется азотемией и олигурией. На поздних стадиях шока в почках возможно нарушение канальцевых процессов вследствие образования гиалиновых и миоглобиновых цилиндров («шоковая почка»). Нарушение кровообращения в печени может приводить к недостаточности ее функции, что существенно отражается на составе крови и общем состоянии больных. В тяжелых случаях при травматическом шоке развивается кишечная аутоинтоксикация.

Обычным для травматического шока является лактат-ацидоз, а при легочной недостаточности — и респираторный ацидоз, гиперкалиемия, диспротеинемия и другие отклонения в составе крови. В крови могут появляться активные лизосомные ферменты, миозин, продукты протеолиза. Токсемия еще больше нарушает деятельность ЦНС, дыхание, кровообращение и функцию почек.

Ожоговый шок. Возникновение ожогового шока зависит от многих факторов, но прежде всего от обширности и глубины поражения кожных покровов. Шок развивается в случае поражения 25—30 % всей поверхности тела (у детей — 8 %) при II—III степени ожога. При наличии общих с травматическим шоком механизмов развития ожоговый шок имеет свои существенные особенности.

При ожоговом шоке болевая афферентация поступает от обожженной поверхности кожи. Для этого вида шока характерна тяжелая и быстро развивающаяся интоксикация. При ожоговом шоке эректильная стадия сравнительно короткая и быстро переходит в торпидную стадию. Несмотря на прекращение действия термического фактора, при шоке больной как бы продолжает подвергаться действию ожога. Это связано с тем, что на ожоговой поверхности и по ее краям вследствие выхода из лизосом активных ферментов продолжает развиваться и даже нарастает протеолиз, в результате чего токсемия и выход на ожоговую поверхность жидкости нарастают. Еще одной важной особенностью ожогового шока являются нарушение барьерной функции кожи, инфицирование обожженной поверхности бактериями, грибами и вирусами, что приводит к интоксикации организма продуктами их жизнедеятельности. Таким образом, токсемия при ожоговом шоке обусловлена денатурированными белками, продуктами их распада — полипептидами, физиологически активными веществами, высвобождающимися из тучных клеток и нервных окончаний, или соединениями, образующимися во время протеолиза, — гистамином, катехоламинами, ацетилхолином, кининами и др. Немаловажное значение в развитии интоксикации имеют избыток калия, который выходит из гиб-

нуших клеток, токсины микроорганизмов. Все эти вещества вследствие повышения проницаемости микрососудов резорбируются с ожоговой поверхности в кровь.

Важное значение в развитии ожогового шока имеют нарушения деятельности висцеральных органов и систем и отклонения разных параметров гомеостаза. Вслед за кратковременной стимуляцией центрального кровообращения возникает его угнетение. Наряду с нарушением центральной регуляции в расстройстве кровообращения при ожоговом шоке существенное значение имеют перегрузка сердца вследствие сгущения крови, а также снижение возбудимости миокарда в результате гиперкалиемии. Одно из важных мест в развитии ожогового шока занимают микроциркуляторные нарушения: ухудшаются реологические свойства крови, повышается проницаемость мембран микрососудов. Сгущение крови и увеличение ее вязкости происходят вследствие выхода плазмы на ожоговую поверхность (плазморея). Изменения физико-химических свойств крови приводят к усиленному гемолизу эритроцитов. Наряду с этим при ожоговом шоке создаются условия для развития микротромбов. Резкое повышение проницаемости микрососудов обусловлено действием физиологически активных веществ, сначала местным, а затем их резорбцией в общий кровоток, т.е. распространенным действием. В более поздних стадиях ожогового процесса вследствие появления измененных белков, обладающих аутоантигенными свойствами, возможно развитие аутоаллергических поражений микрососудов и паренхиматозных клеток разных органов. Аутосенсибилизация и аутоаллергия могут играть весьма существенную роль в качестве патогенетических факторов ожоговой болезни, отягощающих ее течение. Тяжесть ожогового шока значительно повышается в случае поражения почек. Нарушения микроциркуляции в почках, появление в канальцах белка и гемоглобина, который легко проходит через мембраны клубочков, приводят к снижению азотовыделительной функции почечных клубочков и явлениям почечной недостаточности.

Нарушения состава внутренней среды организма связаны не только с появлением названных выше токсических агентов, но и с общими расстройствами обмена веществ. Для ожогового шока особенно характерны нарушения водного баланса, проявляющиеся внеклеточной дегидратацией вследствие потери жидкости. Помимо этого, возникает внутриклеточная гипергидратация, которая обусловлена задержкой натрия в тканях и их гипоксией, приводящей к усилению внутриклеточного протеолиза. Наряду с гипонатриемией для ожогового шока характерна гиперкалиемия. На ранних стадиях шока вследствие гипервентиляции развивается респираторный алкалоз, а позднее — метаболический ацидоз. Снижение концентрации альбуминов и

натрия в крови приводит к изменению онкотических и осмотических ее свойств.

Кардиогенный шок. По мнению некоторых авторов, к кардиогенному шоку следует относить все состояния, при которых вследствие инфаркта миокарда или других острых нарушений насосной функции сердца резко падают ударный и минутный объемы сердца, возникают артериальная гипотония, расстройства микроциркуляции и характерные нарушения функции почек и легких («шоковая почка» и «шоковое легкое»). Однако такая картина не соответствует сущности шокового состояния, для которого типично двухфазное изменение активности нейронов ЦНС под влиянием избыточной афферентации. По-видимому, к кардиогенному шоку иногда без достаточных оснований относят острую сосудистую недостаточность (коллапс) и острую сердечную недостаточность, которые могут развиваться при инфаркте миокарда и сопровождаться расстройствами функции легких (отек легких) и почек (почечная недостаточность).

Кардиогенный шок возникает в 12—15% случаев инфаркта миокарда. Возникновение кардиогенного шока зависит от обширности зоны поражения миокарда, исходного состояния миокарда и состояния центрального кровообращения, а также от исходного состояния всего организма. При выключении 50—65% массы миокарда возникает либо фибрилляция сердца, либо острая сердечно-сосудистая недостаточность. При этом шок может не возникнуть. Кардиогенный шок чаще развивается при поражении меньшей (до 50%) массы миокарда на фоне резких болевых ощущений, сопровождающихся возбуждением определенных зон гипоталамуса и нарушением регуляции кровообращения.

При кардиогенном шоке эректильная стадия обычно непродолжительна. Вместе с тем сразу после острого нарушения коронарного кровообращения болевая афферентация может оказывать решающее влияние на развитие процесса. Кардиогенный шок отличается от других видов шока отсутствием выраженного повышения артериального давления, столь характерного для шока в эректильной стадии. Это может быть связано с тем, что при инфаркте миокарда резко снижается ударный объем сердца. Возникающее при этом увеличение периферического сопротивления обычно не стабилизирует системное артериальное давление. Однако в ряде случаев вслед за нарушением коронарного кровообращения на фоне речевого и двигательного возбуждения у больного удается зарегистрировать кратковременную артериальную гипертонию. Торпидная стадия шока является продолжительной (многие часы), если лечебные мероприятия малоэффективны. В этой стадии наблюдается снижение двигательной активности и рефлекторных реакций. Артериальная гипотония нарастает на фоне тахикардии и довольно часто воз-

никающих аритмий. Снижение минутного объема кровообращения сопровождается депонированием и уменьшением объема циркулирующей крови. Падение сердечного выброса и циркуляторная гипоксия вызывают гипоперфузии, нарушение реологических свойств крови и транскапиллярного обмена. Выход жидкости из сосудов в ткани вследствие повышения проницаемости сосудистых мембран вызывает сгущение крови и увеличение ее вязкости. Возникающие при кардиогенном шоке лактацидоз и изменения реологических свойств крови приводят к стазу и образованию тромбов в микрососудах разных органов.

В тяжелых случаях шока развивается почечная и легочная недостаточность. Почечная недостаточность («шоковая почка») возникает вследствие перераспределения крови и редукции кровообращения, а также нарушения микроциркуляции в почках. Появление анурии или даже олигурии при кардиогенном шоке — крайне неблагоприятный прогностический признак. Нарушения микроциркуляции в легких вследствие возникновения микротромбов сопровождаются шунтированием крови на уровне легких; развиваются набухание альвеолярно-капиллярных мембран и интерстициальный отек («шоковое легкое»). Все это приводит к гипоксемии и повышению степени тяжести гипоксии.

Указанные выше расстройства еще более нарушают функцию сердца, что проявляется снижением сократительной функции околоинфарктной зоны. В условиях нарастающей циркуляторной и респираторной гипоксии и ацидоза появляется ареактивность сосудов к прессорным агентам (катехоламинам, ангиотонину-II и др.). Это создает серьезные трудности для коррекции расстройств кровообращения при кардиогенном шоке.

Анафилактический шок. Данный вид шока является одной из наиболее тяжелых и опасных форм гиперчувствительности немедленного типа. Анафилактический шок может возникнуть при введении вакцин или лечебных сывороток, попадании в организм яда насекомых, действии ряда лекарственных препаратов, некоторые из которых могут быть гаптенами (антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, препараты йода, антисептики, анестетики). При появлении в организме аллергенов образуются антитела, после чего происходит взаимодействие между ними. Образовавшиеся комплексы аллерген — антитело при участии комплемента вызывают высвобождение или образование медиаторов аллергии, которые имеют важное значение в возникновении функциональных и морфологических проявлений аллергии.

Анафилактический шок развивается очень быстро. Для него характерна короткая эректильная фаза, проявляющаяся чувством страха, беспокойством и двигательным возбуждением. Часто возникают сильная головная боль, зуд кожи и потливость. Отчет-

ливо, хотя и кратковременно, регистрируются артериальная гипертония и усиление внешнего дыхания. Уже в этом периоде возможно появление нарастающего чувства удушья с преимущественным затруднением выдоха (экспираторная одышка) вследствие бронхиолоспазма и гиперсекреции желез слизистой оболочки дыхательных путей. Возбуждение ЦНС при анафилактическом шоке может быть связано с гиперафферентацией, возникающей в результате раздражения разнообразных рецепторов сосудистого русла макромолекулами комплексов антиген — антитело, рецепторов кожи и слизистых оболочек, а также других тканей при действии на них медиаторов аллергии (гистамина, кининов, МРВ-А и др.).

В торпидной стадии анафилактического шока наблюдается спутанность сознания, возможны судороги. Вследствие тяжелого бронхиолоспазма, возникающего под влиянием медиаторов аллергии, развиваются острая дыхательная недостаточность и асфиксия. Те же медиаторы, но особенно анафилатоксин (С3-, С5-компоненты комплемента), вызывают вазодилатацию и падение системного артериального давления. Наблюдаются депонирование крови, снижение венозного возврата к сердцу и ослабление его сократительной функции. Тяжелые нарушения возникают в микроциркуляторном отделе кровообращения. Снижение микроперфузии обусловлено падением тонуса и резким расширением артериол и снижением насосной функции сердца. В дальнейшем к этому присоединяется ухудшение реологических свойств крови: вследствие повышения проницаемости стенок микрососудов плазма выходит во внеклеточную среду, происходят сгущение крови и увеличение ее вязкости. Возникают сладжирование крови и микротромбозы. Наряду с этим в результате активации фибринолитической системы довольно часто развиваются висцеральные кровотечения. Все это в целом характерно для диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Помимо респираторных и гемодинамических расстройств, при анафилактическом шоке довольно часто возникают тяжелые нарушения функций желудочно-кишечного тракта: спастические боли в области живота, парез кишечника и метеоризм, рвота и понос. Шок может усугубляться аллергическим отеком гортани, крапивницей, отеком Квинке и др.

Гемотрансфузионный шок. В случае несоблюдения (а в отдельных случаях и при соблюдении) установленных правил переливания крови в организме могут возникать так называемые гемотрансфузионные реакции (пирогенные, аллергические и др.) или осложнения (гемотрансфузионный шок, почечная недостаточность и др.). Гемотрансфузионный шок — одна из наиболее тяжелых и опасных форм нарушений жизнедеятельности, возникающих при переливании крови. Причиной его воз-

никновения является несовместимость крови донора и реципиента по групповым факторам АВ0, Rh-фактору или индивидуальным антигенам. Шок может развиваться или его течение может значительно осложниться в том случае, если используется недоброкачественная кровь (гемолиз, денатурация белка, бактериальное загрязнение и т. д.). Первые признаки шока появляются уже в процессе введения крови (при групповой несовместимости) или же в ближайшие несколько часов (при Rh-несовместимости, несовместимости по индивидуальным антигенам).

Проявления гемотрансфузионного шока развиваются довольно быстро. В эректильной стадии возникают двигательное возбуждение, усиление внешнего дыхания с затруднением выдоха, чувство жара, боли в разных частях тела, особенно в области почек. В это время может повышаться артериальное давление, возникает тахикардия. Эректильная стадия обычно непродолжительная и быстро сменяется торпидной стадией. Появляются общая слабость, покраснение кожных покровов, которое сменяется мраморной бледностью, тошнота и рвота. На фоне гиподинамии могут развиваться судороги. Артериальное давление снижается. Для гемотрансфузионного шока довольно характерны кровоизлияния в разных областях тела (в местах инъекций, примесь крови в рвотных массах, носовые кровотечения). У больных часто развивается гемолитическая желтуха.

Возникновение гемотрансфузионного шока при групповой или Rh-несовместимости обусловлено агглютинацией и образованием конгломератов эритроцитов, лизированием оболочек этих клеток и выходом гемоглобина в плазму. В результате указанных расстройств существенно изменяются физико-химические (в том числе онкотические) свойства крови. Полагают, что данные отклонения служат пусковым механизмом развития фазных изменений деятельности ЦНС в результате стимуляции широкого рецепторного поля сосудистого русла. Нарушения системы крови не ограничиваются перечисленными выше. Значительный внутрисосудистый гемолиз приводит к развитию гемической гипоксии, тяжесть которой в дальнейшем нарастает в результате расстройств кровообращения. Как и при других видах шока, при гемотрансфузионном шоке происходят депонирование и уменьшение объема циркулирующей крови, что приводит к снижению ее венозного возврата к сердцу. Наряду с нарушением центральных механизмов регуляции это также способствует расстройству кровообращения. При гемотрансфузионном шоке вследствие активации протеолиза и фибринолитической системы довольно часто снижается свертываемость крови и возникают генерализованные кровоизлияния.

Особенно важное значение в патогенезе гемотрансфузионного шока имеют нарушения микроциркуляции. Образование аг-

регатов эритроцитов и гемоглобинемия изменяют реологические свойства крови. Активация протеолиза и высвобождение физиологически активных веществ (гистамина, серотонина, кининов) приводят к повышению проницаемости сосудистых мембран и выходу во внесосудистое пространство плазмы крови. Характерным и часто обуславливающим тяжесть гемотрансфузионного шока фактором является нарушение функции почек. Развитие острой почечной недостаточности связано с поступлением в почечные каналцы гемоглобина и нарушением почечного кровообращения (гемоглинурийный нефроз). Появление олигурии и гиперазотемии является грозным признаком ухудшения состояния больного. При гемотрансфузионном шоке нарушается электролитный (гиперкалиемия) и кислотно-основной (выделительный и метаболический ацидоз) баланс.

Явления токсемии при гемотрансфузионном шоке связаны с усилением протеолиза и появлением продуктов белкового распада, накоплением в крови физиологически активных веществ, аммонийной интоксикацией вследствие почечной недостаточности. Особенно тяжелые явления интоксикации организма возникают в том случае, если для гемотрансфузии используется недоброкачественная кровь. При этом часто появляются тяжелые расстройства функции мозга вследствие его отека (судороги, неукротимая рвота, высокая лихорадка).

Кома. *Комой* (греч. *coma* — глубокий сон) называют состояние организма, для которого характерно глубокое угнетение нейронов ЦНС, проявляющееся потерей сознания и выпадением разнообразных рефлексов, в том числе болевых. Хотя термин «кома» означает глубокий сон, по своему происхождению, механизмам развития и значению кома принципиально отличается от сна. Патологический глубокий сон, или летаргия, может быть прерван достаточно сильными внешними раздражителями, и сознание возвращается, хотя после прекращения раздражающих воздействий сон может возобновиться. Напротив, в коматозном состоянии сознание не возвращается даже при интенсивном ноцицептивном раздражении. Кому следует отличать от *ступора* (лат. *stupor* — бесчувствие, неподвижность), при котором наблюдаются своеобразное оцепенение и обездвиживание, отсутствуют многие рефлекторные реакции, однако сознание сохранено.

Коматозное состояние отличается от шока тем, что для шока характерно двухфазное изменение состояния ЦНС, функций органов и систем, состояния организма в целом, а для коматозных состояний типично нарастающее угнетение функций мозга и деятельности органов и систем. Если при шоке даже в торпидной стадии сознание не утрачивается, то в коматозном состоянии с самого начала возникает частичная или даже полная

утрата сознания. Вместе с тем в конце торпидной стадии и в начале терминального периода шока состояние больного по существу приближается к коматозному.

Кома — одно из наиболее тяжелых и опасных для жизни экстремальных состояний организма. Причины коматозных состояний весьма разнообразны. По происхождению коматозные состояния разделяют на *экзогенные* и *эндогенные*. Экзогенная кома возникает в результате действия патогенных агентов окружающей среды или в результате дефицита необходимых для нормального существования организма факторов. К экзогенным коматозным состояниям относят травматическую (повреждение головного мозга), гипо- и гипертермическую (охлаждение, тепловой, солнечный удар), экзотоксическую (отравление алкоголем, грибами, лекарственными веществами, промышленными ядами, угарным газом и др., а также инфекционная интоксикация), алиментарную (при тяжелом голодании различного происхождения), гипоксическую и некоторые другие виды комы. Эндогенные коматозные состояния возникают при нарушениях деятельности различных органов и физиологических систем: кровообращения (апоплексическая кома), крови (анемическая кома), эндокринной (гипогликемическая, диабетическая, тиреотоксическая кома), выделительной (уремическая кома), печени (печеночная кома). В основе большинства эндогенных коматозных состояний лежат тяжелые расстройства обмена веществ, накопление в организме токсических продуктов, в норме обезвреживающихся или удаляющихся из организма (уремическая, печеночная кома), или дефицит необходимых для нормального метаболизма соединений (гипогликемическая кома).

Тяжесть коматозного состояния бывает различной в зависимости от степени нарушений функции мозга и отклонения жизненно важных параметров гомеостаза. Различают *прекоматозное состояние* и *собственно кому*. *Прекоматозное состояние*, или *сопор* (лат. *sopor* — беспмятство), характеризуется оглушенностью, т.е. спутанностью сознания с периодическим его прояснением. Больных удается вывести из данного состояния воздействием достаточно сильных (особенно болевых) раздражителей. Находясь в сознании, больные безразличны к окружающему, реагируют на вопросы односложными, иногда неадекватными ответами. Продолжительность прекоматозного состояния колеблется в зависимости от ряда факторов: этиологии и характера комы, степени нарушения функций жизненно важных органов и систем, возраста и др.

Собственно кома характеризуется полной утратой сознания; реакции на различные воздействия, в том числе болевые, отсутствуют. При нарастающей по тяжести коме выпадают сухожильные, зрачковые и корнеальные рефлексы. Часто наблюдаются

патологические формы дыхания (например, дыхание Куссмауля). Ослабляется сердечная деятельность, возникает артериальная гипотония, падает температура тела. Вместе с тем возможны коматозные состояния с приступами двигательного возбуждения, бредом и галлюцинациями, явлениями центрального паралича. Продолжительность комы может быть довольно значительной — часы, сутки. В случае неблагоприятного течения кома переходит в *терминальное состояние*. Несмотря на многообразие причин, коматозные состояния имеют ряд общих механизмов нарушений сознания и рефлекторной деятельности мозга.

Интоксикация экзогенными ядами или токсическими продуктами обмена веществ — один из наиболее важных факторов развития коматозных состояний. Так, отравление окисью углерода приводит к развитию гемической гипоксии вследствие образования карбоксигемоглобина; алкоголь и продукт его расщепления ацетальдегид могут вызвать тяжелое угнетение высших отделов мозга и жизненно важных центров (дыхания и кровообращения). Угнетение последних возникает также при введении высоких доз наркотических средств (люминала, веронала и др.). Среди эндогенных токсических метаболитов наибольшее значение в развитии коматозных состояний имеют производные аммиака — гидроокись аммония, углекислый аммоний и карбамид аммония.

В нормальных условиях аммиак образуется под влиянием бактерий в кишечнике из белков пищи и из мочевины, частично поступающей в кишечник. Затем аммиак транспортируется в печень, где из него образуется нетоксичная мочевина. Аммиак образуется также при дезаминировании аминокислот в различных тканях, в том числе в мозге, где происходит его дезинтоксикация при связывании с α -кетоглутаровой или глутаминовой кислотой и образование нетоксичного глутамина. Последний доставляется в печень, где он дезаминируется и образующийся аммиак утилизируется в орнитиновом цикле с образованием мочевины. В случае нарушения синтеза мочевины в печени или выделения мочевины почками, усиленного поступления в кишечник и образования там значительных количеств аммиака аммонийные производные накапливаются в организме и оказывают токсическое действие. Одним из важных механизмов токсического действия ионов аммония является угнетение биологического окисления прежде всего в ткани мозга. Считают, что катионы аммония нарушают работу ферментов цепи переноса электронов, уменьшают активность дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот и лишают этот цикл важнейших субстратов. Действительно, пируват, цитрат и α -кетоглутарат связываются с аммиаком с образованием соответствующих аминокислот. Кроме того, для такого восстановительного аминирования и инак-

тивации токсического аммиака требуется энергия АТФ. Все это приводит к развитию энергетического голодания мозга.

Помимо аммонийных производных, при некоторых коматозных состояниях в развитии интоксикации немаловажное значение имеют продукты распада ароматических аминокислот (производные фенола и индола). Токсичные соединения образуются в толстой кишке при гниении белков, обезвреживаются в печени и в обычных условиях выделяются с мочой. Эти соединения накапливаются в крови при печеночной или почечной недостаточности. При диабетической коме, развивающейся в результате инсулиновой недостаточности, в крови накапливаются кетокислоты; среди них наиболее токсичной является ацетоуксусная кислота, угнетающая нейроны ЦНС.

Важным механизмом развития коматозных состояний является кислородное и энергетическое голодание. Гипоксия и как ее следствие дефицит энергии в мозге могут возникать в результате нарушений биологического окисления, вызванных разнообразными причинами, приводящими к затруднениям транспорта кислорода и субстратов окисления или расстройствами в системе их утилизации.

Существенный вклад в развитие коматозных состояний могут вносить нарушения кислотно-основного состояния крови, наиболее частая форма — ацидоз. Наличие некомпенсированного ацидоза, как правило, свидетельствует о значительной тяжести состояния больного и требует немедленного врачебного вмешательства. При различных видах коматозных состояний ацидоз может иметь разное происхождение. В случае нарушения функции почек и ослабления ацидо- и аммионогенеза развивается почечный ацидоз; при нарушениях обмена веществ и накоплении в крови молочной и пировиноградной кислот или кетоновых тел возникает метаболический ацидоз; при некоторых кишечных инфекциях и тяжелой диарее может возникать энтеральный ацидоз и т. д. С увеличением тяжести коматозного состояния и нарушений деятельности органов и систем ацидоз может приобретать смешанный характер. Например, при уремической коме вследствие развития отека легких к выделительному присоединяется респираторный ацидоз; при диабетической коме к метаболическому ацидозу вследствие амилоидоза почек может присоединиться выделительный ацидоз и т. д. При некоторых видах коматозных состояний наблюдается алкалоз. В частности, при печеночной недостаточности и печеночной коме вследствие накопления аммония может развиваться метаболический алкалоз.

Нарушения электролитного баланса также занимают важное место в патогенезе коматозных состояний разного происхождения и во многом определяют степень нарушений деятельности

мозга, дыхания и кровообращения. Для тяжелых коматозных состояний характерно увеличение уровня внеклеточного калия и его содержания в крови. Последнее возникает вследствие нарушения состояния цитоплазматических мембран и выхода калия из клеток. Повреждение клеток при коме может быть результатом энергетического дефицита и внутриклеточного ацидоза, которые дестабилизируют мембраны лизосом; активность лизосомных ферментов в кислой среде возрастает, что приводит к аутолизу клеток. В таких крайних состояниях концентрация натрия в плазме падает (гипонатриемия) главным образом вследствие нарушения ацидо- и аммонιοгенеза в почках и развивающейся надпочечниковой недостаточности. Одновременно, как правило, в плазме крови снижается содержание Cl^- и HCO_3^- . Вместе с тем на ранних этапах развития коматозного состояния содержание электролитов в плазме крови может изменяться иначе в связи с характерными для определенных форм патологии патогенетическими механизмами. Так, при почечной недостаточности довольно часто возникает вторичный альдостеронизм, и вследствие этого развиваются гипокалиемия и гипернатриемия наряду с задержкой натрия в тканях. Такой же механизм может действовать при определенных формах печеночной недостаточности, сопровождающейся портальной гипертензией.

Важную роль в развитии коматозных состояний могут играть нарушения водного обмена. Баланс жидкости в клетке и во внеклеточной среде при разных видах коматозных состояний неодинаков, во всех случаях нарушения этого баланса увеличивают тяжесть состояния больного. В одних случаях (уремическая кома) вследствие задержки в клетках натрия и усиленного распада белка в них повышается осмотическое и онкотическое давление, развивается внутриклеточная гипергидратация. В результате могут возникать угрожающие жизни явления, связанные с отеком мозга или легких. В то же время объем циркулирующей жидкости при наличии полиурии, диареи и часто возникающей при коме рвоты может снижаться, т. е. имеет место внеклеточная гипогидратация. В случае диабетической комы вследствие гипергликемии и гиперосмии крови появляется внутриклеточная гипогидратация. Наряду с этим в результате глюкозурии и выраженного осмотического диуреза уменьшается объем циркулирующей жидкости (внеклеточная гипогидратация). Этому способствуют также рвота и диарея. Резкое обезвоживание организма, затрагивающее оба сектора — внутриклеточный и внеклеточный, — объясняет многие проявления диабетической комы.

Существенное значение в развитии коматозных состояний имеют нарушения деятельности различных физиологических си-

стем. Расстройства центрального, органного и микроциркуляторного кровообращения могут быть и причиной развития комы (апоплексическая кома) и усугублять течение других коматозных состояний. Особенно важными для многих коматозных состояний являются расстройства микроциркуляции в мозге, которые могут приводить к тяжелой гипоксии мозга. Нередко при коматозных состояниях нарушаются центральные механизмы регуляции дыхания. Патологические формы дыхания (Куссмауля, Чейна — Стокса) приводят к гиповентиляции легких и респираторной гипоксии. Респираторная гипоксия возникает также в случае отека легких — частого и грозного явления при коматозных состояниях. В том случае, если недостаточность печени и почек не является причиной комы, вторично возникающие нарушения функций этих органов крайне неблагоприятно влияют на состав крови и усугубляют течение комы. При коматозных состояниях возникают нарушения деятельности системы пищеварения. Расстройства моторной функции желудочно-кишечного тракта в виде рвоты и диареи приводят, как указывалось выше, к нарушениям кислотно-основного, электролитного и водного баланса организма. Возникающий в ряде случаев парез кишечника может стать причиной кишечной аутоинтоксикации.

Какого-либо одного механизма развития коматозных состояний не существует, и в эксперименте кому, по проявлениям близкую к наблюдаемой у человека, воспроизвести трудно. В патогенезе коматозных состояний имеет значение совокупность связанных между собой механизмов. Они обуславливают первичные расстройства деятельности мозга и в дальнейшем приводят к нарушению функции разных физиологических систем, увеличивающему тяжесть состояния организма. Хотя кома обычно рассматривается как общепатологическое явление поликаузального характера, конкретная причина данного состояния (особенно на ранних стадиях патологического процесса) имеет существенное значение, и нередко на всем протяжении процесса. Это имеет значение не только для экзогенных, но и эндогенных коматозных состояний, поэтому устранение причинного фактора является необходимым условием лечения данной формы патологии.

Термическая кома возникает в результате *перегревания (гипертермии)* или *переохлаждения (гипотермии)*. Гипертермия развивается при значительном повышении температуры среды обитания или в случае резкого увеличения продукции тепла в организме. Особенно часто тяжелая гипертермия, завершающаяся развитием комы, возникает при увеличении температуры окружающей среды одновременно с возрастанием теплопродукции (например, у рабочих в горячих цехах при интенсивном физическом напряжении). Развитию перегревания способствуют высокая влажность

воздуха и малая скорость его движения, поскольку в этом случае снижается теплоотдача путем конвекции, выделения и испарения пота. Теплоотдача затрудняется также при плохой вентиляции одежды. Особенно быстро перегреваются дети, так как в раннем возрасте система терморегуляции менее развита, чем у взрослого организма.

За исключением некоторых случаев коматозное состояние при перегревании развивается не сразу, а проходит ряд стадий. В *первой стадии* организм достаточно эффективно приспосабливается к повышению температуры окружающей среды. В данном состоянии вследствие регуляторного увеличения теплоотдачи (при потоотделении и испарении, теплоизлучении, конвекции) и ограничения теплопродукции, несмотря на высокую температуру среды, температура тела сохраняется в физиологическом диапазоне. Вместе с тем и в данном случае, особенно при затруднении теплоотдачи, при очень незначительном повышении температуры тела может быть состояние дискомфорта: чувство жара, вялость и сонливость. *Вторая стадия* заключается в частичном приспособлении организма к повышенной температуре (чаще всего при повышении температуры среды до 50 °С). При этом состоянии ряд механизмов приспособления сохраняется, например резко усиленное потоотделение и отдача тепла путем гипервентиляции легких. Вместе с тем эффективность теплоотдачи по сравнению с таковой в предыдущем периоде снижается, теплопродукция организма повышается, а температура тела начинает возрастать (иногда до 38 °С). В данном случае резко усиливается функция внешнего дыхания и кровообращения вследствие повышения потребности организма в кислороде. Частота пульса увеличивается на 40—60 уд/мин. Появляется чувство жара, возникают гиперемия лица и двигательное беспокойство. *Третья стадия* — срыв приспособления организма — развивается обычно при высокой температуре окружающей среды (более 50 °С). В это время теплоотдача существенно ограничивается, происходит накопление в организме тепла, и температура тела значительно повышается (часто до 40 °С). Гипервентиляция легких продолжает нарастать, пульс может учащаться в 2 раза, но минутный объем сердца начинает снижаться за счет падения сердечного выброса. Развивается общее двигательное возбуждение, появляются сильные головные боли, шум или звон в ушах, учащенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха. Наблюдаются сухость слизистых оболочек и гиперемия лица, возможны тошнота и рвота.

Коматозное гипертермическое состояние обычно возникает при температуре тела 41 °С и более. Появляется спутанность или полная потеря сознания, возможны клонические и тонические судороги. Довольно часто периоды моторного возбуждения сме-

няются периодами угнетения. Характерно развитие коллаптоидного состояния при длительном сохранении тахикардии. Дыхание обычно частое и поверхностное, возможны периодические формы дыхания.

Важным механизмом развития гипертермической комы являются нарушения водно-электролитного обмена, возникающие вследствие значительной потери воды и солей, прежде всего хлорида натрия в результате усиленного потоотделения, увеличения диуреза, а в дальнейшем — рвоты. Внеклеточная дегидратация приводит к сгущению крови, увеличению ее вязкости и вследствие этого к нарушению кровообращения, в том числе микроциркуляторного. Сгущение крови и изменения ее физико-химических свойств приводят к гемолизу эритроцитов и повышению в плазме уровня калия. Гемические и циркуляторные расстройства вызывают гипоксию, которая с определенного этапа гипертермии становится важным фактором, определяющим тяжесть состояния больного. Степень гипоксии еще более возрастает при нарушениях системы внешнего дыхания.

Своеобразными формами гипертермии, быстро приводящими к развитию комы, являются тепловой и солнечный удары. Тепловой удар обычно развивается при значительном повышении температуры окружающей среды одновременно с увеличением теплопродукции и резким ограничением теплоотдачи (в горячих цехах и т. д.). При тепловом ударе стадии полного и частичного приспособления практически отсутствуют, быстро развиваются недостаточность механизмов терморегуляции и коматозное состояние. Солнечный удар возникает в результате прямого действия интенсивной солнечной радиации на голову. Существенное значение в патогенезе появляющихся расстройств имеет значительная артериальная гиперемия мозга, приводящая к повышению внутричерепного давления, сдавлению венозных сосудов и развитию вторичного венозного застоя. Последний часто сопровождается отеком оболочек и ткани мозга, множественными точечными кровоизлияниями, разнообразными неврологическими расстройствами. Нарушения деятельности гипоталамических центров терморегуляции способствуют быстрому повышению температуры тела и общей гипертермии. Таким образом, на определенной стадии тепловой и солнечный удары по своим механизмам и проявлениям сближаются.

Гипотермия возникает у теплокровных при низкой температуре среды обитания, особенно если при этом имеет место снижение в организме теплопродукции. Развитию переохлаждения способствуют высокая влажность воздуха, сильный ветер, легкая мокрая одежда, т. е. факторы, повышающие теплоотдачу. Особенно быстро переохлаждение возникает во время пребывания организма в воде даже при сравнительно небольшом сни-

жении ее температуры. Чувствительность к холоду возрастает при алкогольном опьянении, физическом утомлении, голодании и других состояниях, понижающих приспособительные возможности организма.

Острое переохлаждение, при котором смертельный исход наступает в течение около 1 ч (например, во время пребывания в воде с температурой до 10 °С), наблюдается сравнительно редко — обычно в чрезвычайных, катастрофических ситуациях. При постепенном охлаждении в процессе гипотермии обнаруживаются следующие стадии. Первая стадия — полное приспособление организма, которое достигается ограничением теплоотдачи (уменьшение потоотделения, кровотока в сосудах кожи и теплоизлучения и т.д.) и повышением теплопродукции (усиление мышечного термогенеза и включение нейроэндокринной регуляции). Температура тела в этом периоде поддерживается на нормальном уровне. Вторая стадия — относительное приспособление. На этой стадии теплоотдача начинает возрастать вследствие паретического расширения сосудов кожи, однако теплопродукция остается увеличенной. Температура тела в этом периоде начинает снижаться. Третья стадия — срыв приспособления. В данном состоянии наряду с увеличением теплоотдачи теплопродукция снижается, и температура тела начинает быстро падать.

По мере нарастания гипотермии и снижения обмена веществ в организме падает активность нейронов ЦНС, возникают сонливость, безразличие к окружающему и к своему состоянию, адинамия. В дальнейшем развиваются угнетение внешнего дыхания и гиповентиляция легких, уменьшается систолический выброс, появляется брадикардия и снижается минутный объем кровообращения.

Расстройства внешнего дыхания и кровообращения приводят к развитию гипоксии, несмотря на снижение при гипотермии потребности организма в кислороде. Возникает метаболический ацидоз, и изменяются реологические свойства крови. Наряду с потерей тонуса мышечных стенок сосудов это приводит к распространенным нарушениям микроциркуляции, еще более углубляющим гипоксию. Сoporозное состояние и кома появляются при температуре тела от 30 до 25 °С. Сонливость и апатия сменяются потерей сознания, возможны судорожные тонические сокращения мышц конечностей, иногда периоды двигательного возбуждения. Наблюдаются плавающие движения глазных яблок, зрачки сужены, роговичный рефлекс ослаблен или утрачен. Частота дыхания и сокращений сердца крайне низкая. Смерть наступает при остановке дыхания.

Алкогольная кома является результатом отравления организма этанолом. Обычно коматозное состояние развивается при приеме свыше 200 мл алкоголя (в пересчете на 96% эта-

нол), при увеличении его концентрации в крови более чем на 3% (смертельная концентрация — выше 5%). Развитию алкогольной комы обычно предшествуют признаки тяжелого алкогольного опьянения. Первоначально наблюдаются явления психического, локомоторного и вегетативного растормаживания, характерные для эйфории. Появляются гиперемия лица, потливость, снижается мышечный тонус, кратковременно возрастает аппетит. У большинства людей в этот период ложного психического комфорта увеличивается порог болевой чувствительности, появляются говорливость и несдержанность.

С увеличением тяжести интоксикации изменяются вегетативные функции: расширяются зрачки, увеличивается диурез и учащается мочеиспускание, возникают сухость во рту и бледность кожных покровов. Обычно развиваются тахикардия и артериальная гипертензия. Психическая активность еще больше увеличивается и примитивизируется, мысли спутанные и несвязные, речь громкая, ассоциации ускоренные и поверхностные, нарушается концентрация внимания, снижается критичность к своему состоянию и действиям, проявляются и нередко искажаются ранее заторможенные инстинктивные формы поведения. Движения становятся размашистыми, нарушается их координация, возникает неуверенность походки.

После приема высоких доз алкоголя указанные выше отклонения психических, двигательных и вегетативных функций сменяются прогрессирующим угнетением высшей нервной деятельности и других функций. Явления общего возбуждения сменяются депрессией. Теряется ориентировка во времени и пространстве, речь становится невнятной, с длительными промежутками между словами и отдельными фразами, координация и способность к произвольным движениям и поддержанию позы грубо нарушены. Возможна рвота, дыхание становится поверхностным, артериальное давление падает, возникает резко выраженная тахикардия.

При алкогольной коме цвет лица постепенно изменяется от розового до бледного и цианотичного, появляется холодный пот, температура тела снижается. Сухожильные и корнеальные рефлексы выпадают. Дыхание становится еще более поверхностным, часто хриплым, может развиваться одна из патологических форм дыхания, чаще дыхание Чейна — Стокса. Резкое снижение артериального давления еще более усугубляет тяжелое состояние организма. Возникает непроизвольное отхождение мочи и кала. Возможны аспирация рвотных масс и механическая асфиксия. Часто наблюдается горизонтальный нистагм. Иногда отмечаются менингеальные явления, судороги, возможны бред и галлюцинации.

Наибольшая часть поглощенного этанола концентрируется в мозге, остальная часть — в других органах. Этанол в организме метаболизируется главным образом (90—95%) в микросомах

печени под влиянием алкогольдегидрогеназы с образованием ацетальдегида. В развитии алкогольного опьянения и комы ведущее значение принадлежит прямому повреждающему действию этанола и ацетальдегида на нейроны мозга. Немаловажное значение в развитии интоксикации имеют ацидоз, гиперкетонемия, дисония (снижение в плазме уровня Mg^{2+} и K^+) и гипогликемия. Указанные выше факторы приводят к угнетению нейронов дыхательного и кардиовасомоторного центров. Возникающая вследствие расстройств дыхания и кровообращения гипоксия, и прежде всего гипоксия мозга, повышает проницаемость сосудистых мембран мозга и вызывает отек мозговой ткани. Отек мозга еще больше нарушает функцию жизненно важных центров и становится причиной тяжелых неврологических расстройств.

Среди эндогенных коматозных состояний наиболее часто встречаются апopleксическая, уремиическая, печеночная, диабетическая (гипергликемическая) и гипогликемическая комы.

Апopleксическая кома (греч. *apoplexia* — паралич) возникает при остром нарушении мозгового кровообращения. Наиболее часто она развивается в результате кровоизлияния в мозг или при локальной ишемии мозга, возникающей вследствие тромбоза, а также тромбозмболии более или менее крупной артерии. Поскольку патологические изменения в мозге появляются очень быстро, для обозначения расстройства мозгового кровообращения часто применяют понятие «инсульт» (лат. *insultus* — приступ).

Важным предрасполагающим и патогенетическим фактором апopleксической комы является хроническая церебральная сосудистая недостаточность. Последняя развивается в результате изменений стенок мозговых сосудов, резких колебаний артериального давления и нарушений состава крови. Острые локальные расстройства кровообращения приводят к тяжелой гипоксии участка мозга и гибели нейронов. Помимо этого, вследствие гипоксии резко повышается проницаемость микрососудов, во внеклеточную среду выходят белки плазмы и эритроциты. В зоне поражения и окружающей ткани формируется отек, который усугубляет первоначально возникшие расстройства. При инсульте, обусловленном массивным кровоизлиянием, как правило, появляются нарушения кровообращения в окружающих областях мозга. И в этих регионах также развиваются явления ишемии и стаза с последующим повышением проницаемости сосудистых мембран и развитием отека мозговой ткани.

Апopleксическая кома, возникающая на почве кровоизлияния, обычно появляется днем после значительного физического напряжения или воздействия других стрессорных факторов. Как правило, она является осложнением гипертонической болезни,

других форм гипертонических состояний, атеросклероза, разнообразных васкулитов. Геморрагическому инсульту иногда предшествуют головные боли, головокружение, звон в ушах, онемение конечностей, изменения зрения, тошнота и рвота, как это наблюдается во время гипертонического криза.

Потеря сознания возникает внезапно, иногда она сопровождается моторным возбуждением. Лицо больного багрово-красное, кожа влажная, сосуды на шее расширены, пульсируют, наблюдаются «плавающие» движения глазных яблок. Рот обычно полуоткрыт. Дыхание шумное с храпением (*respiratio stertorosa*), могут возникать расстройства глотания. Наблюдается задержка мочи или, напротив, непроизвольное мочеиспускание. Артериальное давление повышено, часто имеется брадикардия. Температура тела вначале снижена, позднее становится субфебрильной. Могут наблюдаться явления раздражения мозговых оболочек (ригидность затылочных мышц и др.), особенно в случае кровоизлияния под оболочки мозга. В соответствии с областью поражения мозговой ткани возникают расстройства движений (парезы и параличи). Прорыв крови может происходить в желудочки мозга. В подобных случаях появляются короткие приступы сильного тонического спазма мышц в парализованных конечностях, часто отмечаются общее возбуждение, учащение пульса и дыхания. Предполагают, что спазмы обусловлены выключением обширных областей головного мозга и растормаживанием центров спинального автоматизма; прогностически они являются крайне неблагоприятным признаком.

Апоплексическая кома, развивающаяся вследствие ишемии мозга, возникает обычно как результат тромбоэмболии при атеросклерозе мозговых сосудов, а также при ревматизме, септическом эндокардите, инфаркте миокарда и аритмиях. Ишемический инсульт обычно формируется постепенно, и ему предшествуют неоднократно повторяющиеся транзиторные расстройства мозгового кровообращения в форме кратковременных головокружений, преходящих двигательных и сенсорных расстройств, нарушения речи, обмороков.

Рассматриваемая форма апоплексической комы проявляется спутанностью сознания, бледностью кожных покровов, брадикардией и артериальной гипотонией, редким поверхностным дыханием. Возможны мерцательная аритмия и сердечно-сосудистая недостаточность. Как и при геморрагическом инсульте, на фоне параличей возможно развитие общего двигательного возбуждения. Для геморрагического инсульта характерно появление крови в спинномозговой жидкости, для ишемического инсульта типично увеличение свертываемости крови.

Клиническая картина и исход апоплексической комы могут значительно варьировать в зависимости от причины основного

заболевания (гипертоническая болезнь, атеросклероз, болезни сердца и т. д.), характера патологического процесса, непосредственно вызвавшего кому (кровотечение, тромбоз, эмболия), локализации зоны поражения мозга (кора, подкорковые структуры, мозжечок и др.), распространенности процесса и калибра пораженного сосуда, числа очагов поражения (единичные и множественные), повторяемости поражений (первичные и повторные) и т. д.

Уремическая кома является следствием азотемической уремии, представляющей собой состояние самоотравления организма продуктами обмена веществ, которые должны были удалиться с мочой, но задержались в крови и тканях вследствие почечной недостаточности. Уремия и как ее исход уремическая кома возникают в конечной стадии хронического нефрита, некронефроза, закупорки или сдавления мочеточников и гидронефроза, нефросклероза. При уремии вследствие нарушения азотовыделительной функции почек уровень остаточного азота, основную часть которого в норме составляет мочевины, резко повышается и может достигать до 2—4 г/л (в норме 0,2—0,4 г/л). Мочевина сама по себе нетоксична и не вызывает расстройств нервной деятельности. Вместе с тем организм при уремии использует внепочечные пути выделения мочевины, и на этих путях возникают воспалительные процессы: через кожу (уремический дерматит), плевру (плеврит), слизистую оболочку полости рта (стоматит), желудка (гастрит) и кишечника (энтерит). Особенно опасно усиленное выделение мочевины в кишечник, где из нее образуются высокотоксичные аммонийные производные. Нарушается выделение почками не только мочевины, но и производных ароматических аминокислот — фенола и индола. Повреждение клеток разных тканей под влиянием указанных токсических соединений, почечного ацидоза и гипергидратации приводит к выходу из этих клеток калия и лизосомных ферментов. Все это вызывает тяжелые нарушения функций дыхания и кровообращения. Обычными спутниками уремической комы являются отек мозга, токсическая пневмония, отек легких и токсический гепатит.

В прекомахозном состоянии, для которого характерно постепенное начало, наблюдаются спутанность сознания, нарушение ориентации в пространстве и времени, вялость и апатия, извращение сна (сонливость днем и бодрствование ночью). Вследствие внеклеточной дегидратации появляется жажда; характерен запах мочи изо рта. В состоянии комы нарастают явления энцефалопатии. Возникает потеря сознания, возможны бред и галлюцинации, при отеке мозга — периоды двигательного возбуждения. Прогрессируют явления уремического стоматита с отложением кристаллов мочевины на слизистой оболочке полости рта. Дер-

матит проявляется сухостью кожи, кожными высыпаниями, зудом и расчесами. Часто наблюдаются рвота и понос. У больных обычно отмечаются почечная гипертензия и гипертрофия левого желудочка сердца. Вследствие угнетения функции бульбарных центров часто возникает патологическое дыхание типа Куссмауля или Чейна — Стокса. Характерны гипотония глазных яблок (внеклеточная гипогидратация), снижение остроты зрения. Вследствие уремического гепатита обычно снижается свертываемость крови.

Печеночная кома. *Собственно печеночная (гепатоцеллюлярная)* кома возникает в результате тяжелого повреждения основной массы печеночных клеток при вирусном гепатите (болезнь Боткина), циррозе печени, интоксикации (четырёххлористым углеродом, хлороформом, мышьяком и др.), отравлении грибами (сморчками, бледной поганкой и др.) и других патологических процессах (тиреотоксикозе, малярии, сепсисе). Существует также так называемая *шунтовая*, или «обходная», кома, возникающая при циррозе печени, когда отток крови от кишечника осуществляется, минуя печень, через портокавальные анастомозы. Наконец, выделяют *смешанную печеночную* кому, при которой имеются явления распада гепатоцитов и шунтирования портальной системы.

При гепатоцеллюлярной коме факторами, провоцирующими ее возникновение и усугубляющими течение, являются алкоголь, медикаментозные интоксикации, наркотики; при «обходной» коме — пища, богатая животными белками. Одним из важных механизмов развития печеночной комы является интоксикация производными аммония и ароматических аминокислот, поскольку образование из них нетоксичных продуктов происходит именно в печени. Поэтому белковая диета и усиление распада белка в кишечнике с образованием аммиака и ароматических соединений способствуют развитию комы. В этих случаях в возникновении интоксикации участвуют лизосомные ферменты гепатоцитов. В развитии печеночной комы существенную роль играют нарушения состава крови: гипогликемия, гипоальбуминемия (наряду с гипераминацидемией), снижение уровня протромбина и фибриногена в крови, приводящее к кровоточивости; количество остаточного азота обычно увеличено, но не за счет мочевины, а за счет аммонийных производных.

Проявления печеночной, как и уремической, комы обычно нарастают постепенно, с четким выделением прекоматозной стадии. В этой стадии преобладают явления энцефалопатии и нарушения пищеварения. Спутанность сознания и сонливость сменяются моторным возбуждением. Могут наблюдаться горизонтальный тремор пальцев рук, «печеночный» запах изо рта, обусловленный выделением через легкие метилмеркаптана, который

образуется из метионина в кишечнике, желтушность склер и кожных покровов. Кома проявляется нарастающими расстройствами нервной деятельности. На фоне утраты сознания и отсутствия реакции на боль могут возникать явления раздражения мозговых оболочек (менингеальные явления). Отмечается изменение объема печени, возможны метеоризм, асцит и расширение вен передней брюшной стенки. Нередко отмечаются токсическая пневмония и отек легких. Наблюдается патологическое дыхание типа Куссмауля или Чейна — Стокса.

Диабетическая кома (иногда называемая гипергликемической) является осложнением сахарного диабета и возникает в результате тяжелых нарушений обмена углеводов, белков и жиров. Важнейшим проявлением расстройств жирового обмена при сахарном диабете служит накопление в крови кетоновых тел (кетонемия): β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот, ацетона. Увеличение уровня кетоновых тел в крови при сахарном диабете обусловлено их усиленным образованием (активация липолиза и кетогенеза) и сниженной утилизацией (торможение липогенеза и включения в цикл трикарбоновых кислот). Среди кетоновых тел наиболее токсична ацетоуксусная кислота. Ее введение животным в концентрации, близкой к той, которая наблюдается при диабетической коме у человека, приводит к появлению характерных признаков данного состояния. Большое значение в патогенезе диабетической комы имеют метаболический ацидоз, электролитный и водный дисбаланс: гипонатриемия, гиперкалиемия, вне- и внутриклеточная гипергидратация. Развитие диабетической комы в значительной мере связано с энергетическим голоданием мозга, возникающим вследствие первичного нарушения обмена веществ; вторичные расстройства микроциркуляторного кровообращения усугубляют энергонеобеспеченность нейронов.

Для прекоматозного диабетического состояния характерно постепенное развитие, сопровождающееся общей слабостью, сильной головной болью, жаждой. Появляется запах ацетона изо рта, имеется полиурия, возможна рвота. Характерны сухость кожи и слизистых оболочек, мягкость глазных яблок. Гипергликемия и гиперкетонемия сопровождаются глюкозурией и кетонурией. В состоянии комы явления энцефалопатии становятся более выраженными. Наступают потеря сознания, выпадение рефлексов, возможны бред, галлюцинации, признаки раздражения мозговых оболочек (менингеальные явления). Падает артериальное давление, учащается пульс, появляется патологическое дыхание типа Куссмауля, которое может закончиться остановкой дыхания.

Гипогликемическая кома возникает при передозировке инсулина, вводимого при лечении сахарного диабета, гипер-

секреции инсулина (при опухоли или гиперплазии β -клеток поджелудочной железы), снижении уровня гормонов — антагонистов инсулина (при гипопитуитаризме, гипокортицизме), недостаточности печени. Ведущим механизмом развития гипогликемической комы является острое энергетическое голодание мозга. В мозговой ткани нет запаса гликогена, в ней глюкоза служит основным энергетическим материалом. Помимо этого, потребление мозговой тканью кислорода находится в прямой зависимости от уровня потребляемой глюкозы: в условиях гипогликемии оно уменьшается. Таким образом, снижение концентрации глюкозы в крови приводит не только к субстратному, но и кислородному голоданию мозга, а следовательно, к энергетическому дефициту. Коматозное состояние обычно развивается при падении уровня глюкозы в крови ниже 0,5 г/л (в норме 0,8—1,2 г/л). Помимо указанных выше причин, в развитии энергетического голодания мозга при острой гипогликемии важное значение имеет накопление в его ткани производных аммония.

Для прекоматозного состояния характерно острое начало: появляются резкая общая слабость, головокружение, спутанность сознания, чувство голода, тремор пальцев рук, бледность или гиперемия лица, холодный пот, расширение зрачков. В состоянии комы сознание утрачивается, возникают клонические судороги. Во время судорог регистрируются артериальная гипертензия и тахипноэ, после судорог артериальное давление падает, дыхание ослабляется, но постоянно имеется тахикардия. На фоне тяжелого коллапса может возникнуть остановка дыхания и сердца.

Экстремальные состояния — стресс, шок, кома — сопровождаются не только комбинациями тяжелых, опасных для жизни изменений органов и тканей, но и ответными адаптивными реакциями организма, направленными не только на поддержание жизни, но и на борьбу и выход из этих тяжелых состояний. Может быть, самым замечательным свойством живого является то, что его приспособительные реакции не угасают никогда, борьба за жизнь продолжается до самого последнего момента, до последнего вдоха и сердцебиения, организм бессознательно (автоматически) не теряет надежды даже тогда, когда больной и врач уже начинают утрачивать ее.

В этом отношении важное значение имеют не только хорошо известные разнообразные приспособительные реакции, но и не привлекающий пока должного внимания принцип «изоляции», т. е. концентрации «внимания» и усилий на сохранении самого важного для продолжения жизни в данный критический момент и отодвигания всего другого на второй план (Н. К. Хитров). Так, возникновение шока и комы связано в первую очередь с изменением состояния ЦНС, которое обычно характеризуют как угнетение центральных нейронов (торпидная стадия шока и нара-

стающее падение активности структур мозга при коме). Вместе с тем данное состояние нельзя рассматривать лишь как простое угнетение: правильное его оценивать как торможение, имеющее охранительное значение для мозга (И. П. Павлов). В экстремальной ситуации, в которой оказался организм, при чрезмерном отклонении параметров гомеостаза (pO_2 , pH, АД и т. п.) минимизация функциональной активности центральных нейронов, а следовательно, минимизация затрат энергии на их деятельность может стать единственным и адекватным способом самосохранения структуры нейронов и их синаптических связей.

Указанная закономерность характерна не только для ЦНС, но и для других систем, в том числе тех, снижение функции которых угрожает жизни, т. е. для дыхания и кровообращения. При любых экстремальных состояниях, тяжесть которых определяется гипоксией и уровнем энергетического обеспечения клеток, регуляция изменяется в направлении так называемой функциональной изоляции дыхательных нейронов мозга от афферентных, а сердца — от афферентных и эфферентных (т. е. симпатических и парасимпатических) нервных влияний. Указанные структуры переходят на авторитмический режим деятельности, максимально экономный по энергозатратам. Функция пейсмекеров дыхания и кровообращения, т.е. дыхательного центра и сердца, снижается до уровня, совместимого с жизнью, но приобретает устойчивость и не изменяется при опасных колебаниях внешней и внутренней среды. Следствием такой экстремальной регуляции являются ограничение связей дыхания и кровообращения с другими системами (поведенческой, мышечной, пищеварительной и др.) и уменьшение участия в разнообразных сложных формах деятельности организма. Однако одновременно снижаются энергозатраты и возрастает устойчивость минимально возможной жизненно важной функции. Кажется справедливым, что с этой точки зрения экстремальные состояния могут иметь не только негативное, но и приспособительное значение для организма.

Рассмотренное представление имеет свое общебиологическое обоснование. Действительно, в процессе эволюции живые организмы довольно часто подвергались действию экстремальных факторов среды обитания, среди которых наиболее важное значение имели, по-видимому, механическая травма, сопровождающаяся кровотечением и инфицированием тканей, голодание, физическая перегрузка, гипоксия, гипер- и гипотермия и др. Кажется очевидным, что естественно-историческое развитие живого шло в первую очередь по пути создания механизмов предупреждения подобных экстремальных состояний. Именно этой цели служат различные механизмы регуляции жизнедеятельности, прежде всего сложно-рефлекторные (в том числе поведенчес-

кие) акты. Однако реальные события часто были такими, что индивидуум не мог избежать экстремальных ситуаций и развивалось состояние шока или даже комы. Вероятно, в этих случаях предельного истощения организма, угрожающего жизни, когда высшие формы приспособления угнетены, включались древние способы адаптации, рассчитанные на ограничение реактивности, минимизацию функций и повышение устойчивости организма. Подобные формы приспособления имеются и сейчас у разных видов живых существ (в том числе у человека) и проявляются, когда воздействие чрезмерно опасно: спорообразование у одноклеточных, мнимая смерть у насекомых, состояние анабиоза у холоднокровных, зимняя спячка у животных, ступор и обморок у человека. Действительно, в начальных стадиях развития экстремального состояния активная адаптация организма к патогенным воздействиям достигается включением разнообразных механизмов, реализующихся на различных уровнях организации и различающихся разной степенью специфичности. Узловым механизмом формирования таких адаптивных реакций является «сигнальность» патогенного фактора или отклонения того или иного параметра гомеостаза. По мере увеличения тяжести состояния больного происходят сужение диапазона приспособительных реакций, распад сложных систем, обеспечивающих в нормальных условиях поведенческие акты и тонкую регуляцию локомоторных и вегетативных функций. В основе перехода организма на экстремальные формы адаптации лежат разнообразные механизмы. Одним из таких механизмов является прогрессирующее отключение центральных нервных структур от разнообразной афферентации, обеспечивающей формирование сложных (в том числе поведенческих) актов. Сохраняется реализация лишь минимума афферентных сигналов (в основном интероцептивных), необходимых для осуществления элементарных форм дыхания, кровообращения и немногих других жизненно важных функций. Регуляция же процессов жизнедеятельности в основном ограничивается метаболической сферой.

Терминальные состояния

Терминальные (лат. *terminalis* — относящийся к концу, пограничный) состояния занимают промежуточное положение между жизнью и смертью. К ним относят предагональное состояние, терминальную паузу, агонию и клиническую смерть. В последние годы к этим состояниям стали относить и так называемую постреанимационную болезнь.

Изучение закономерностей развития терминальных состояний и выхода из них организма является основой *реаниматологии*, родиной которой по праву можно считать нашу страну.

В. А. Неговский и его школа создали теоретическую базу современной реаниматологии. Им принадлежит приоритет в раскрытии патофизиологических механизмов терминальных состояний, определении их стадий, в разработке и внедрении комплекса методов восстановления жизненно важных функций умирающего организма. Патоморфологическая, в том числе ультраструктурная, основа терминальных состояний раскрыта в капитальных работах Н. И. Пермякова и других исследователей. В результате достижений в области патогенеза терминальных состояний, включая и постреанимационную патологию, в нашей стране было обосновано выделение и обеспечено развитие реаниматологии как самостоятельной дисциплины. С точки зрения общей патологии, центральной позицией в исследованиях отечественных реаниматологов является положение о том, что *умирание* представляет собой стадийный процесс. Даже при умирании действуют приспособительные реакции, так как организм утрачивает их не одновременно, а в определенной последовательности. Именно это определяет стадийность умирания и принципиальную возможность восстановления жизненно важных функций при оживлении организма.

При действии угрожающих жизни факторов среды или при крайне тяжелых изменениях в организме, вызванных теми или другими заболеваниями, терминальные состояния могут возникать сразу, но чаще им предшествуют экстремальные состояния, особенно такие, как шок и кома. Дифференциация *экстремальных* и *терминальных состояний* не всегда проста, и все же между ними существуют принципиальные различия. Экстремальные состояния менее тяжелы и обычно предшествуют развитию терминальных состояний. В то время как некоторые формы экстремального состояния могут быть самостоятельно обратимы, терминальные состояния без экстренной помощи врача заканчиваются гибелью организма. При экстремальных состояниях обычно достаточно четко проявляются свойства вызвавшего их патогенного фактора и специфических механизмов развития патологического процесса, в связи с чем устранение патогенного фактора и блокада основных патогенетических механизмов (в частности, болевой гиперафферентации, токсемии и др.) оказываются эффективными способами лечения. Напротив, в терминальных состояниях значение природы болезнетворного фактора и специфических механизмов развития патологического процесса невелико. В таких случаях фактором, определяющим жизнь больного, является работа систем дыхания и кровообращения или же продолжительность прекращения этой работы.

Все живые существа на всех этапах эволюционного развития проходили путь распада биологической организации, путь умирания. Лишь в отношении человека возникла проблема возвра-

щения к жизни, и ее решение связано с целенаправленной деятельностью врача. Вместе с тем в некоторых древних рукописях встречаются указания на самостоятельное оживление отдельных лиц, бывших в состоянии клинической смерти, хотя достоверность этих данных проверить невозможно.

Ведущим механизмом развития терминальных состояний является гипоксия, которая в данных условиях всегда приобретает самоуглубляющийся характер. Именно гипоксия лимитирует работу нейронов дыхательного центра и функцию сердца, которые в свою очередь определяют сохранение или угасание жизни. Самоуглубление гипоксии и нарастающее снижение внешнего дыхания и кровообращения становятся причиной того, что при ослаблении антигипоксических механизмов адаптации организм самостоятельно, без врачебной помощи, выйти из терминальных состояний неспособен.

Наиболее чувствителен к гипоксии и главному ее патогенетическому механизму — энергетическому дефициту — мозг, и по существу умирание организма есть умирание мозга. Поэтому основные этапы умирания и соответственно формы терминальных состояний дифференцируются в первую очередь по функции мозга, а также по состоянию внешнего дыхания и кровообращения.

Недостаток кислорода в мозге приводит к снижению биологического окисления и дефициту макроэргических соединений — креатинфосфата (КФ) и АТФ, которые становятся инициальными факторами многообразных расстройств деятельности центральных нейронов. Ослабление тканевого дыхания приводит к активации анаэробного гликолиза в ткани мозга, а это в свою очередь вызывает накопление лактата и возникновение ацидоза.

В условиях дефицита энергии нарушается работа электрогенного насоса, снижается градиент ионов на мембранах, так как увеличивается уровень внеклеточного K^+ , а Na^+ поступает в клетки. Уменьшается синтез структурных белков, а также белков-рецепторов и белков-ферментов, например K^+/Na^+ -зависимой АТФазы. Одновременно усиливается распад белков и накапливаются продукты их деструкции. Следствием всех этих расстройств становятся возрастание осмотического и онкотического давления в нейронах и развитие внутриклеточного отека.

Дефицит энергии, падение активности и синтеза Ca^{2+}/Mg^{2+} -зависимой АТФазы, а также ацидоз нарушают баланс Ca^{2+} в нейронах, в результате чего происходит усиленное поступление этого катиона из внеклеточной среды в нейроплазму. Это в свою очередь приводит к поступлению Ca^{2+} в митохондрии и усугублению энергетического дефицита, активации лизосомных гидролаз, нарушению депонирования, высвобождения и рецепции медиаторов, а также к другим нарушениям.

В мозге при терминальных состояниях, а особенно при реанимации, усиливаются свободнорадикальное окисление и перекисное окисление липидов. Это один из важнейших механизмов повышенного распада липидных компонентов мембран митохондрий, лизосом и мембран нейронов. Включение данного механизма также способствует нарушению биологического окисления и усугублению энергетического дефицита, поступлению лизосомных ферментов в нейроплазму и аутолизу нейронов.

Важным фактором возникновения энергетического голодания мозга и повреждения нейронов являются интоксикация и накопление в нейронах токсических продуктов распада, например NH_4^+ , усиленно образующихся вследствие распада белка в самих нейронах, а также в результате поступления их из внеклеточной среды при печеночной или почечной недостаточности. Ионы аммония усугубляют энергетический дефицит, поскольку они связываются с компонентами цикла трикарбоновых кислот, повреждают ферментную систему транспорта электронов по дыхательной цепи, а также вследствие того, что для связывания NH_4^+ с кетокислотами и инактивации требуются затраты АТФ.

Считается, что в терминальных состояниях и при умирании необратимые структурные изменения в мозге происходят значительно позже, чем исчерпывается энергетический резерв его клеток, хотя ультраструктурные сдвиги в нейронах наступают сравнительно быстро. Уже спустя 5 мин аноксии регистрируются набухание митохондрий, перераспределение и уменьшение числа пресинаптических пузырьков, содержащих нейромедиаторы, отек астроцитарной глии, набухание эндоплазматической сети, небольшие изменения в ядрах. Все эти нарушения ультраструктуры обратимы. Лишь спустя 25—30 мин после прекращения кровообращения в ультраструктуре нервных клеток появляются грубые необратимые изменения. Они наиболее выражены в коре головного мозга и мозжечке, в меньшей степени — в нижележащих структурах. Эти расстройства в нейронах более значительны, чем в клетках глии. Крайне чувствительны к ишемии аксодендритические синапсы, особенно быстро повреждается ультраструктура шероховатой эндоплазматической сети, полирибосом и митохондрий. По мере нарастания тяжести гипоксии развиваются отек клеток и перичеллюлярного пространства мозга, аутолиз субклеточных структур и клеток, их вакуолизация, хроматоз, гиперхроматоз, пикноз, появляются клеточки, уменьшается число синаптических контактов и везикул, обнаруживаются расширенные капилляры с очагами отека и геморрагического пропитывания ткани мозга.

Первый этап развития терминальных состояний — *преагональное состояние*. Оно характеризуется угнетением адаптивных антигипоксических реакций с развитием гипоксической (асфик-

сической) комы. В этот период общее двигательное возбуждение, сопровождающееся гипервентиляцией легких, тахикардией и иногда гипертонией, сменяется обездвиженностью, гиповентиляцией легких, брадикардией, отмечается нарастающее падение артериального давления. Для гипоксической комы, как и для любого коматозного состояния, типичны утрата сознания и выпадение многих рефлексов. С определенного момента развития гипоксической комы на фоне утраты сознания на ЭЭГ появляются зоны электрического молчания, чередующиеся с дельта-волнами. В дальнейшем электрическая активность мозга угасает.

Преагональное состояние переходит в *терминальную паузу*, которая проявляется остановкой дыхания и выраженной брадикардией, хотя возможна и асистолия (остановка сердца). В этот период исчезают зрачковый, корнеальный и другие стволовые рефлексы, появляется мидриаз. Продолжительность терминальной паузы составляет 1—4 мин.

Терминальная пауза, которая в условиях глубокого наркоза может отсутствовать, сменяется *агонией*. В основе агонии лежат выключение высших отделов мозга и проявление активности бульбарных его отделов. Эта активность характеризуется возникновением терминального (агонального) дыхания, для которого типичны редкие глубокие вдохи с быстрыми выдохами. Обычно вдохи происходят с участием вспомогательной мускулатуры. Агония завершается либо остановкой дыхания при сохранении сердечных сокращений, либо остановкой сердца при временном сохранении дыхания. В этом случае говорят о наступлении клинической смерти.

Клиническая смерть — обратимый этап умирания, характеризующийся остановкой дыхания и сердечной деятельности при сохранении обменных процессов в мозге и принципиальной возможности восстановления его функций. В случае внезапной смерти при нормальной температуре тела продолжительность клинической смерти составляет 3—5 мин, хотя этот диапазон может значительно колебаться в зависимости от ряда факторов.

Клиническая смерть завершается *биологической смертью*, представляющей собой необратимый этап умирания, для которого характерны прекращение обменных процессов в мозге и невозможность восстановления жизнедеятельности.

После наступления клинической смерти под влиянием реанимационных мероприятий может восстановиться жизнедеятельность мозга, других органов, возможно оживление организма. *Реанимация* особенно эффективна тогда, когда реанимационные мероприятия проводятся максимально рано, еще до наступления клинической смерти (в период агонии) или в первые минуты после ее наступления. К реанимационным мероприятиям относится массаж сердца через грудную клетку (непрямой массаж)

или при вскрытой грудной клетке (прямой массаж). Массаж сердца направлен на восстановление функции сердца и прежде всего кровотока в мозге. Если у больного реанимационные мероприятия начаты во время фибрилляции сердца, применяется электрическая дефибрилляция, которая часто нормализует ритм сердца и сердечную деятельность. В тех случаях, когда у больного имеется блокада сердца и желудочки сокращаются в крайне редком ритме, недостаточном для обеспечения организма кровью, то применяют электрокардиостимуляцию. Для стимуляции остановленного сердца используют и лекарственные препараты, например адреналин или хлорид кальция, внутриаириальное введение крови и др. При остановке дыхания применяется искусственное дыхание, или искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Современная реанимация — это не только временное замещение и восстановление жизненно важных функций организма, но и последующее управление ими до того момента, пока полностью не восстановится собственная регуляция жизнедеятельности. Для этого до возникновения клинической смерти организма, во время его оживления и после него (постреанимационный период) осуществляют интенсивную терапию. *Интенсивная терапия* — это система мероприятий, направленных на предупреждение расстройств или восстановление разнообразных функций организма, когда имеется угроза жизни человека. Интенсивная терапия проводится в специализированных отделениях больниц — отделениях реанимации и интенсивной терапии. Здесь осуществляют мониторинг состояния кровообращения и дыхания, а также постоянная регистрация жизненно важных показателей гомеостаза (газовый состав крови, кислотно-основное состояние, ионный баланс и др.). В комплекс интенсивной терапии входят ИВЛ, инфузионная терапия (введение в сосуды больного крови и кровезамещающих жидкостей, раствора бикарбоната натрия и др.). Она направлена на восстановление объема циркулирующей крови, нормализацию других параметров гомеостаза и восстановление микроциркуляции. В интенсивной терапии широко используют искусственное питание: больным парентерально вводят изотонический раствор глюкозы, аминокислоты, белковые гидролизаты, витамины. При наличии экзогенной или эндогенной интоксикации проводят форсированную детоксикацию организма. Помимо специальных детоксикационных препаратов (антидотов), используют гемодиализ, гемо- и лимфосорбцию. В процессе умирания и в постреанимационном периоде всегда имеется тяжелая гипоксия, в связи с чем в комплекс мероприятий интенсивной терапии часто входит гипербарическая оксигенация: насыщение плазмы крови кислородом и устранение гипоксии тканей.

К терминальным относятся также состояния оживленного организма, или *постреанимационные состояния*, при которых в

разных комбинациях сочетаются разнообразные процессы восстановления обмена веществ, структуры и функции организма с развитием новых или углублением имеющихся патологических изменений. Эти и некоторые другие закономерности дали основание выделить так называемую *постреанимационную болезнь*. Постреанимационное состояние может привести к смерти, а в случае благоприятного течения оно завершается восстановлением сердечной деятельности и самостоятельного дыхания. При этом терминальное состояние прекращается.

Постреанимационное состояние имеет этапы (или *стадии*) развития, которые характеризуются включением определенных патогенетических механизмов и регламентируют тактику реанимационных мероприятий. *Первая стадия* — нестабильность функции. Она продолжается 6—10 ч от начала клинической смерти и проведения реанимационных мероприятий, характеризуется быстрыми колебаниями различных функций и тяжелыми нарушениями обмена веществ. При шоках и кровопотере в этом периоде обычно отмечаются гиповолемия, уменьшение венозного возврата, централизация кровообращения и гипоперфузия тканей. Применение ИВЛ, как правило, поддерживает нормоксемию, но кислотно-основное состояние характеризуется разнонаправленными и быстро меняющимися отклонениями. Чаще наблюдается метаболический ацидоз. В это же время могут быть признаки ДВС-синдрома. *Вторая стадия* — относительная стабилизация основных функций организма и улучшение общего состояния больных. Она обычно продолжается в течение 10—12 ч до 1—2 сут от начала лечения. В этот период состояние дыхания и центрального кровообращения стабилизируется, однако уменьшение объема циркулирующей крови, нарушения периферического кровообращения и метаболические расстройства сохраняются. Нарушения гемостаза в форме ДВС-синдрома могут даже нарастать. *Третья стадия* — повторное ухудшение состояния больного — наблюдается даже в случае дальнейшего выздоровления и продолжается в течение 1—5 сут от начала реанимации. Для этого периода характерны артериальная гипоксемия вследствие шунтирования крови на уровне легких и развития «шокового легкого», гипокалиемия, нарастание признаков ДВС-синдрома. Возможно появление признаков «шоковой почки». *Четвертая стадия* — улучшение состояния или возникновение осложнений и гибель больных — обычно начинается с 3—5-х суток реанимационных мероприятий. Она часто характеризуется присоединением местных или генерализованных воспалительных процессов, трудно поддающихся терапии.

При постреанимационной болезни расстройства жизнедеятельности могут быть связаны с преимущественным поражением той или иной физиологической системы, в связи с чем мож-

но выделить следующие ведущие патогенетические синдромы: аноксическая энцефалопатия, кардиопульмональный синдром, печеночно-почечный синдром, гастроинтестинальный синдром и др.

Аноксическая энцефалопатия, т.е. повреждение головного мозга вследствие нарастающего кислородного голодания после успешного оживления организма, — одна из основных причин гибели больных в постреанимационном периоде. В основе этого поражения лежат отек и набухание мозга, появляющиеся вследствие тяжелой его гипоксии, повышения проницаемости микрососудов и выхода жидкости во внесосудистую среду. При этом возникают распространенные ишемические повреждения головного мозга, заканчивающиеся гибелью нейронов и распадом волокон белого вещества. Указанные нарушения развиваются преимущественно в коре больших полушарий и мозжечка. Тяжелые повреждения коры головного мозга приводят к резкому угнетению, а в дальнейшем к выпадению функций коры (децеребрация). Необратимая децеребрация при работающем сердце означает смерть человека как социального существа. Наряду с этим децеребрация часто сопровождается нарушением вегетативных функций, в частности прекращением дыхания. Если при сохраненной сердечной деятельности происходит остановка дыхания и длительное время используется ИВЛ, то могут развиваться еще более глубокие повреждения головного мозга — «респираторный мозг». Они проявляются смещением мозга в результате его деформации при отеке и набухании, а также образованием очагов аутолиза нейронов. Возможен также парциальный некроз головного мозга. Для него характерны симметричный распад подкорковых узлов и инфаркты нервной ткани. В крайне тяжелых случаях возникает тотальный некроз головного мозга. Вещество мозга приобретает вид бесструктурной полужидкой массы, заключенной в мозговые оболочки. Рефлекторная деятельность ЦНС отсутствует, нет собственного дыхания, исчезает биоэлектрическая активность мозга. Мозговой кровоток резко нарушен или полностью выключен, хотя сердечная деятельность может сохраняться длительное время. В конечном итоге наступает остановка сердца. Необратимая децеребрация, а тем более тотальный некроз головного мозга несовместимы с жизнью.

После реанимации даже при отсутствии тяжелых поражений мозга часто возникает *кардиопульмональный синдром*, который проявляется сердечной и легочной недостаточностью. Поражения сердца в постреанимационном периоде обусловлены дистрофией миокарда, гибелью отдельных групп кардиомиоцитов. Эти нарушения возникают вследствие гипоксии миокарда и его перегрузки из-за изменения кровообращения в малом круге. Гипоксия, возникающая в легочной ткани в постреанимационном периоде, обуславливает нарушения микроциркуляции, развитие

тромбозов и ателектазов. На этом фоне нередко развиваются бронхопневмония, абсцессы. Обтурация бронхиол слизью, повреждение альвеолярно-капиллярных мембран, бронхопневмония приводят к недостаточности газообменной функции легких.

Печеночно-почечный синдром может возникать в постреанимационном периоде вместе с аноксической энцефалопатией или кардиопульмональным синдромом, усугубляя их течение. Нарушения функции печени и почек проявляются недостаточностью, возникающей в результате расстройств кровообращения. В этом случае наблюдаются застой крови в портальной системе, дистрофия и очаги некроза в печени наряду с резким нарушением в ней микроциркуляции. В почках возникают ишемия и очаги некроза. Особенно тяжелые расстройства функции почек появляются при распаде большой массы поперечнополосатых мышц; такой распад развивается при умирании и оживлении организма вследствие нарушения микроциркуляции и связанных с этим некрозов мышц спины, плечевого пояса, ягодиц и бедер. Миолиз приводит к появлению миоглобина в плазме крови и выделению его почками, в результате чего происходит закупорка канальцев этим белком и некротизированным эпителием канальцев, нарушается выделительная функция почек, возникает миоглобинурийный нефроз. Печеночная и почечная недостаточность способствует накоплению в крови токсических продуктов обмена веществ, изменению кислотно-основного состояния и ионного равновесия, белкового состава крови, а это утяжеляет течение энцефалопатии и сердечно-легочной недостаточности.

Гастроинтестинальный синдром в постреанимационном периоде встречается реже, чем другие расстройства. Вследствие нарушения общего кровообращения, застоя крови в портальной системе и расстройств микроциркуляции в желудке и двенадцатиперстной кишке могут возникать эрозии и язвы, которые сопровождаются кровотечением. Возможно прободение язвы желудка или кишечника с развитием перитонита. В последние годы в постреанимационном периоде все чаще обнаруживают обширные геморрагические некрозы тонкой кишки, в основе которых лежит тромбоз венул, распространяющийся на крупные вены кишечника вплоть до воротной вены.

В патогенезе постреанимационной болезни важное значение имеет сочетание тяжелых гипоксических расстройств, возникающих еще в ходе умирания организма, с *реперфузией и реоксигенацией* тканей, в первую очередь мозга. Отек эндотелиальных клеток, сдавление микрососудов вследствие нарастающего интерстициального отека и усугубление гипоперфузии способствуют еще большему расстройству микроциркуляции и увеличению тяжести гипоксического повреждения органов. Реоксигенация

тканей может значительно усиливать свободнорадикальные процессы и гидроперекисное окисление липидов мембран субклеточных структур и клеток. В результате происходят еще большее разрушение митохондрий и усугубление энергетического дефицита, нарушение градиента ионов и падение возбудимости клеток, распад лизосом, выход лизосомных гидролаз и аутолиз тканей. В тех органах, где имеет место восстановление перфузии, происходит вымывание в общий кровоток продуктов распада тканей, K^+ и H^+ . Вследствие действия указанных факторов в мозге может сохраняться гипоперфузия наряду с резким увеличением потребления кислорода и гиперметаболизмом. Это сопровождается нарушением синтеза, депонирования, высвобождения и рецепции медиаторов, а в дальнейшем распадом синаптических связей и нейронов.

Итак, при развитии терминальных состояний самостоятельного восстановления жизни не происходит. Значит ли это, что организм при этом полностью утрачивает механизмы приспособления? Если это так, то неясно, почему нередко реанимационные мероприятия оказываются эффективными, ведь они стимулируют механизмы приспособления, в частности обеспечивают антигипоксический эффект. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что в процессе умирания происходит прогрессирующее выключение высших, прежде всего церебральных, приспособительных реакций при одновременной активации их низших форм. Это определяет закономерную стадийность умирания. Следует при этом учитывать, что не только интегративные, но и дезинтегративные регуляторные процессы имеют приспособительное значение. Распад связей систем, органов и клеток, неподчинение их высшему контролю хотя и ограничивает их участие в реакциях целого организма, но одновременно с этим обеспечивает и снижение энергозатрат в целях сохранения структурной целостности клеток, органов и систем. Такая минимизация функции «ради» сохранения структуры, по-видимому, является одной из древних форм адаптации живых существ, которая, эволюционируя, нашла отражение и у высших животных. Одноклеточные организмы приспособляются к среде не только активно — положительным хемотаксисом с последующим фагоцитозом или отрицательным хемотаксисом, но и пассивно-спорообразованием, ограничением функций и снижением интенсивности обмена веществ. Цель последней формы приспособления — «переждать» вредоносную ситуацию, сохранить свою целостность и выжить. В эволюционном ряду существуют, в принципе, сходные состояния: мнимая смерть у насекомых, анабиоз у холоднокровных, зимняя спячка у некоторых видов животных и т.п. У высших животных и человека — это сон, нарколепсия и др. Для всех подобных случаев характерно то, что

происходит минимизация функций: весь поток продуцируемой в клетке энергии направляется на повышение устойчивости клетки к действию повреждающих факторов и сохранение структурной целостности.

Универсальные защитно-приспособительные реакции организма

Воспаление

Воспаление (лат. *inflammatio* — воспламенение; греч. — *phlogosis* — воспаление) — один из типовых (стереотипных, общепатологических) процессов, лежащих в основе многих заболеваний или сопутствующих им. Это сложный процесс, сформировавшийся в эволюции в качестве приспособительной реакции организма в ответ на местное повреждение. Он в целом направлен на фиксацию на месте и уничтожение вызвавшего воспаление патогенного фактора, изоляцию поврежденной зоны от окружающей ткани, удаление чужеродных продуктов и восстановление структурной целостности ткани и ее нормальной функции.

Все реакции, составляющие процесс воспаления, имеют свои прототипы в норме; это касается и альтерации — естественная дистрофия и гибель разных клеток (кожи и слизистых оболочек, крови и др.), и экссудации — сосудистые реакции, обмен жидкостью между кровью и тканями, и физиологической миграции клеток крови из сосудов и в обратном направлении с нормальным фагоцитозом отмирающих клеток (например, эритроцитов в селезенке), и пролиферации в форме физиологической внутриклеточной и клеточной регенерации. Вероятнее всего, в эволюции возникали, развивались и совершенствовались не только сами эти относительно простые явления, но и их комбинации вследствие формирования связей регуляторного характера. Клетки, участвующие в данных явлениях, синтезировали и выделяли материальные носители (молекулы) сигналов, служащих для межклеточного взаимодействия. Можно считать, что составляющие воспаление многочисленные реакции, как и оно само, в целом генетически детерминировано, так как они наблюдаются у всех индивидов одного вида и разных видов живых существ различной степени сложности.

Эволюция воспаления тесно связана с развитием многоклеточности, дифференцировкой структуры и функции клеток. Общебиологический подход к оценке сущности, развития и значения воспаления как приспособительного процесса сформулировал и применил И. И. Мечников. У одноклеточных организмов, например у амебы, различные функции сопряжены — защита, пищеварение, выделение, дыхание, размножение и т. п. Они осуществляются одной клеткой. Особенно важное значение имеет

сопряжение защитной и пищеварительной функции у одноклеточных организмов, так как одной из форм их защиты, помимо отрицательного хемотаксиса и спорообразования, является внутриклеточное переваривание объекта. С возникновением многоклеточности и формированием мезодермы воспаление в форме фагоцитоза усложняется. Например, планарии имеют специализированные клетки мезодермального происхождения, которые осуществляют защиту путем фагоцитоза. С появлением сосудистой системы воспаление становится еще более сложным, к нему присоединяются сосудистые реакции, экссудация и эмиграция фагоцитирующих клеток из просвета сосудов в ткань. Выделяется специализированная пищеварительная система, однако фагоцитоз как древняя форма защиты и пищеварения сохраняется, но становится зависимым от сосудистых и многих других реакций. Воспаление становится особенно «многогранным» с развитием нервной, эндокринной и других систем. Эти системы обеспечивают интегрирование разных компонентов воспаления и определяют зависимость его как целостного акта от свойств сложного организма, его реактивности, состояния анатомо-физиологических систем.

В зависимости от свойств патогенного фактора (характера, интенсивности и локализации действия) и свойств организма, его реактивности и прежде всего систем регуляции и состояния иммунных механизмов защиты биологически и генетически детерминированные приспособительность и полезность воспаления у индивида могут варьировать в широком диапазоне — от абсолютной позитивности к двойственному значению и до негативного эффекта, вызывающего гибель организма. В первом случае организм с помощью воспаления освобождается от чужеродного агента без каких-либо отрицательных последствий (опорожнение абсцесса на коже в окружающую среду). Во втором случае организм с помощью воспаления также освобождается от патогенного агента, но это происходит с трудно поправимым дефектом тканей или органа либо даже утратой части органа (стриктура пищевода, порок сердца, некроз ткани при феномене Артюса — Сахарова и т. д.). А в третьем случае воспаление приводит к гибели организма (опорожнение гнойного абсцесса в желудочки мозга, сепсис, ДВС-синдром и др.). Отрицательное значение воспаления может быть связано не только с нарушением реализации видовой приспособительной программы реагирования, но и с аномалией самой программы, как это имеет место при наследственных иммунодефицитах.

Воспаление возникает в ответ на действие патогенного фактора и вызываемого им повреждения; таким образом, в развитие воспаления включается альтерация в форме дистрофии и даже некроза. *Альтерация* является следствием прямого повреж-

дения клеток и межклеточного вещества патогенным фактором, а также реактивных местных и общих изменений, усугубляющих первичное повреждение и вызывающих дополнительные (вторичные) местные и общие расстройства структурного и функционального характера в той же ткани и других органах и системах. Альтеративные явления, как и все другие, динамически изменяются в процессе воспаления, но они всегда присутствуют, по-разному выраженные в зависимости от стадии и формы воспаления, поддерживая его. *Экссудация* связана с сосудистыми изменениями и проявляется выходом жидкой части крови из сосудов в ткань; экссудация сопровождается эмиграцией лейкоцитов и может происходить с диапедезом эритроцитов. Местно сосуды также подвергаются повреждению, а экссудация может вызвать как дополнительные нарушения, так и иметь позитивное значение в очаге воспаления. Сосудисто-экссудативные явления могут быть чрезмерными или крайне слабо выраженными; однако, как и альтерация, экссудация обязательно присутствует — без этих компонентов воспаления быть не может. *Пролиферация* — также облигатный компонент воспаления; внутриклеточная и даже клеточная регенерация имеется с самого начала и нарастает к завершению воспаления, определяя нормализацию структуры и функции ткани. Единство, сопряжение и связь альтерации, экссудации и пролиферации характеризуют воспаление как целостный местный процесс и отличают его от всех других процессов, в которых отсутствует тот или иной компонент (дистрофия и некроз, регенерация и гиперплазия; транссудация и отек, эмиграция и инфильтрация ткани и т.п.).

Причины воспаления и роль реактивности организма в его развитии. Во всех руководствах, посвященных воспалению, подчеркиваются его многопричинность и неспецифичность как стереотипного процесса, при этом неизбежно утверждается лишь пусковое значение патогенного воздействия. На первый взгляд, действительно, воспаление возникает в ответ на действие экзо- и эндогенных агентов, а каждый из них в свою очередь включает разнообразные инфекционные (грибы, вирусы, микробы, паразиты) и неинфекционные (физические, химические, биологические — белковые антигены) факторы. Не отрицая возможности мгновенного действия и в дальнейшем прекращения влияния патогенного фактора (кратковременное облучение, ожог и т.п.), все же в большинстве случаев, особенно при инфекционном воспалении и персистировании возбудителя с периодами обострения воспалительного заболевания, патогенный агент не является лишь пусковым. Он участвует в формировании всей динамики воспалительного процесса, о чем свидетельствует высокая эффективность этиотропной терапии воспалительных заболеваний на высоте развития патологического процесса и даже в период

выздоровления. В этой связи следует считать правильным положение о том, что воспаление возникает в ответ на действие повреждающего фактора и вызываемое им повреждение.

Не столь просто решается и вопрос о неспецифичности воспаления в отношении патогенных агентов. Свойства патогенных факторов определяют и особенности воспаления, что находит выражение даже в его классификации (инфекционное и неинфекционное воспаление, межуточное и гранулематозное воспаление), и его локализацию, например, во входных воротах инфекции, и остроту течения и т. п. Наряду с этим воспалительный процесс всегда отражает индивидуальные свойства организма, его реактивность, которая определяет саму вероятность возникновения воспаления, а если оно развивается, — форму (альтеративное, экссудативное, пролиферативное) и скорость формирования (острое и хроническое воспаление). Отсюда следует, что чем больше мы дифференцируем воспаление и рассматриваем его особенности в совокупности и динамике развития, тем более обнаруживается специфичность воспалительного процесса в отношении данного патогенного фактора, индивидуальных свойств организма и конкретных условий их взаимодействия.

Важное значение имеют место действия флогогенного агента и место возникновения воспаления. Большую роль играют и характер ткани (крупозное и дифтеритическое воспаление, абсцесс мозга и абсцесс кожи), и особенности местного и микроциркуляторного кровообращения, обуславливающие выраженность сосудисто-экссудативных явлений, и наличие широкого рецепторного поля (перикардит, плеврит, перитонит), вызывающего местные и общие проявления, и функциональное значение органа или ткани (мозг, почки, кожа), от чего зависят клиническое значение воспаления и его исход и т. д.

Общепринято, что реактивность организма во многом определяет возникновение, особенности течения и исход воспаления. При этом имеют значение возраст (редукция проявлений воспаления у новорожденного вследствие недоразвития нервной и иммунной систем, а также в пожилом возрасте вследствие ослабления их контролирующего влияния), пол (разные воспалительные процессы в репродуктивной системе), конституция (склонность к воспалительным процессам при тимико-лимфатическом и других диатезах). Индивидуальная реактивность, которая зависит от состояния нервной, эндокринной и иммунной систем, особенностей регуляции жизнедеятельности, вносит широкие вариации в развитие воспаления и во многом определяет его исход. Денервация участка ткани может снижать устойчивость ткани к патогенным воздействиям, ослаблять сосудисто-экссудативные реакции и пролиферацию паренхиматозных клеток в очаге воспаления, способствуя возникновению язвенно-некроти-

ческих явлений и пролонгируя процесс во времени. При инсулинзависимом диабете первое обращение пациента к врачу нередко связано с распространенным фурункулезом кожи в местах трения одеждой. Клинические проявления многих первичных иммунных дефицитов (синдром ретикулярной адгезии, «швейцарский тип», агаммаглобулинемия Брутона) связаны с неспособностью организма формировать воспаление, с высокой склонностью к инфекции, в результате чего нередко организм погибает от сепсиса.

Воспаление, как и другие типовые процессы, есть результат взаимодействия конкретного патогенного фактора и конкретного организма (в случае инфекционного воспаления — двух различных биологических систем, т. е. микро- и макроорганизма) также в конкретных условиях. Поэтому в воспалении обязательно «сопрягаются» свойства данного фактора и свойства данного организма, его индивидуальные свойства. Таким образом, значение причинного фактора и реактивности организма во всех случаях воспаления могут значительно варьировать. Причинный фактор может приобретать решающее значение в развитии воспаления и инфекционного процесса, как это имеет место при сибирской язве, натуральной оспе, чуме, L-микобактериальном туберкулезе или в других случаях. Однако и реактивность организма, его индивидуальные свойства могут в полной мере определять развитие воспаления, например, при устойчивом иммунитете или его недостаточности, а также во многих случаях, когда физиологическое воздействие при аномальной реактивности становится патогенным фактором. При всех вариантах развития воспаления индивидуальные свойства патогенного фактора, организма и особенности условий, при которых они действуют, в своей совокупности обуславливают специфичность конкретного воспаления, хотя его и относят к неспецифическим, типовым, патологическим процессам. Интересно представление И. В. Давыдовского о воспалении как о насыщенном вариациями биологическом стереотипе, однако следует критично относиться к положению, которое также поддерживает И. В. Давыдовский: «одна и та же причина может порождать разные картины воспаления... и, наоборот, одна и та же картина воспаления может быть следствием разных причин», хотя бы потому, что не существует абсолютно идентичных причин и абсолютно идентичных организмов, существующих в абсолютно идентичных условиях.

Формы воспаления. Классификация воспаления и выделение его различных форм, основанные на клиническом опыте, учитывают вклад в развитие воспаления свойств и болезнетворных факторов, и самого организма. Выделяют инфекционное и неинфекционное (асептическое) воспаление; инфекционное воспаление

в свою очередь разделяют на банальное и специфическое. По выраженности основных компонентов воспаление разделяют на альтеративное, экссудативное и пролиферативное (продуктивное). В зависимости от вида экссудата экссудативное воспаление может быть серозным, фибринозным (крупозным и дифтеритическим), гнойным, геморрагическим и гнилостным, а продуктивное воспаление — межтоточным, гранулематозным и полипозным. По выраженности местных и общих проявлений можно выделить гиперергическое, гип(ан)ергическое и нормергическое, а по скорости развития и продолжительности — острое и хроническое воспаление.

Классификация и формы воспаления служат целям диагностики и терапии. Некоторые формы воспаления, выделенные по разным критериям, нередко сочетаются или же одна форма переходит в другую: например острое экссудативное воспаление переходит в хроническое продуктивное, что имеет важное клиническое значение. Инфекционное специфическое воспаление нередко является пролиферативным (продуктивным), относится к гранулематозному воспалению и часто имеет хроническое рецидивирующее течение, как это наблюдается при туберкулезе, сифилисе, проказе, бруцеллезе, сапе, ревматизме, грибковых и паразитарных заболеваниях. Хотя гранулематозное воспаление имеет общие черты и в его возникновении существенную роль играют иммунные перестройки, конкретное клинико-морфологическое выражение гранулем (в том числе клеточный состав) определяется характером патогенного воздействия, свойствами организма и локализацией процесса. Далеко неоднозначны также морфологические, а особенно клинические исходы и осложнения гранулематозного процесса: творожистый некроз при туберкулезе, гуммозный распад при сифилисе, колликвационный некроз с нагноением при сапе и грибковых поражениях, переход в склероз или инкапсуляцию с петрификацией очага. Результатом этого могут быть блокада проводимости в сердце или порчки сердца при ревматизме, аневризма аорты или коронарная недостаточность, дольчатая печень и легкие при сифилисе, недостаточность надпочечников при туберкулезе, рубцевание мозговой ткани с возникновением эпилепсии при сыпном тифе и т. д.

Вместе с тем классификация и выделение форм воспаления имеют относительный характер: появляются промежуточные и переходные варианты в связи с нередкой комбинацией действия нескольких патогенных факторов, изменением реактивных свойств организма в динамике процесса, с его локализацией и др. Поэтому выделяют альтеративно-экссудативное, серозно-фибринозное и серозно-геморрагическое воспаление; воспаление, начавшееся остро, может переходить в хроническое с периодами обострения и затухания (ремиссии). По мнению И. В. Давыдовского,

специфической предпосылкой хронической формы следует считать невозможность завершения острого воспаления регенерацией. Это зависит прежде всего от условий регенерации, а не от каких-либо особых причин, которым будто бы свойственно вызывать именно хроническое воспаление. Исходя из положения о том, что само возникновение, особенности развития, т. е. формы воспаления, а также его исходы определяются в большей или меньшей мере свойствами патогенного фактора и свойствами организма, мнение И. В. Давыдовского о том, что любое воспаление является острым, кажется дискуссионным. Существуют экзо- и эндогенные факторы, которые при соответствующем состоянии реактивности изначально формируют хронический, вяло протекающий, процесс (паразиты, патогенные грибы, отложение в тканях солей вследствие нарушенного обмена и т.п.). Хронический воспалительный процесс в динамике своего развития периодически обостряется вследствие дополнительного изменения свойств макроорганизма и нередко активации персистирующей инфекции. Несомненно, что регенерация является важным механизмом ограничения и изоляции очага воспаления, а также устранения дефекта ткани, т. е. прекращения острого воспаления. Однако усиленная регенерация иммунцитов и мезенхимальных клеток является обязательным компонентом возникновения хронического продуктивного воспаления или перехода острого альтеративно-экссудативного воспаления в хроническую продуктивную его форму.

Переход острого воспаления в хроническое связан с незавершенностью воспаления, когда конечная цель воспаления, заключающаяся в уничтожении патогенного агента и его удалении из организма, не достигается. Природа хронизации процесса воспаления также зависит от свойств и вида возбудителя (лейшмании, малярийный плазмодий, эхинококк, амебная инвазия и др.) и от свойств макроорганизма, от взаимного приспособления микро- и макроорганизма с установлением неустойчивого равновесия. Это равновесие может нарушаться, и возникают периоды обострения в случае ослабления антиинфекционной защиты и активации инфекта. Конкретные механизмы хронизации воспаления при всех его вариантах в полной мере не изучены; выделяют местные, регионарные и общие факторы, которые препятствуют реализации конечной цели воспаления. По И. В. Давыдовскому (1964), к местным причинам хронизации воспаления следует отнести образования, постоянно травмирующие ткани (например, костные осколки в ране, секвестры, инородные тела, нарастающее отложение солей и др.). Среди регионарных факторов, поддерживающих воспаление, следует назвать расстройства крово- и лимфообращения, в том числе нарушения, вызванные атеросклерозом, артериитами, варикозным расширением вен,

слоновостью, расстройствами иннервации разного происхождения. Эти факторы при воспалении нередко способствуют возникновению язвенного процесса и длительному незаживлению язв. Важное значение в хронизации воспаления имеют общие расстройства, обусловленные нарушением работы неспецифических и специфических механизмов иммунитета, например недостаточность фагоцитоза и некоторые так называемые селективные формы иммунодефицитных состояний. Чаще иммунодефицитные состояния приводят к нарушению механизмов изоляции воспалительного очага и развитию сепсиса. Все же обычно хронизация воспаления связана с двумя взаимодействующими явлениями — персистенцией причинного фактора и развитием иммунопатологических процессов. Возникновение иммунопатологических процессов и хронизация воспаления могут быть следствием появления аутоаллергенов в очаге воспаления и/или трансформации свойств иммунной системы. Пролонгированию воспаления также способствуют общее истощение организма, авитаминозы, анемии, недостаточность кровообращения, белковое голодание, сахарный диабет и многие другие явления. При данных состояниях нередко возникает недостаточность механизмов иммунитета, которая способствует переходу острого воспаления в хроническое.

Местное и общее при воспалении, их связь. Местные, так называемые кардинальные, признаки острого воспаления были описаны еще в глубокой древности Галеном и Цельсом. Эти проявления хорошо видны на поверхности кожи и слизистых оболочек и представляют собой красноту (*rubor*), местное повышение температуры — жар (*calor*), припухлость или опухоль (*tumor*), боль (*dolor*) и нарушение функции клеток, ткани или органа (*functio laesa*). В динамике развития воспаления выраженность его местных проявлений существенно изменяется, она неодинакова при разных формах воспаления (альтеративное, экссудативное и пролиферативное) и его различной интенсивности (гипо-, норм- и гиперергическое, острое и хроническое воспаление). Покраснение связано с развитием артериальной гиперемии, при которой увеличивается приток с кровью оксигемоглобина, имеющего розовый цвет, и возникает артериализация венозной крови вследствие возрастания скорости ее движения. Местное повышение температуры обусловлено увеличением интенсивности окислительных процессов и перемещением крови из внутренних органов, если воспаление возникает на поверхности кожи. Припухлость ткани — следствие усиленной экссудации и отека. Боль в очаге воспаления связана с раздражением соответствующих ноцицепторов медиаторами воспаления (гистамин, кинины и др.); эти рецепторы активируются также под влиянием дисионии (накопление H^+ и K^+ во внеклеточной среде), при повреж-

дении чувствительных окончаний и волокон ферментами, при сдавлении отечной жидкостью. Расстройство функции обусловлено и изменением обмена веществ, и нарушением структуры клеток и межклеточного вещества, и изменением регуляции ткани или органа. Немаловажное значение в ограничении функции имеют усиленная экссудация, отек и последующее сдавление паренхиматозных клеток, боль.

Местные изменения в ткани при воспалении и механизмы, их обуславливающие, взаимосвязаны (например, увеличение притока оксигемоглобина и повышение температуры и т. п.) и определяют приспособительное значение самого очага воспаления. Увеличение притока артериальной крови (покраснение) способствует доставке кислорода и субстратов окисления, гуморальных факторов защиты и фагоцитов в очаг воспаления. Повышение температуры вызывает бактерио- и вируслитический и статический эффекты, активирует фагоцитоз, стимулирует обмен веществ и продукцию энергии в клетках. Ток жидкости к центру очага воспаления при усиленной экссудации препятствует резорбции инфекта и токсических агентов из очага воспаления; фагоциты и ферменты отечной жидкости уничтожают микробов, их токсины и очищают очаг воспаления. Ограничение функции имеет приспособительное значение: большая часть энергии в специализированных клетках идет на выполнение функции, при ограничении последней в случае повреждения перераспределение энергии происходит в пользу пластических процессов, определяющих целостность субклеточных структур.

Вместе с тем та же активная гиперемия может приводить к разрывам сосудов и кровоизлияниям, к вымыванию в общую систему кровообращения большого количества гормонов и биологически активных веществ из эндокринных органов при их воспалении (тиреотоксический криз, коллапс при остром панкреатите), к интоксикации и сепсису. Локальное повышение температуры может способствовать возникновению тромбозов, а чрезмерная экссудация и отек приводят к появлению боли и повреждению паренхиматозных клеток. Ограничение функции сердца и легких при кардитах и пневмониях может стать причиной сердечной и легочной недостаточности, угрожающей жизни.

Нередко утверждается, что при воспалении нет ничего местного, все есть общее с местным проявлением. Такой подход можно считать справедливым лишь частично. Местное (часть) и общее (целое) существуют объективно, и их взаимоотношение определяется диалектическими закономерностями. Воспаление возникает в ответ на действие патогенного фактора и местное повреждение ткани, очаг воспаления существует реально, и реакции организма как целого направлены на локализацию этого очага. Следовательно, принципиально важно считать, что при

воспалении существует и местное, и общее, местное включает общие реакции организма, а последние в соответствии со свойствами организма трансформируют местные явления.

К общим явлениям при воспалении обычно относят лихорадку, лейкоцитоз, изменение белковых фракций крови, увеличение СОЭ, ферментемию, иммунные перестройки, анемию, болевые реакции (головная боль, артралгия и миалгия), снижение аппетита и др. Некоторые авторы все общие проявления воспаления рассматривают как следствие интоксикации. Встать на такую точку зрения — значит отрицать эволюционно выработанные связи между воспалением и такими приспособительными процессами, как лихорадка, лейкоцитоз и иммунные реакции, неспецифическая резистентность организма и др. Лихорадка является приспособительной реакцией организма, возникающей в ответ на действие пирогенов, которые высвобождаются в очаге воспаления лейкоцитами. Как и местное повышение температуры, лихорадка оказывает бактериостатическое и бактериолитическое действие и активирует фагоцитоз в очаге воспаления, антителогенез и многие другие приспособительные акты. Вместе с тем лихорадка при чрезмерной выраженности (гиперпирексия) может вызывать расстройства высшей нервной деятельности, сердечно-сосудистые нарушения в случае критического падения температуры тела и т.д. Лейкоцитоз возникает, вероятно, вследствие стимуляции лейкопоэза интерлейкином-1, как и лихорадка, и обеспечивает усиленный фагоцитоз в очаге воспаления. Однако и фагоцитоз в случае его незавершенности может способствовать распространению инфекции из очага воспаления. Для воспаления характерны гипоальбуминемия, гиперглобулинемия и гиперфибриногенемия; количество α - и β -глобулинов чаще увеличивается при остром, а γ -глобулинов — при хроническом воспалении. Гипоальбуминемия в определенной степени связана с выходом альбуминов в ткани и приводит к гипоонкии крови, что способствует отеку. Гипергаммаглобулинемия обуславливается усиленным антителогенезом. В крови накапливаются так называемые белки острой фазы воспаления, которые синтезируются в печени под влиянием интерлейкина-1. Изменение состава белков крови с преобладанием грубодисперсных фракций приводит к увеличению СОЭ. Ферментемия может быть следствием повреждения клеточных мембран при воспалительных заболеваниях печени, почек и других органов. Возникающие при некоторых формах воспаления головная боль, боли в мышцах и суставах и других органах все же могут быть следствием интоксикации, а также действия медиаторов воспаления (интерлейкина-1).

Подавление общих реакций организма, в том числе лихорадки, лейкоцитоза, иммунной перестройки и ряда других, как это имеет место при авитаминозах, белковом голодании, иммунных

дефицитах, в значительной мере ограничивает приспособительное значение местного очага воспаления, снижает его изолирующую роль, тормозит сосудистые и репаративные процессы, способствует прорыву микробов в общую систему кровообращения.

Механизмы развития воспаления. *Альтерация* (лат. *alteratio* — изменение, в медицинской терминологии — повреждение) — нарушение структуры и функции клеток, органов и систем, приводящее к расстройству жизнедеятельности. При воспалении альтерация возникает под влиянием местного действия патогенного фактора, но в дальнейшем к этому присоединяются последующие нарушения в окружающей ткани и организме в целом на разных уровнях. При этом следует иметь в виду два обстоятельства: первое — в возникновении и развитии альтерации имеет значение и патогенный агент, и/или первичное повреждение ткани; второе — реактивные местные и общие изменения могут иметь как положительное, приспособительное, так и отрицательное, усугубляющее повреждение, значение.

Нередко в очаге воспаления выделяют первичную и вторичную альтерацию. Хотя такое разделение во многом условно, тем не менее оно широко распространено, так как позволяет проследить причинно-следственные связи в развитии воспаления. Первичная альтерация возникает под влиянием самого патогенного фактора, локализована обычно в центре очага воспаления и характеризуется наиболее выраженным нарушением обмена, структуры и функции клеток. Вторичная альтерация возникает и под влиянием самого патогенного фактора, если он продолжает действовать, и вследствие ответных реакций окружающей ткани, а также организма в целом; она наиболее выражена по периферии очага воспаления и характеризуется своеобразными изменениями обмена, структуры и функции клеток, в том числе сосудов. Альтерация проявляется высвобождением медиаторов воспаления, изменением обмена веществ и физико-химическими отклонениями в ткани, обычно инициирует дальнейшее развитие воспалительного процесса.

Медиаторы и антимедиаторы воспаления. В процессе альтерации происходит высвобождение или образование группы химических соединений, которые рассматриваются как важные посредники в реализации действия патогенного фактора на ткани. Медиаторы воспаления обычно объединяют в несколько групп. Первая группа — *биогенные амины*. Один из наиболее важных медиаторов воспаления — гистамин, который находится в лаброцитах, базофилах и тромбоцитах. В лаброцитах и базофилах он содержится вместе с серотонином. Из этих клеток гистамин может высвобождаться регуляторно в результате физиологического экзочитоза или нерегуляторно при повреждении и распаде

указанных клеток. Либераторы гистамина весьма многообразны: травма, термические агенты, бактериальные токсины, протеазы, комплексы антиген — антитело, С3- и С5-компоненты комплемента, катионные белки ПЯЛ и др. Особенно большое количество гистамина высвобождается при распаде лаброцитов при местных и общих аллергических реакциях. В этих случаях, помимо других эффектов, часто возникает гипокоагуляция в связи с выходом гепарина. В гранулах лаброцитов и базофилов имеются также хемотаксический фактор нейтрофилов (ХФН), хемотаксический фактор эозинофилов (ХФЭ), тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ) и нейтральные протеазы.

Вазодилатация и повышение проницаемости микрососудов при остром воспалении обусловлены стимуляцией гистамином Н1-рецепторов. В очаге острого воспаления гистамин вызывает также боль, повышает адгезивные свойства эндотелия и способствует эмиграции лейкоцитов, стимулирует фагоцитоз. Высвобождение гистамина является одной из первых реакций ткани на повреждение. Действие этого медиатора проявляется уже через несколько секунд после действия флогогенного агента, вследствие чего (после почти мгновенной вазоконстрикции) очень быстро развивается вазодилатация и появляется начальная волна возрастания проницаемости микрососудов. Вместе с тем из-за быстрого разрушения гистамина его действие вскоре прекращается, и изменения микроциркуляции поддерживаются уже другими медиаторами воспаления.

Другим биогенным амином, участвующим в развитии ранних проявлений воспаления, является серотонин. У разных видов животных и у человека серотонин в большом количестве содержится в тромбоцитах, где он не синтезируется, а депонируется в соответствующих гранулах. Секретия серотонина (часто вместе с гистамином) из тромбоцитов в процессе реакции высвобождения или агрегации происходит под влиянием различных активаторов: коллагена, тромбина, АДФ, комплексов антиген — антитело, ТАФ и др. Хотя действие серотонина в организме весьма многообразно, в очаге воспаления его эффекты у человека, по-видимому, ограничены. В умеренных концентрациях он вызывает расширение артериол, сокращение стенки венул и венозный застой. В больших концентрациях серотонин обуславливает спазм артериол и при повреждении стенки сосудов способствует остановке кровотечения.

Вторая группа — *плазменные полипептиды и белки*. Существует три системы плазмы, связанные между собой и являющиеся источником многих медиаторов воспаления: система кининов, гемостаза и фибринолиза, комплемента. Изменение активности одной из этих систем под влиянием повреждающего фактора обычно перестраивает деятельность других, а последнее в свою

очередь отражается на состоянии первоначально измененной системы.

Система кининов имеет важное значение в развитии воспаления. Наиболее значимыми кининами являются брадикинин и каллидин (лизилбрадикинин). Включение кининов в патогенез острого воспаления знаменует начало деятельности второго каскада медиаторов. Первый — это медиаторы немедленного типа, т. е. гистамин и серотонин, а второй — медиаторы отставленного типа, т. е. кинины, комплемент, простагландины и лейкотриены. Появление кининов в крови и ткани очага воспаления связано с активацией плазменных и клеточных протеолитических ферментов.

Кинины образуются в крови и тканях из α_2 -глобулина плазмы (кининогена). Расщепление кининогена происходит под влиянием протеолитических ферментов — калликреинов (греч. *kallicreas* — поджелудочная железа). Существуют калликреин-I, или плазменный калликреин, и калликреин-II, или тканевый калликреин. Оба фермента в обычном состоянии неактивны и существуют в форме прекалликреинов (калликреиногенов), которые активируются различными факторами.

В самом общем виде включение кининов в развитие воспаления представляется следующим образом. При действии повреждающих агентов вследствие изменения свойств стенок сосудов микроциркуляции очень быстро происходит активация фактора XII свертывания крови, и вслед за этим в течение нескольких секунд в крови появляются кинины. Повышение проницаемости стенок микрососудов под влиянием гистамина приводит к выходу белков плазмы, в том числе кининогена, во внесосудистую среду. Из паренхиматозных клеток, например поджелудочной железы, при их распаде может высвобождаться калликреин-II и вызывать образование кининов непосредственно в ткани. Активаторами системы кининов в тканях могут стать гистамин, разнообразные протеазы собственных распавшихся клеток, катионные белки ПЯЛ и др. В очаге воспаления кинины расширяют артериолы и вены, повышают проницаемость микрососудов и усиливают экссудацию, вызывают сокращение гладких мышц бронхиол, вызывают боль. При усиленном поступлении из тканей в кровь или избыточном образовании в ней кинины вызывают артериальную гипотонию, бронхиолоспазм, гиперсекрецию желез слизистых оболочек. Вместе с тем действие кининов в крови и тканях обычно кратковременное, поскольку они быстро разрушаются кининазами.

Система гемостаза и фибринолиза участвует в генерации высокоактивных медиаторов воспаления. В процессе тромбообразования, который, как правило, включается в расстройство кровообращения в очаге воспаления, при образовании фибрина из

фибриногена появляются дополнительные продукты — фибрино-пептиды. Эти соединения могут значительно повышать проницаемость микрососудов и обладают хемотаксической активностью. В системе фибринолиза наибольшее значение для генерации медиаторов воспаления имеет протеолитический фермент плазмин. Последний активирует фактор XII свертывания крови и, таким образом, стимулирует образование кининов. Как и тромбин, плазмин активирует С3-компонент комплемента. Кроме того, при расщеплении фибринного сгустка под влиянием плазмينا образуются продукты, вызывающие повышение проницаемости микрососудов.

Система комплемента — сложная плазменная система белков, компоненты которой образуются различными клетками организма. Высвобождающиеся в процессе активации компоненты комплемента являются важными медиаторами воспаления и аллергии. Активированный С2-компонент обладает свойствами кининов, а С3-компонент повышает сосудистую проницаемость и обладает хемотаксической активностью в отношении гранулоцитов. С5-компонент обладает аналогичными свойствами, но значительно более активен; он высвобождает лизосомные гидролазы нейтрофилов и моноцитов. С5—С9-компоненты обеспечивают серию реакций, направленных на лизис чужеродных и собственных поврежденных клеток. С3- и С5-компоненты являются анафилатоксином, высвобождающимся при анафилактическом шоке. Есть данные, что анафилатоксин действует главным образом через высвобождение гистамина и других медиаторов из гранул лаброцитов и тромбоцитов. С5-компонент комплемента является одним из наиболее мощных флогенных медиаторов; он стимулирует липоксигеназный путь распада арахидоновой кислоты, участвуя в образовании лейкотриенов, усиливает генерацию свободных радикалов кислорода.

Активированные фрагменты комплемента участвуют в уничтожении инфекционных агентов (микробов, одноклеточных паразитов) непосредственно путем цитолиза или при участии фагоцитов (опсонизирующий эффект) и антител (реакция нейтрализации). С2—С4-компоненты связывают («покрывают») вирусные частицы, комплексы антиген — антитело или микробные клетки и, проявляя хемотаксическую активность, обеспечивают их уничтожение фагоцитами.

Производные арахидоновой кислоты имеют большое значение при воспалении. Важная часть фосфолипидов мембран клеток — арахидоновая кислота — является источником образования трех групп соединений, имеющих существенное значение в развитии воспаления, — простагландинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и хемотаксических липидов. Перечисленные вещества образуются в мембранах разных клеток (лейкоцитов, тромбоцитов, лаброци-

тов и базофилов, эндотелиальных клеток и др.) и, высвобождаясь, действуют как высокоактивные соединения локально на внутриклеточные и внеклеточные процессы. Арахидоновая кислота выделяется из фосфолипидов мембран под влиянием фосфолипазы A_2 . Этот фермент активируется токсинами микробов, кининами, $C5$ -компонентом комплемента, тромбином, антигенами и комплексами антиген — антитело, Ca^{2+} и др. Расщепление арахидоновой кислоты (арахидоновый каскад) может идти либо по циклооксигеназному пути с образованием ПГ, либо по липоксигеназному пути с образованием ЛТ.

При воспалении особенно важное значение имеют противоположно действующие PGI_2 (простаглицлин) и тромбоксан A_2 . PGI_2 продуцируется эндотелиальными клетками микрососудов, тормозит агрегацию тромбоцитов, поддерживая жидкое состояние крови, и, помимо этого, вызывает вазодилатацию. Тромбоксан A_2 образуется тромбоцитами при их активации, вызывает агрегацию пластинок, секрецию других медиаторов из их гранул и обуславливает вазоконстрикцию микрососудов. Из более устойчивых ПГ существенную роль при воспалении играет PGE_2 . Он вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости микрососудов, боль, а при резорбции лихорадку. Некоторые эффекты ПГ могут реализоваться через высвобождение или усиление действия гистамина и брадикинина. Важную роль в очаге воспаления играет LTB_4 , который выделяется эндотелиальными клетками, обладает хемотаксической активностью и вызывает адгезию нейтрофилов к эндотелию. Группа других лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4 и LTE_4) выделяется в основном лейкоцитами и базофилами. Они вызывают вазоконстрикцию микрососудов, повышение проницаемости их стенок, особенно значительное в венах, и бронхоспазм.

Существует неферментативная пероксидация арахидоновой кислоты свободными радикалами кислорода, в результате чего образуются активные липидные гидроперекиси. Эти соединения в очаге воспаления проявляют высокую хемотаксическую активность в отношении ПЯЛ, обеспечивая их адгезию к эндотелиальным клеткам, эмиграцию с дальнейшей инфильтрацией ткани.

Радикалы кислорода также относятся к медиаторам воспаления. В аэробных биологических системах существует два пути использования кислорода — оксидазный и оксигеназный. Оксидазный путь заключается в ферментативном окислении субстратов, сопряжен с фосфорилированием АДФ и ресинтезом АТФ в митохондриях. Оксигеназный путь также состоит в окислении субстратов, но это окисление осуществляется путем непосредственного включения кислорода в молекулу органического соединения. В оксигеназных реакциях восстановления кислорода до H_2O не происходит, а образуются различные гидропере-

киси. Среди радикалов кислорода наиболее важное значение имеют супероксидный анионрадикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал (ОН). Эти формы кислорода образуются главным образом в митохондриях и микросомах клеток.

Особенностью радикалов O_2 является их высокая реакционная способность, они взаимодействуют с разными субстратами клетки, особенно с широко распространенными в мембранах липидами. Перекисное окисление липидов является естественным, физиологическим процессом, который существует в нормально функционирующих клетках. Весь рассмотренный комплекс, включающий систему генерации радикалов O_2 и липидных гидроперекисей, называется *оксидантной системой*. Активность этой системы в тканях контролируется *антиоксидантной системой*. Последняя представлена группой ферментных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментных (α -токоферол, витамин К, метионин и др.) факторов. В нормальных условиях эти две системы обеспечивают регуляцию активности ферментов, встроенных в мембраны, а также их проницаемость в митохондриях, лизосомах и других структурах путем изменения свойств липидов. Они также служат для уничтожения экзо- и эндогенных чужеродных или вредных продуктов (микросомальная система) в разных клетках, но прежде всего в фагоцитах. Активация свободнорадикальных процессов происходит в результате либо чрезмерно усиленной генерации радикалов O_2 , либо недостаточности антиоксидантных механизмов, либо, наконец, в результате комбинации этих двух явлений.

Усиление свободнорадикальных процессов связано с тремя основными явлениями, происходящими в воспаленной ткани. Во-первых, это *активная гиперемия*, продолжающаяся длительное время и сопровождающаяся повышением доставки кислорода в ткань. Однако даже в случае снижения кислородного обеспечения свободнорадикальные процессы могут активно протекать в присутствии достаточного уровня липидных субстратов. Во-вторых, в процессе воспаления формируется *микро-, а позднее макрофагальная инфильтрация межтканочной ткани*; фагоцитирующие клетки усиленно продуцируют свободные радикалы O_2 и галоидов с помощью миелопероксидазы. Активные радикалы O_2 выбрасываются фагоцитами в окружающую среду, повреждают мембраны микробных и собственных измененных клеток, способствуют расщеплению антигенов и иммунных комплексов. Накопление во внеклеточной среде свободных радикалов в литературе называют окислительным взрывом или «окислительным фагоцитозом». Генерация активных форм кислорода имеет место и в процессе внутриклеточного переваривания, являясь, таким образом, наряду с лизосомным важным механизмом проявления

бактерицидной активности фагоцитов. При миелопролиферативных заболеваниях лейкоциты утрачивают способность генерировать активные радикалы, одновременно резко снижается эффективность их фагоцитирующей деятельности. Напротив, стимуляция фагоцитов воздействием С1-компонента комплемента или Fc -фрагмента молекул иммуноглобулинов активирует свободно-радикальные процессы и повышает интенсивность фагоцитоза. В-третьих, важным фактором усиления свободнорадикальных процессов в очаге воспаления является *повреждение паренхиматозных клеток*. Любое по своей природе повреждение включает свободнорадикальный механизм нарушения обмена, структуры и функции клеток. Альтерация клеток воспалительного генеза не является исключением.

Свободные радикалы O_2 фагоцитарного и паренхиматозного происхождения, помимо очистительного воздействия, могут оказывать прямое и опосредованное (через химические медиаторы) влияние на разнообразные структуры очага воспаления и их функцию. Повышение генерации O_2 вызывает увеличение проницаемости капилляров. Повышение проницаемости микрососудов, вызываемое С5-компонентом комплемента, возможно, опосредуется радикалами O_2 . Свободные радикалы O_2 имеют непосредственное отношение к сосудисто-тромбоцитарному механизму тромбообразования, что связано с их участием в арахидоновом каскаде и образовании простагландинов. Радикалы O_2 , помимо этого, включены в синтез неферментативным путем хемотаксических липидов из арахидоновой кислоты, обуславливающих эмиграцию и лейкоцитарную инфильтрацию тканей. Свободнорадикальные процессы могут изменять деятельность систем, ответственных за разрушение медиаторов воспаления. В частности, установлено, что радикалы O_2 инактивируют α_1 -антитрипсин, что повышает протеолитическую активность плазмы крови и способствует образованию кининов.

При остром воспалении свободнорадикальные процессы вызывают разрушение межклеточного матрикса, но могут и стимулировать синтез его волокон; они повреждают фибробласты, но могут участвовать в пролиферации и созревании этих клеток. Показано, что радикалы O_2 оказывают прямое повреждающее действие на ДНК соединительнотканых клеток. У больных с аутоиммунной и наследственной патологией в сыворотке крови обнаруживается так называемый кластогенный фактор — небелковое соединение с низкой молекулярной массой, способное вызывать хромосомные aberrации. Радикалы O_2 активируют этот фактор, а супероксиддисмутаза и другие ферментные и неферментные антиоксиданты вызывают отчетливый антикластерный эффект. Предполагается, что радикалы O_2 вовлечены в процесс повреждения ДНК и гибель клеток такого происхождения.

Медиаторы ПЯЛ, моноцитов и лимфоцитов. Гранулоциты не только осуществляют фагоцитоз, но и выделяют группу высокоактивных медиаторов, например ТАФ и ХФЭ. ТАФ представляет собой производное фосфорилхолина; помимо агрегации и реакции высвобождения тромбоцитов, он повышает проницаемость микрососудов, усиливает экссудацию и эмиграцию лейкоцитов. При остром воспалении действие ТАФ может реализоваться через гистамин и серотонин, которые высвобождаются из тромбоцитов при действии на них данного фактора. ТАФ усиливает высвобождение лизосомных ферментов ПЯЛ и стимулирует в ПЯЛ свободнорадикальные процессы. ХФЭ высвобождается из ПЯЛ, лаброцитов и базофилов. Этот медиатор обеспечивает скопление эозинофильных лейкоцитов в очаге воспаления, которые участвуют в развитии воспаления, вызываемого паразитами и аллергенами, а также имеют важное значение в прекращении местных воспалительных изменений.

Помимо вышеназванных, в очаге воспаления нейтрофилы выделяют более специфичные для них вещества, которые принято называть гранулоцитарными факторами. К ним относятся катионные белки, нейтральные и кислые протеазы. К катионным белкам относятся протеин, являющийся либератором гистамина и в результате этого повышающий проницаемость микрососудов, белок, непосредственно увеличивающий проницаемость микрососудов вне связи с гистамином, хемотаксический фактор моноцитов и др. Среди нейтральных протеаз имеются эластаза, коллагеназа, некоторые катепсины и протеаза с кининогенной активностью. Основной эффект нейтральных протеаз в очаге острого воспаления состоит в деструкции волокон базальной мембраны и повышении сосудистой проницаемости. Кислые протеазы проявляют свою активность в условиях ацидоза и воздействуют на мембраны микроорганизмов и собственных структур.

Моноциты и лимфоциты выделяют большое число соединений, названных монокинами и лимфокинами, которые составляют ряд медиаторов, принимающих участие главным образом в развитии иммунного воспаления. Указанные медиаторы часто разделяют на три большие группы: лимфотоксины, факторы бласттрансформации, или митогенные факторы, и факторы, изменяющие течение иммунных реакций.

Лимфотоксины реализуют киллерную активность моноцитов и лимфоцитов, представляя собой белковые вещества, обладающие свойствами цитотоксинов. Применение антисыворотки против этих медиаторов предупреждает лизис клеток-мишеней. Уничтожение клеток-мишеней может осуществляться фагоцитами с помощью свободнорадикального и лизосомного механизма, а также их комбинации. При клеточно-опосредованном лизисе антитела фиксируются на объекте, к ним с помощью Fc-

рецепторов присоединяются фагоциты или Т-киллеры, а в дальнейшем происходят либо фагоцитоз при небольших размерах объекта, либо экстрацеллюлярное уничтожение с помощью радикалов O_2 и лизосомных ферментов при больших размерах объекта.

Факторы бласттрансформации, или митогенные факторы, обеспечивают пролиферацию и созревание иммуноцитов при действии на них соответствующего антигенного стимула. Среди этих медиаторов наибольшее значение имеет группа веществ, продуцируемых макрофагами и Т-лимфоцитами, — это интерлейкины (ИЛ-1, 2, 3, 4, 5 и др.). ИЛ-1 продуцируется макрофагами под влиянием антигенов, комплексов антиген — антитело и др. Он усиливает индуцированную митогенами пролиферацию Т-лимфоцитов и антигензависимую активацию В-лимфоцитов, а также трансформацию последних в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-1 стимулирует образование гепатоцитами белков «острой фазы» воспаления, повышает синтез простагландинов соединительнотканскими клетками, активирует выработку коллагеназы лизосомами моноцитов и вызывает пролиферацию фибробластов, способствуя формированию гранулем. ИЛ-1 обладает пирогенной активностью. Есть основания предполагать, что действие ИЛ-1 на Т-лимфоциты и другие клетки не прямое, а опосредуется ИЛ-2. ИЛ-2 вырабатывается T_4 -лимфоцитами, и эти же клетки чувствительны к ИЛ-1. Рецепторы к ИЛ-2 имеются на мембранах Т-хелперов и других субпопуляций Т-лимфоцитов с регуляторными и эффекторными свойствами. ИЛ-2 значительно усиливает реакцию бласттрансформации Т-лимфоцитов на митогены и стимулирует продукцию ими интерферона. ИЛ-3 является гликопротеидом, который продуцируется клетками костного мозга и относится к ростовым факторам. Он усиливает пролиферацию предшественников клеток гранулоцитарного ряда, а также полипотентных предшественников эритроидного и лимфоидного ростков кроветворения. Число выделенных интерлейкинов продолжает увеличиваться. Обнаружено, что Т-хелперы продуцируют ИЛ-4, который представляет собой белок, стимулирующий пролиферацию не только некоторых типов Т-лимфоцитов, но и лаброцитов. Цитотоксические Т-лимфоциты вырабатывают полипептид ИЛ-5, усиливающий пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

Среди факторов, изменяющих течение иммунных воспалительных реакций, имеется большое число различных медиаторов, которые действуют на разные клетки и участвуют в различных иммунопатологических процессах. Большое внимание в развитии иммунного воспаления уделяют фактору, тормозящему миграцию макрофагов (МИФ), который способствует их скоплению в очаге воспаления. Он повышает фагоцитарную активность макрофагов

и участвует в формировании гранулем. МИФ представляет собой белок, синтезируемый В- и Т-лимфоцитами при их антигенной или митогенной стимуляции. Помимо этого медиатора, макрофаги и лимфоциты выделяют группу хемотаксических факторов, обеспечивающих скопление ПЯЛ разных видов в очаге иммунного воспаления, факторов, повышающих проницаемость микрососудов, и др.

В развитии иммунного воспаления участвуют интерфероны (ИФ); совокупность этих белков составляет целое семейство. ИФ- α и ИФ- β имеют характерные для всего семейства ИФ свойства тормозить трансляцию мРНК вирусного или клеточного происхождения. Именно этот эффект лежит в основе типичного для всех ИФ торможения размножения клеток. Есть основания предполагать, что антипролиферативная активность может реализовываться не только непосредственно, но и через другие медиаторы, в частности, путем увеличения образования простагландинов, некоторые из которых обладают такой способностью. ИФ- α и ИФ- β влияют и на эффекторную функцию клеток; ИФ этих типов повышают реактивность цитотоксических Т-лимфоцитов. Сенсибилизированные В- и Т-лимфоциты при действии на них специфического аллергена выделяют ИФ- γ , который, помимо антипролиферативного эффекта, обеспечивает регуляцию фагоцитарной активности макрофагов. Последние под влиянием данного ИФ приобретают способность фагоцитировать опухолевые и микробные клетки.

Ни один из рассмотренных выше медиаторов не воспроизводит всех реакций, возникающих в очаге воспаления, и в случае резорбции в циркуляцию не вызывает и всех общих изменений в организме. Лишь в своей совокупности медиаторы могут формировать сложную многообразную картину метаболических, структурных и функциональных проявлений воспаления. Являясь стереотипным, процесс воспаления тем не менее весьма варьирует по клинико-морфологическим формам, динамике развития и индивидуальным характеристикам. Такие вариации во многом определяются своеобразием комбинаций участвующих в воспалении медиаторов, особенностями их взаимодействия в тот или иной момент времени и в динамике процесса.

Формы взаимодействия медиаторов разнообразны. Некоторые медиаторы депонируются вместе в одних клетках и, высвобождаясь, формируют целый ряд проявлений воспаления. Так, при повреждении тканей из лаброцитов или базофилов вместе с гистамином может высвобождаться ТАФ. В результате наряду с характерными эффектами гистамина активируется система гемостаза, и могут возникать тромбозы. В другом случае, например при тяжелом аллергическом воспалении, может снижаться свертываемость крови вследствие усиленного высвобождения гепари-

на из лаброцитов вместе с гистамином. Взаимосвязь отдельных медиаторов или их групп может быть связана с общими закономерностями образования этих соединений. В частности, источником образования ПГ является их предшественник ПГГ₂, из которого синтезируются различные соединения данного рода. В зависимости от конкретных условий каскадный процесс превращения арахидоновой кислоты идет разными путями с образования ПГ₂, тромбоксана А₂ или ПГЕ₂. В соответствии с этим могут преобладать различные проявления воспаления. Из одного субстрата — арахидоновой кислоты — образуются разные медиаторы — ПГ и ЛТ. В этом случае в зависимости от направления синтеза возможны модуляции проявлений воспаления.

Некоторые медиаторы могут потенцировать определенные эффекты других медиаторов. Так, ПГ усиливают действие гистамина, а ИФ реализует свой антипролиферативный эффект через ПГ. Все же весьма характерным для взаимосвязи медиаторов или их групп является то, что они стимулируют образование (высвобождение) или подготавливают условия для проявления действия других медиаторов. Кинины, компоненты комплемента, тромбин активируют фосфолипазу А₂, а высвобождение арахидоновой кислоты является важным условием усиленного образования ПГ, ЛТ или хемотаксических липидов. С₅-компонент комплемента способен усиливать высвобождение гистамина, стимулировать свободнорадикальные процессы и, следовательно, обеспечивать условия для эмиграции лейкоцитов и лейкоцитарной инфильтрации тканей. Существенно, что сами медиаторы могут способствовать накоплению в очаге воспаления ферментов, которые разрушают эти медиаторы. Высвобождаемый из лаброцитов ХФЭ привлекает сюда эозинофильные лейкоциты, которые содержат ферменты, разрушающие медиаторы.

Медиаторы воспаления представляют собой сигналы, обеспечивающие обмен информацией между клетками, взаимодействие этих клеток в процессе уничтожения повреждающих агентов. С этой точки зрения всю совокупность медиаторов следует рассматривать как единую управляющую систему, все компоненты которой связаны между собой. Особенно отчетливо такая системность управления проявляется в динамике развития воспаления. Воспаление является динамически развивающимся процессом, имеющим ряд стадий, которые закономерно сменяют друг друга. На каждой стадии развития воспаления при прочих равных условиях основное значение имеет определенная группа (или группы) медиаторов, которая включает в процесс следующую группу. Так, при остром воспалении первоначально наибольшее значение в формировании его проявлений имеют гистамин и серотонин. Эти медиаторы, повышая проницаемость стенок микрососудов и вызывая усиленную экссудацию, активируют систе-

му кининов, комплемента и гемостаза. В дальнейшем вследствие активации фосфолипазы A_2 , накопления радикалов кислорода и других факторов стимулируется арахидоновый каскад и усиливается образование простагландинов и лейкотриенов. И, наконец, позднее особенно активно происходит лейкоцитарная инфильтрация за счет ПЯЛ, а затем — за счет моноцитов и лимфоцитов. В результате уничтожаются или элиминируются флоготогенный агент, а также продукты распада собственных тканей. Представленную последовательность поэтапного включения медиаторов в патогенез воспаления следует рассматривать лишь как самую общую схему, которая может быть при остром воспалении. Даже в рамках этой формы, а тем более других форм воспаления могут существовать иные закономерности включения медиаторов.

Наличие каскада тесно связанных между собой медиаторов ставит важный вопрос о механизмах самостоятельного прекращения воспаления в том случае, если повреждающий агент уничтожен, а структура и функция ткани восстановлены. Не менее важен и другой вопрос, касающийся механизмов предупреждения избыточного накопления медиаторов и их поступления в общую циркуляцию. Это, как известно, в ряде случаев приводит к крайне опасным состояниям (шоку, коллапсу, ДВС-синдрому и др.).

На всех этапах развития воспаления высвобождаются вещества, которые предупреждают избыточное накопление или прекращение влияния медиаторов. В своей совокупности данные вещества, как и сами медиаторы, гуморального и клеточного происхождения могут быть объединены в систему *антимедиаторов*. Соотношение медиаторов и антимедиаторов воспаления во многом определяет особенности формирования, развития и завершения воспалительного процесса. Среди антимедиаторов наиболее важное место занимают ферменты: гистаминаза, разрушающая гистамин, карбоксипептидазы, вызывающие распад кининов, эстеразы, ингибирующие компоненты комплемента, простагландиндегидрогеназа, разрушающая простагландины, супероксиддисмутаза и каталаза, инактивирующие радикалы O_2 , и др. Важную роль в доставке этих антимедиаторов в очаг воспаления играют эозинофилы. Помимо осуществления своей специфической функции в развитии аллергического воспаления или воспаления, вызываемого паразитами, данные клетки выполняют роль лимитирующего механизма. Существенно, что клетки, которые наиболее активно участвуют в формировании острого воспаления, — лаброциты, базофилы и нейтрофилы, высвобождают ХФЭ, обеспечивающий скопление в очаге эозинофильных лейкоцитов. Эозинофилы поглощают антигены и иммунные комплексы, а также выделяют практически весь набор антимедиа-

торных ферментов. Кроме названных выше ферментов, в эозинофилах содержатся арилсульфатаза, разрушающая лейкотриены (МРВ-А), не только ферментные, но и неферментные антиоксиданты. Важную роль играет также α_1 -антитрипсин, представляющий собой гликопротеид плазмы, который образуется в гепатоцитах. Он является ингибитором протеаз (трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина и др.), и на его долю приходится 88% всей антипротеазной активности плазмы крови. Остальную часть антипротеазной активности плазмы обеспечивают α_2 -макроглобулин и интер- α -трипсинингибитор. Один из наиболее важных эффектов этих антипротеаз заключается в торможении образования кининов.

К антимадиаторам воспаления следует отнести глюкокортикоидные гормоны (кортизол, кортизон и кортикостерон), обладающие противовоспалительной и противоаллергической активностью. Кортикостероиды ослабляют проявления воспаления, воздействуя на разные процессы: в очаге воспаления снижают сосудистые реакции, стабилизируют мембраны микрососудов, уменьшают экссудацию и эмиграцию лейкоцитов, ослабляют фагоцитоз. Немаловажное значение при этом играют антимадиаторные эффекты кортикостероидов. Значение нервных механизмов контроля воспалительного процесса наиболее отчетливо проявляется на заключительной стадии воспаления. Нарушение нервных влияний фармакологическим или хирургическим путем значительно пролонгирует воспалительный процесс и нарушает репарацию тканей.

Обмен веществ в ткани очага воспаления. В результате непосредственного действия патогенного фактора и реактивных изменений клеток под влиянием медиаторов, микроциркуляторных сдвигов и т.п. в очаге воспаления происходит перестройка всех форм обмена веществ. В центре очага острого воспаления из-за прямого повреждения клеток и субклеточных структур, в первую очередь митохондрий и лизосом, ослабляется тканевое дыхание, усиливается анаэробный гликолиз и возникает ацидоз. По направлению к периферии очага воспаления, где преобладают реактивные изменения, тканевое дыхание может возрасти, но вследствие значительного увеличения потребности в АТФ и O_2 и, вероятно, относительной гипоксии также обнаруживается усиление гликолиза и имеется ацидоз.

На высоте острого воспаления вследствие дестабилизации мембран лизосом и активации их липаз под влиянием ацидоза распад жиров преобладает над липогенезом. Усиленный распад жирных кислот и снижение включения кетокислот в процесс окисления приводят к нарастанию уровня β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот в ткани, усугубляя ацидоз. Вместе с тем особенности жирового обмена в ткани во многом зависят от

близости к центру очага воспаления и стадии его развития. На периферии, а по завершении воспаления и в центре липолиз может ослабляться вместе с увеличением липогенеза, что необходимо для протекания репаративных процессов.

Сходные по характеру изменения обнаруживаются и в белковом обмене. На высоте острого воспаления (особенно в центре очага) вследствие активации лизосомных протеаз распад белка преобладает над его синтезом. В очаге воспаления накапливаются полипептиды, аминокислоты, кетокислоты и амины. Вместе с тем по периферии очага воспаления, а к завершению воспаления и во всех зонах протеосинтетические процессы могут преобладать, что служит необходимой основой для пролиферативных явлений.

В ткани очага воспаления изменяется электролитный и водный обмен; происходит накопление H^+ , K^+ и Na^+ , Cl^- и HPO_4^{2-} ; уровень Ca^{2+} и HCO_3^- снижается, величина K^+/Ca^{2+} возрастает. Возникает местная внутри- и внеклеточная гипергидратация, характерная для воспалительного отека ткани. Изменения обмена веществ имеют определенное значение в возникновении активной гиперемии и покраснения участка ткани (H^+ , K^+), в повышении температуры тела (усиление окислительных процессов), в появлении отека (повышение проницаемости микрососудов при избытке H^+ , K^+ и недостатке Ca^{2+}), боли (H^+ , K^+ , отек) и нарушении функции.

Физико-химические изменения в очаге воспаления. Отклонения в обмене веществ приводят к изменению физико-химических свойств ткани, а это в свою очередь является одним из механизмов сосудистых и клеточных реакций.

В ткани очага воспаления возникают гипер- и дисиония, гиперосмия и гиперонкия. При остро развивающемся воспалении, вызванном подкожным введением скипидара, осмотическое давление в воспаленной ткани может возрасть до 19 атм (осмотическое давление нормальной тканевой жидкости 7,5—8,0 атм), хотя в неосложненных случаях оно остается неизменным. Возникающий градиент осмотического давления между кровью и тканью является важным фактором экссудации и развития отека. Гиперосмия тканей появляется в результате повышения концентрации осмоактивных частиц (ионов, солей, органических соединений с низкой молярной массой), усиления диссоциации солей вследствие ацидоза, распада сложных органических соединений на менее сложные, мелкодисперсные и др.

В ткани очага воспаления онкотическое давление повышается (гиперонкия), а в крови оно, как правило, снижается (гипоонкия). Гипоонкия плазмы крови связана прежде всего с уменьшением образования альбуминов гепатоцитами, увеличением синтеза менее онкоактивных глобулинов и соответственно падением альбумино-глобулинового коэффициента. Гипоонкии плаз-

мы крови способствует также переход плазменных белков (в первую очередь альбуминов) из сосудов в ткань очага воспаления при большой распространенности процесса. В самой воспаленной ткани усиливается распад сложных макромолекул вследствие их расщепления лизосомными протеазами, в результате чего возрастают концентрация и дисперсность мицелл. Гидрофильность этих мицелл повышается под влиянием некоторых ионов, накапливающихся в очаге воспаления (Cl^- , Na^+ , H^+). Все это в целом, а также появление во внесосудистой среде белков крови приводит к гиперонкии тканей. Градиент онкотического давления между тканью и плазмой крови становится важным фактором экссудации и развития отека.

Альтерацию обычно рассматривают как повреждение, запускающее и усугубляющее течение воспаления. Вместе с тем поврежденная ткань связывает патогенный фактор, препятствуя его распространению в организме, и способствует уничтожению этого фактора в условиях ацидоза и действия лизосомных гидролаз.

Экссудация, механизмы и проявления. *Экссудация* (лат. *exsudatio* — пропотевание) — выход жидкой части крови из сосудов в ткань и развитие воспалительного отека. Она тесно связана с изменением кровообращения в очаге воспаления и проницаемости стенок сосудов, а также эмиграцией форменных элементов крови в ткань.

Сосудистые реакции в очаге воспаления. Крово- и лимфообращение в ткани изменяется практически сразу после действия патогенного раздражителя. Являясь обязательным компонентом воспалительного процесса, эти изменения формируются под влиянием как самого флогогенного агента, так и вызываемого им повреждения тканевых элементов. При воспалении наибольшие изменения обнаруживаются в микроциркуляторном русле, но могут распространяться на и артерии, и вены мелкого и среднего калибра. Особенности крово- и лимфообращения в очаге воспаления зависят от многих факторов, в том числе от характера и тяжести повреждения, вида органа и ткани, стадии развития воспаления, близости сосудов к центру очага, где имеется первичная альтерация, и др. Немаловажное значение в развитии местных сосудистых реакций имеет реактивность организма, зависящая от состояния нейроэндокринной, иммунной, выделительной и других систем. В процессе развития воспаления изменения охватывают все без исключения структуры, имеющиеся в сосудах, и процессы, протекающие в них. Изменяются тонус сосудов и перфузия их кровью или лимфой, перестраиваются структурно-функциональная организация стенок и их проницаемость, изменяются реологические свойства крови и лимфы вследствие изменения состава плазмы и состояния форменных элементов, поведение лейкоцитов в токе крови и т. д.

Первоначальная реакция сосудов на повреждение ткани проявляется констрикцией и резким уменьшением скорости кровотока. Эта реакция развивается в мелких артериях и артериолах; она может быть настолько сильной, что вызывает в капиллярах ишемический стаз. Вместе с тем возникающая вследствие артериальной вазоконстрикции ишемия всегда кратковременна. Механизмы артериальной вазоконстрикции неизвестны. Предполагается, что в возникновении спазма мелких артерий и артериол могут иметь значение возбуждение (в том числе рефлекторное) симпатических волокон и усиленное высвобождение норадреналина. Некоторые авторы указывают, что такой же эффект может вызывать серотонин в больших дозах, высвобождающийся из тромбоцитов и тромбоцитов при повреждении ткани. Не следует забывать, что и первоначальная реакция мелких артериальных сосудов на их непосредственное повреждение состоит в сокращении мышечных клеток и вазоконстрикции. Первоначальный спазм мелких артерий и артериол является одной из наиболее древних реакций на местное повреждение ткани. Возникающая ишемия сопровождается ограничением доставки кислорода и субстратов, вследствие чего в клетках данной зоны ослабляется тканевое дыхание, усиливается анаэробный гликолиз и возникает ацидоз. Ограничение притока и оттока крови уже в самом начале повреждения ткани своеобразно изолирует воспаленный участок органа, препятствует распространению по этой области и выходу из нее повреждающего фактора до того, как сформируются более мощные барьеры, отграничивающие очаг воспаления от окружающей ткани.

Очень быстро вслед за этой сосудистой реакцией начинают *расширяться мелкие артерии и артериолы*, а за ними — *капилляры и венулы*. Увеличивается число вновь образующихся кровеносных и лимфатических капилляров. Повышается объем притекающей крови к тканям, возрастают кровяное давление и скорость кровотока. В сравнительно крупных сосудах расширяется плазматическое пространство и суживается осевой цилиндр, в котором перемещаются форменные элементы крови. Значительно возрастают лимфообразование и лимфообращение. Эти изменения кровообращения в очаге острого воспаления связаны с вазодилатацией артериальных сосудов и свидетельствуют о наличии активной гиперемии. При воспалении уже на этом этапе расширяются не только артериолы, но и венулы, вследствие чего возрастают и приток, и отток крови. Вместе с тем, несмотря на расширение венул, приток крови превышает ее отток, поэтому гидродинамическое давление в сосудах и скорость кровотока увеличиваются.

Активная гиперемия может продолжаться длительное время — часы и сутки. Можно выделить ряд механизмов, которые с вы-

сокой долей вероятности играют роль в развитии активной гиперемии при остром воспалении. Прежде всего это так называемый паралич симпатических вазоконстрикторов, приводящий к снижению тонуса мелких артерий и артериол. Известно, что при остром воспалении (вызванном, например, нитратом серебра на плавательной перепонке лягушки) в период активной гиперемии эффективность констрикторного действия симпатических нейрогормонов резко уменьшается. Выпадение реакции микрососудов на прессорные агенты может быть связано со снижением чувствительности адренорецепторов сосудов в условиях ацидоза и с избытком внеклеточного калия. В развитии активной вазодилатации при повреждении ткани немаловажную роль играет возбуждение парасимпатических нервов, выделяющих ацетилхолин. Повышение парасимпатических влияний может происходить рефлекторно, с включением разных уровней ЦНС, а также в результате аксон-рефлекса. Ацетилхолин в отличие от норадреналина может длительное время оказывать вазодилатирующее действие в очаге воспаления. Вазодилатации артериол и венул способствуют медиаторы воспаления, в частности гистамин, кинины, лейкотриены и др. В том же «направлении» действуют и изменения ионного баланса ткани, о которых говорилось выше (Н- и К-гиперииония).

Активная гиперемия имеет важное значение в формировании внешних проявлений воспаления, а именно: покраснения и повышения температуры ткани. Она устраняет последствия артериальной вазоконстрикции: усиливает оксигенацию ткани, повышает биологическое окисление в клетках, снижает степень ацидоза. Возрастание оксигенации ткани очага воспаления становится важным фактором генерации активных форм кислорода. Рассмотренные изменения кровообращения наиболее выражены в ткани вокруг зоны первичной альтерации. В этой зоне может иметь место распад клеток и субклеточных структур, возможна даже остановка кровотока.

Активная гиперемия способствует притоку гуморальных факторов защиты организма (комплемент, пропердин, фибронектин и др.), лейкоцитов и антител к очагу воспаления. Вместе с тем это изменение кровообращения сопровождается увеличением вымывания продуктов измененного обмена веществ и микроорганизмов при инфекционном воспалении. Вследствие повышения гидродинамического давления уже в этот период процесса могут возникать разрывы стенок сосудов и микрокровоизлияния. Если воспаление локализовано в какой-либо эндокринной железе, возрастание оттока крови может приводить к усиленному выходу в циркуляцию гормонов и их предшественников.

Активная, преимущественно артериальная вазодилатация с увеличенной скоростью кровотока постепенно сменяется *пассив-*

ной, преимущественно венозной *вазодилатацией* с уменьшенной скоростью кровотока. По происхождению и проявлениям эта гиперемия во многом приближается к венозной (застойной) гиперемии. В данный период артериолы и капилляры остаются расширенными, но одновременно значительно расширяются венулы и мелкие вены. Последние становятся извитыми, линейная и объемная скорость кровотока в сосудах уменьшается, появляется толчкообразное движение крови. В сравнительно крупных сосудах плазматический слой суживается и даже исчезает, осевой цилиндр резко увеличивается, и форменные элементы соприкасаются со стенкой сосудов. В капиллярах может развиваться венозный стаз.

В возникновении *пассивной гиперемии* в очаге воспаления имеют значение разнообразные внутри- и внесосудистые факторы. Первые вызывают уменьшение просвета вен; к ним относятся образующиеся в это время вследствие изменения свойства стенок, реологии крови и ее состава микротромбы, отек и выбухание в просвет сосуда эндотелиальных клеток, сладжирование эритроцитов, маргинация лейкоцитов и др. Из внесосудистых факторов наибольшее значение имеет отек ткани, возникающий в результате экссудации жидкой части крови, которая, начавшись в период активной гиперемии, в это время достигает максимума. Вследствие воспалительного отека стенки сосудов сдавливаются. Отток крови и лимфы из воспаленной ткани резко падает.

В этот же период в результате нарушения обмена веществ в мышечных клетках сосудов и физико-химических изменений межклеточной среды мелкие артерии, артериолы и венулы выходят из-под нервного контроля. Собственный тонус сосудов падает, и возникает паретическое расслабление их мышечных клеток. Потере мышечного тонуса способствует распад коллагеновых и эластических волокон базальной мембраны сосудов под влиянием соответствующих лизосомных ферментов фагоцитов и распавшихся паренхиматозных клеток. На данном этапе воспаления существенно изменяется структурная организация сосудов, что проявляется варикозными расширениями капилляров (особенно в венозной части), разрывами стенок и появлением микрокровоточиваний.

Завершающая стадия сосудистых изменений в очаге воспаления — *стаз*. Остановка кровотока в капиллярах может быть результатом всех предшествующих нарушений кровообращения, но иногда может возникать сразу, без описанных выше сосудистых реакций. Такое явление имеет место при действии интенсивного повреждающего фактора, например при сильном ожоге. Вместе с тем и в данном случае в зоне, окружающей обожженную ткань, могут развиваться описанные выше сосудистые реакции. В зависимости от степени повреждения стенок капил-

ляров и венул продолжительность и исход стаза могут быть различными.

Пассивная гиперемия и стаз приводят к тяжелым *нарушениям обмена веществ* вследствие гипоксии и ацидоза, особенно в таких органах, как мозг, почки и сердце, отличающихся особенно высокой чувствительностью к кислородному голоданию. Пассивная гиперемия является важным условием развития экссудации при остром воспалении и тем самым обуславливает развитие воспалительного отека. Эти и ряд других метаболических нарушений в паренхиматозных клетках влекут за собой снижение или даже утрату специализированной функции. Вместе с тем пассивная гиперемия и стаз способствуют развитию таких событий, которые имеют *приспособительное значение* и без которых воспаление не могло бы стать полезным процессом. Пассивная гиперемия способствует току жидкости к центру очага воспаления и уменьшает резорбцию из него продуктов распада собственных тканей и инфекционных агентов. Она обеспечивает краевое стояние лейкоцитов и способствует их эмиграции в ткань. Ей же принадлежит большое значение в формировании ограничительного вала, отделяющего очаг воспаления от окружающей нормальной ткани. Играя важную роль в развитии воспалительного процесса, сосудистые нарушения, выраженность и продолжительность которых изменяются, могут во многом определять особенности течения воспаления, подчас приобретая существенное значение в нарушениях центрального кровообращения и состояния организма в целом.

Проницаемость стенок микрососудов и выход жидкой части крови в ткань. Наряду с описанными выше изменениями диаметра сосудов и перфузии их кровью и лимфой в очаге воспаления происходит повышение проницаемости сосудистых стенок. Это приводит к развитию новых явлений в очаге воспаления, а именно: усиленной экссудации жидкой части крови в ткань, эмиграции лейкоцитов и диапедезу эритроцитов. Усиленная экссудация может усугублять изменения реологических свойств крови и микроперфузии в результате сгущения крови, изменения состава плазмы при выходе в ткань определенных белков, сдавления микрососудов отечной жидкостью, нарушения ламинарности тока крови и др. Эти процессы обеспечивают нормальное протекание фагоцитоза, его достаточную активность и восстановление поврежденной ткани.

Во многих случаях уже в первые минуты действия повреждающего агента регистрируется *повышение проницаемости стенок микрососудов*, что вызывает усиленный выход жидкости с растворенными в ней веществами, в том числе белком, во внесосудистую среду. Возрастание проницаемости наблюдается уже во время активной гиперемии и достигает максимума во время пассив-

ной гиперемии. Наибольшее увеличение проницаемости при остром воспалении обычно наблюдается в венах. В участке воспаления гидродинамическое давление в сосудах возрастает; коллоидно-осмотическое давление крови, напротив, уменьшается вследствие повышения проницаемости и выхода белков в ткань, а также действия других факторов.

В эндотелии микрососудов первоначально обнаруживаются признаки повышенной активности в виде усиленного пиноцитоза. В дальнейшем эндотелиальные клетки деформируются, округляются и выбухают в просвет вены, появляются межклеточные отверстия, изменяется форма ядра (от овальной до круглой), появляются множественные перегибы в ядерной мембране, накапливается сократительный белок, и клетка становится способной к мышечному сокращению. При усугублении воспалительного процесса может происходить деструкция эндотелиальных клеток при сохранении базальной мембраны, при этом постоянно наблюдается усиленная везикуляция эндотелия, в результате чего выход плазмы во внеклеточную среду усиливается.

Наиболее важное значение в повышении проницаемости стенок микрососудов воспалительного очага имеют *медиаторы воспаления*. Для действия этих соединений характерны вазодилатация и увеличение проницаемости сосудистых клеток. Весьма эффективны в этом отношении гистамин, кинины, простагландины, лейкотриены и некоторые другие медиаторы. В процессе развития воспаления, нарастания нарушений обмена веществ в ткани и повреждения клеточных и субклеточных мембран к действию медиаторов присоединяются эффекты гидролитических ферментов лизосом фагоцитов и паренхиматозных клеток (в частности, коллагеназы, эластазы и др.). Таким же действием обладают ферменты микроорганизмов, высвобождающиеся при воспалении в ткани, например гиалуронидаза.

Характер веществ, выходящих из просвета сосудов во внесосудистую среду, зависит от степени повышения проницаемости стенок. Умеренное возрастание проницаемости приводит к выходу мелкодисперсных фракций белков, прежде всего альбуминов. При значительном увеличении проницаемости происходит выход глобулинов, а при еще более глубоком — фибриногена, который во внесосудистом русле образует сгустки фибрина. Тяжелые повреждения стенок микрососудов сопровождаются диapedезом эритроцитов и возникновением кровоизлияний. При воспалении может наблюдаться избирательное повышение проницаемости для определенных веществ или клеток. Например, через стенку сосуда усиленно выходят фибриноген или эритроциты, в то время как альбумины и глобулины проникают в незначительном количестве.

Повышение проницаемости стенок микрососудов является

важным, но не единственным механизмом усиленной экссудации и развития воспалительного отека. Помимо мембраногенного, выделяют *осмотический, онкотический и гидродинамический факторы воспалительного отека*. В динамике развития острого воспаления рассмотренные механизмы экссудации и формирования отека включаются не сразу, а в определенной последовательности. При воспалении, вызванном подкожным введением скипидара, очень быстро регистрируется повышение проницаемости стенок микрососудов и усиливается выход жидкости с умеренным содержанием белка. Вместе с тем онкотическое и осмотическое давление ткани в очаге воспаления временно сохраняется неизменным. Гиперосмия и гиперонкия ткани приобретают важное значение позднее, в период тяжелых расстройств микроциркуляции и возникновения гипоксии. Усиленная экссудация может усугублять нарушения микроциркуляции, вызывая чрезмерную гемоконцентрацию, сладжирование эритроцитов и способствуя образованию микротромбов. Вместе с тем увеличенная экссудация является, вероятно, одним из наиболее древних механизмов снижения вредоносного действия флогогенных агентов. Еще до включения клеточных механизмов защиты увеличение объема жидкости в ткани снижает концентрацию повреждающего агента, одновременно препятствуя его резорбции в общую систему кровообращения.

Эмиграция лейкоцитов и роль воспалительного экссудата. Процесс эмиграции разделяют на краевое стояние лейкоцитов, их прохождение через стенку сосуда и движение в ткани.

В краевом стоянии привлекают внимание два явления: выход лейкоцитов из осевого цилиндра к его краю и приклеивание их к стенке сосуда. Вопрос о том, какие механизмы обуславливают перемещение лейкоцитов из осевого цилиндра в плазматический слой, в настоящее время не решен. Еще А. Шкляревский (1868) показал, что частицы с низким удельным весом, какими являются лейкоциты в отличие от эритроцитов, относятся к стенке сосуда в случае замедления тока жидкости. Частицы с более высоким удельным весом (эритроциты) продолжают движение в центре сосуда. Однако известно, что повышение удельного веса лейкоцитов введением животным киновари и поглощение ее лейкоцитами с увеличением их удельного веса не предупреждают выхода этих клеток в плазматический слой и их краевого стояния. Некоторые авторы рассматривают маргинацию лейкоцитов как результат действия физических факторов. Для осуществления краевого стояния необходимы два условия: во-первых, повышение адгезивных свойств эндотелиальных клеток и, во-вторых, активированное состояние лейкоцита, направляющегося в нужное место сосуда. По мнению И. И. Мечникова, лейкоцит не просто привлекается в очаг воспаления внешними по

отношению к нему силами, а, напротив, его роль активна. Фагоциты обладают чувствительностью, они воспринимают сигналы из окружающей среды, изменяют свое состояние и реагируют на эти сигналы движением в их направлении.

После адгезии к мембране эндотелиальной клетки ПЯЛ перемещаются по ее поверхности к межэндотелиальному контакту. В это же время эндотелиальная клетка особенно значительно округляется, вследствие чего происходит расширение межэндотелиальной щели. В месте этой щели лейкоцит образует ложноножку, которая передвигается в направлении межэндотелиальной щели, и последняя расширяется особенно значительно. Предполагается, что в данном случае расширение межэндотелиальной щели связано с ферментативной активностью лейкоцита. В ложноножку перемещается все содержимое лейкоцита, и он размещается между эндотелиальными клетками и базальной мембраной микрососуда. Лейкоцит проходит через базальную мембрану, деформирует периваскулярные клетки и перивенулярные волокна, оказываясь за пределами сосуда. Некоторые авторы не отрицают и другого, трансэндотелиального, пути прохождения мононуклеаров через стенку сосудов.

Внутрисосудистые перемещения ПЯЛ, включая краевое стояние, занимают по времени несколько часов, в то время как их прохождение через стенку сосуда осуществляется сравнительно быстро — за 30 мин — 1 ч. Мононуклеары эмигрируют значительно медленнее. Недостаточность фагоцитоза может негативно отражаться не только на стадии приближения, поглощения или внутриклеточного переваривания, но и на эффективности эмиграции. Такое явление наблюдается, например, при синдроме «ленивых лейкоцитов», который характеризуется нейтропенией, снижением спонтанной активности лейкоцитов и реакции на хемотаксические стимулы. Сходные явления отмечаются при лейкозах, недостаточности системы комплемента и др.

Во многих случаях острого воспаления первыми эмигрируют нейтрофилы; доминирующее положение в эмиграции они занимают в первые 6—24 ч воспаления. Постепенно нейтрофилы замещаются моноцитами, и их доминирующее положение в эмиграции сохраняется в течение 24—48 ч. Одновременно или несколько позднее эмигрируют лимфоциты. Одним из наиболее важных механизмов, обуславливающих такую последовательность эмиграции, является высвобождение специфических для каждого вида лейкоцитов хемотаксических факторов. В частности, нейтрофилы в процессе активации высвобождают хемотаксические факторы для моноцитов. При этом не исключаются ситуации, при которых первоначально в эмиграции доминируют лимфоциты (вирусные инфекции, туберкулезная инфекция) или эозинофилы (аллергические реакции).

Экссудат, формирующийся вследствие выхода жидкой части крови и форменных элементов из сосудов в ткань, существенно отличается от транссудата большим содержанием разных плазменных элементов, активных ферментов и наличием клеток, прежде всего лейкоцитов. В экссудате могут присутствовать микроорганизмы, их токсины, продукты тканевого распада. Наличие амило-, липо- и протеолитических ферментов, имеющих лейкоцитарное, паренхиматозное и микробное происхождение (особенно в гнойном экссудате), во многом определяет биохимические свойства и значение экссудата в очаге воспаления. Этим подтверждается положение о том, что «лейкоцит живет и после своей смерти», высвобождая лизосомные гидролазы, уничтожающие микробные тела. При кокковом воспалении в экссудате преобладают амило- и протеолитические, а при туберкулезном — липолитические ферменты, что связано со структурой оболочки микроорганизма.

Вследствие наличия ферментов экссудат обладает бактериостатической, бактериолитической и антитоксической активностью. Он обеспечивает разжижение инфильтрата, снижает концентрацию токсических продуктов, лизирует поврежденные собственные ткани, т.е. очищает очаг воспаления. Ферменты экссудата обуславливают его дренажную функцию, т.е. способствуют опорожнению очага воспаления (например, во внешнюю среду) и элиминацию из организма всего чужеродного. Иногда ферменты лизируют нормальные, неповрежденные клетки, очаг воспаления может стать источником продолжительной интоксикации и сепсиса.

Фагоцитоз и его недостаточность при воспалении. Проплиферация. В 1882 г. в статье «О целебных силах организма» И. И. Мечников впервые определил роль фагоцитоза в борьбе с чужеродными агентами. *Фагоцитоз* — процесс активного захватывания, поглощения и переваривания живых и неживых частиц одноклеточными организмами или мезодермальными клетками макроорганизма, называемыми *фагоцитами*. По существу фагоцитоз можно рассматривать как наиболее элементарную форму воспаления. В эволюции фагоцитоз развивался и совершенствовался: фагоциты дифференцировались в направлении микро- и макрофагов, происходила их специализация в отношении объектов фагоцитоза, образования биологически активных соединений (макромолекул-сигналов) и рецепторов, встроенных в их цитолемму, особенностей обмена веществ и механизмов уничтожения чужеродных агентов (лизосомный и свободнорадикальный). Фагоцитоз как механизм защиты организма от инфекции тесно связан с неспецифическими гуморальными факторами защиты (комплемент, фибронектин и др.) и специфическими факторами иммунной системы (антитела и Т-лимфоциты), определяя эффек-

тивность их работы и в то же время испытывая регулирующее их влияние.

Защитная функция воспаления в значительной степени обеспечивается тем, что воспалительный экссудат содержит комплемент и антитела (естественные и иммунные). Эти компоненты экссудата являются опсонинами, т. е. усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, прибывающих в очаг воспаления. Кроме того, комплемент и антитела могут осуществлять защитную функцию и сами по себе в отсутствие лейкоцитов. Активированный в очаге воспаления комплемент встраивается в мембрану многих грамотрицательных микроорганизмов и вызывает их лизис. Антитела агглютинируют грамотрицательные и грамположительные микробы, т. е. связывают одиночные микробные клетки в агрегаты и тем самым затрудняют их распространение по межклеточным пространствам, а также проникновение в крово- и лимфоток, что препятствует генерализации инфекционного процесса. Агглютинация, выражающаяся в «склеивании» бактерий, усиливает неблагоприятное действие на них внутренней среды организма, в частности, нарушает их питание в агглютинированных конгломератах. Наряду с агглютинацией антитела могут подавлять жизнедеятельность микробов, блокируя их рецепторы и нейтрализуя токсины. Таким образом, защитная функция начинает проявляться в самом начале воспалительной реакции как только в очаге появляется экссудат и еще до миграции в него клеточных элементов (А. А. Пальцын).

Фагоцитоз контролируется тканевыми гормонами и медиаторами нервной системы. По существу каждая из 4 фаз фагоцитоза, определяющихся способностью фагоцита воспроизводить сигналы из среды и реагировать на них изменением своего состояния и свойств (хемотаксис), регулируется факторами приближения, прикрепления (аттракции), погружения и внутриклеточного переваривания. Внутриклеточное переваривание, связанное с образованием фагосомы и слиянием ее с лизосомой, т. е. формированием фаголизосомы, также контролируется и генетической программой, и экстракеллюлярными факторами, что в конечном итоге определяет эффективность фагоцитоза (завершенный и незавершенный фагоцитоз).

В последние годы большое внимание уделяется *недостаточности фагоцитоза* как одному из механизмов «злокачественного» течения инфекций, хронизации воспаления, развития сепсиса и формирования иммунодефицитных состояний. Выделяют *первичную* (наследственную или врожденную) и *вторичную* (приобретенную) недостаточность фагоцитоза. Каждая из этих форм может быть подразделена по механизмам ее возникновения на недостаточность, связанную с нарушением регуляции, и недостаточность, связанную с падением числа и/или активности самих

фагоцитов. Первичная недостаточность фагоцитоза обнаружена при врожденном дефиците комплемента (С3- и С5-компонентов), сопровождающемся рецидивирующим воспалением легких, кожи и других органов (регуляторный вариант). При синдроме Чедика — Хигаси нарушен механизм внутриклеточного лизосомного и, вероятно, свободнорадикального расщепления микроорганизмов в фагоцитах, что приводит к увеличению частоты микробных и грибковых инфекций. Приобретенные формы недостаточности фагоцитоза встречаются особенно часто. Они сопровождают лучевую болезнь, белковое голодание, различные формы лейкопении и агранулоцитоза; возникают при интоксикациях, тяжелых истощающих инфекциях, вирусных заболеваниях, длительном введении цитостатиков, иммунодепрессантов, кортикостероидов.

Пролиферация (лат. *prolos* — потомство, *ferre* — приносить, производить) представляет собой размножение клеточных элементов в очаге воспаления. Число субклеточных структур и даже самих клеток увеличивается уже с момента действия флогогенного агента в качестве реакции клеточных элементов на повреждение, особенно выраженное по периферии этого места воздействия как результат реактивной гиперфункции клеток. Пролиферативный процесс в форме регенерации клеток и/или внутриклеточных структур распространяется и на межклеточное вещество, и на паренхиму органа. В процессе завершения воспаления, стихания альтеративно-экссудативных явлений и очищения очага острого воспаления пролиферация нарастает и распространяется по периферии к центру очага воспаления. Репаративный процесс сопряжен с интенсификацией синтетических процессов белкового и липидного обмена, биологического окисления и энергопродукции. Пролиферация, как и все другие явления, в очаге воспаления регулируется как внутриклеточными факторами, так и внеклеточными факторами — посредством продуктов тканевого происхождения (трефоны), медиаторов воспаления, гормонов и нейромедиаторов.

Пролиферативные процессы обеспечивают образование ограничительного вала, изолирующего очаг воспаления от нормальной ткани и предупреждающего поступление из этого очага микробов, их токсинов и продуктов распада собственной ткани. На заключительном этапе пролиферация и репаративная регенерация определяют степень реституции органа.

В процессе пролиферации на смену ПЯЛ, которые после очищения очага воспаления погибают, приходят моноциты и лимфоциты, которые инфильтрируют очаг. В дальнейшем в очаге воспаления скапливаются фибробласты, осуществляющие интенсивный фибриллогенез. Происходит рост микрососудов и восстановление их эндотелиальной выстилки, формируется грануляци-

онная ткань. Воспалительный процесс в межклеточной среде завершается развитием зрелой волокнистой соединительной ткани и склерозом.

Значение воспаления для организма. Воспаление как сложный выработанный в эволюции процесс имеет *приспособительное значение*. Совокупность связанных и динамически изменяющихся реакций, составляющих воспаление, в конечном итоге направлена на фиксацию на месте и уничтожение патогенного фактора, изоляцию участка повреждения от окружающей ткани и восстановление ткани. Этому служат даже альтерация, первоначальная ишемия и стаз, которые обеспечивают связывание патогенного фактора и предупреждение его распространения наряду с уничтожением высвобождающимися при повреждении клеток ферментами и радикалами кислорода. Патогенный фактор может быть элиминирован уже на этом этапе, и «цель» воспаления будет состоять в очищении очага воспаления от поврежденной ткани и ее реституции.

Важной закономерностью воспаления является то, что каждое предшествующее событие обеспечивает последующее, которое начинает развиваться не после завершения первого, а значительно раньше, в результате чего могут повышаться эффективность достижения «цели» воспаления и значительно сокращаться сроки его протекания.

Вместе с тем как само воспаление, так и любая составляющая его реакция у индивида в силу нарушения генетической программы (наследственные формы патологии) или ее реализации (приобретенные формы патологии) может утрачивать приспособительную роль или приобретать двойственное — *и положительное, и отрицательное* — значение для организма. В этом случае биологическая «цель» воспаления достигается лишь частично с неблагоприятными для организма последствиями или вообще не достигается, и организм гибнет. Это в конечном счете зависит от свойств патогенного фактора и состояния индивидуальной реактивности организма. Отклонения реактивности в форме гипергии, гиперергии или дизергии в значительной мере определяют течение воспаления и его исход.

Тромбоз

Тромбоз (греч. *thrombos* — сгусток) — процесс прижизненного образования в просвете сосуда тромбоцитарно-белковых масс.

В здоровом организме животных и человека кровеносные сосуды постоянно подвергаются физиологической травматизации в результате растяжения тканей, перепадов гидродинамического давления, мелких травм, физиологической гипоксии, ишемии и многих других причин. В указанных случаях в результате мест-

ной активации системы гемостаза образуются гемостатические тромбы, которые не только закрывают место повреждения, но и стимулируют регенераторные процессы в эндотелиальной сети, восстанавливая целостность стенки сосуда.

Система гемостаза — это взаимодействие клеток стенки сосуда, компонентов крови и органов, участвующих в синтезе и разрушении факторов, которые, взаимодействуя, поддерживают жидкое состояние крови в сосудистом русле, резистентность и целостность стенки сосуда и обеспечивают остановку кровотечения при повреждении сосуда с помощью тромбообразования. *Основным фактором тромбообразования является повреждение эндотелия, который обладает антитромботическими свойствами.* При его повреждении эти свойства утрачиваются, в связи с чем возрастает тромбогенная активность. Вторым фактором тромбообразования является изменение состава крови, которое заключается в активации свертывающей и угнетении противосвертывающей систем, нарушении реологических свойств крови, изменении ее клеточного состава, накоплении гормонов, медиаторов и других соединений. Третьим фактором, который способствует тромбообразованию, являются замедление скорости и нарушение ламинарности кровотока. О важности этого фактора свидетельствует то, что в венах, где скорость кровотока ниже, чем в артериях, тромбы образуются в 5 раз чаще, а в венах нижних конечностей, где особенно медленный кровоток, в 3 раза чаще, чем в венах верхних конечностей.

В зависимости от ведущей роли отдельных компонентов системы гемостаза в тромбообразовании выделяют *сосудисто-тромбоцитарный* (клеточный) и *коагуляционный* (плазменный) гемостаз. Эти два механизма тесно связаны между собой, и часто преимущественно сосудисто-тромбоцитарный гемостаз переходит в коагуляционный, поэтому обычно их рассматривают в качестве двух стадий тромбообразования. Вместе с тем сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и в отдельности может выполнить свою функцию, т.е. обеспечить остановку кровотечения из мелких сосудов — артериол, капилляров и венул в результате образования тромбоцитарного тромба.

При повреждении стенки сосуда формируется тромбоцитактивирующий сигнал, материальной основой которого являются разнообразные биологические молекулы тканей, в том числе самой стенки сосуда. Вследствие повреждения сосудистой стенки и снижения генерации АТФ в эндотелиоцитах уменьшается уровень цАМФ и возрастает концентрация АДФ; падение уровня цАМФ повышает адгезивную активность клеток, способствует их округлению и расширению межэндотелиальных щелей, а АДФ является мощным индуктором активации тромбоцитов. Аналогичную роль индукторов выполняют симпатические нейрого르몬ы

ны и серотонин, «обнаженный» коллаген субэндотелиальной мембраны, тромбин, фактор Виллебрандта, тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ), появляющиеся в плазме крови при повреждении ткани.

Тромбоциты занимают одно из центральных мест в процессе тромбообразования, их активация и последующая адгезия к поврежденной сосудистой стенке происходят очень быстро, в среднем в течение 1—5 с. Эти клетки на своей поверхности (гликокаликс) имеют различные виды гликопротеидов, выполняющие функции специализированных рецепторов, которые воспринимают указанные выше сигналы. Активацию тромбоцитов рассматривают как трехфазный процесс; индукция, т.е. взаимодействие носителя сигнала (индуктора, или лиганда) с рецептором тромбоцита, трансмиссия — передача возбуждения с цитолеммы на внутриклеточные структуры и проявление активации клетки, обеспечивающие ее участие в формировании тромбоцитарного тромба.

Сущность плазменной, или коагуляционной, стадии тромбообразования заключается в развитии цепного процесса (особенно ферментных реакций), происходящего в плазме крови и завершающегося образованием кровяного сгустка. В результате выхода из стенки сосуда, а также из тромбоцитов факторов свертывания крови из тканевого и плазменного предшественников образуется активный тромбопластин (фактор Ха). Протеолитическая активность тромбопластина обуславливает трансформацию протромбина в тромбин (фактор Ia), последний вызывает переход фибриногена (фактор I) в фибрин. Полимеризация фибрина и последующая ретракция обеспечивают появление кровяного сгустка, закрывающего место повреждения сосуда и завершающего процесс тромбообразования.

Выделяют *два пути (или механизма) свертывания крови*. Первый обозначают как внешний, т.е. тканевый, а второй как внутренний, т.е. кровяной. Внешний механизм коагуляции включается при повреждении стенки сосуда путем поступления из тканей в кровь тромбопластина (фактор III). Этот фактор взаимодействует с фактором VII (проконвертин, гликопротеид) и Ca^{2+} , в результате чего формируется комплекс, активирующий фактор X (активный фактор Стюарта — Проуэра, Ха) свертывания крови. Включение внутреннего механизма начинается с активации фактора XII (фактора Хагемана) свертывания крови при его контакте с поврежденной сосудистой стенкой (вероятно, с коллагеном), другими измененными клеточными мембранами, чужеродными поверхностями (шприцы, иглы, шовный материал, искусственные клапаны и др.) под влиянием протеолитических ферментов и адреналина. В дальнейшем под влиянием активного фактора XII (XIIa) последовательно от предшествующего к

следующему активируются факторы XI (предшественник плазменного тромбопластина), IX (фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В) и VIII (антигемофильный глобулин А). Два последних фактора, IXа и VIIIа, при наличии Ca^{2+} образуют комплекс, активирующий опять-таки фактор X свертывания крови.

Активный фактор Хагемана (XIIa) обладает протромбиназной активностью, и в дальнейшем внешний и внутренний механизмы коагуляции реализуются одинаково. Фактор Хагемана является ключевым компонентом второй стадии тромбообразования. Во-первых, он соединяет два пути каскадного процесса свертывания (внешний и внутренний); во-вторых, активирует калликреин-кининовую систему, которая в свою очередь может стимулировать начальные этапы включения внешнего и внутреннего механизмов коагуляции; в-третьих, активирует противосвертывающую систему, предупреждая избыточное тромбообразование.

В дальнейшем происходят сокращение (ретракция) фибринового сгустка, уплотнение тромбоцитарно-фибриновой массы. Ретракция сгустка осуществляется при участии контрактильных белков тромбоцитов. Процесс ретракции обеспечивает прекращение поступления субстратов тромбообразования в сеть фибрина, адекватное зоне повреждения сосуда, снижение объема тромбоцитарной массы, ее плотное прилегание к измененному месту на сосудистой стенке и участие в течении репаративных процессов.

На завершающем этапе тромбообразования действует фибринолитическая система, лизирующая уже сформировавшийся тромб. Центральное место в этой системе занимает плазмин (фибринолизин), который находится в плазме крови в форме неактивного плазминогена. Появление плазмина в плазме крови происходит под влиянием активаторов, которые представляют собой лизосомные протеолитические ферменты любых клеток, в том числе эндотелиоцитов. Например, в клубочках почек вырабатывается специализированный активатор плазминогена — фермент урокиназа, которая обеспечивает очищение клубочков почек от фибриновых сгустков. Другой механизм активации плазминогена действует с участием или без участия фактора Хагемана (XHa), в связи с чем выделяют хагеман-зависимый и хагеман-независимый фибринолиз.

Тромбообразование ослабляется при многообразных наследственных заболеваниях и геморрагических диатезах. В частности, адгезия и распластывание тромбоцитов на поврежденной стенке сосуда нарушаются при дефиците фактора Виллебранда или при отсутствии рецепторов к нему в цитолемме тромбоцитов. В обоих случаях возникает геморрагический диатез. Нарушения коагуляции крови, проявляющиеся повышенной кровоточивостью, обнаруживаются при наследственной или приобретенной гипофибриноген- и гипопротромбинемии. Геморрагический син-

дром, возникающий вследствие угнетения системы прокоагулянтов, часто встречается и при разного рода приобретенных тромбоцитопениях (аутоаллергические болезни, токсикоинфекции, лейкозы и др.), иных болезнях крови, патологии печени и др.

В случае недостаточности системы антикоагулянтов возникают противоположные явления: чрезмерная коагуляция крови, генерализация тромбообразования, нередко с рецидивирующими тромбозами и тромбозами. Подобные расстройства обнаруживаются у пациентов с аномальными формами антитромбина III врожденного характера. Это связано с заменой хотя бы одного аминокислотного остатка в гепаринсвязывающем участке молекулы антитромбина III. Сходные клинические проявления недостаточности системы антикоагулянтов наблюдаются при наследственном дефиците или изменении свойств других ингибиторов свертывания, особенно протеинов С и S.

Чрезмерное тромбообразование в артериальной системе приводит к возникновению ишемических состояний, а в венозной системе — венозной гиперемии. Особую опасность представляют отрыв участка тромба и развитие тромбоза.

Не соответствующее повреждению сосудистой стенки чрезмерное тромбообразование или его осложнения И. В. Давыдовский называл большим тромбозом. К таким формам он относил прогрессирующий тромбоз, который проявляется ростом тромба или его септическим (гнойным) расплавлением. Последнее чаще возникает при тяжелых инфекционных болезнях и сепсисе. В неблагоприятных случаях расплавление охватывает тромб на всем его протяжении. Сосуд превращается в полость, заполненную гноем, а стенка выглядит как пиогенная мембрана, отделяющая гной. Такой тромб может стать источником септикопиемии, а последняя приводит к тромбообразованию в других местах сосудистого русла, т.е. к генерализации процесса тромбоза.

Регенерация, гипертрофия, гиперплазия

Данные о регенерации, гипертрофии и гиперплазии излагаются совместно вследствие того, что эти три процесса едины в своей сущности: *основу их составляет размножение клеток и внутриклеточных структур.*

Регенерация. Регенерация — это процесс обновления структурных элементов организма и восстановления их количества после повреждения, направленный на сохранение необходимого уровня функциональной активности. Из этого определения вытекает, что о регенерации мы говорим, во-первых, имея в виду процесс непрерывного обновления структур организма, ни на мгновение не прекращающегося на протяжении всей жизни организма от рождения и до смерти. Великий французский физиолог

лог К. Бернар писал об этом так: «Созидание и разрушение совершаются одновременно во всяком живом существе в неразрывном сцеплении. Дезорганизация и дезассимиляция изнашивают живую материю в органах, находящихся в функциональном состоянии; ассимилирующий синтез возрождает ткани; он собирает материалы для запасов, которые функционирование должно израсходовать. Эти две операции разрушения и обновления, обратные одна относительно другой, связаны безусловно и нераздельно в том, по крайней мере, смысле, что разрушение есть необходимое условие обновления. Явления функционального разрушения сами суть предшественники и виновники материального обновления посредством того образовательного процесса, который бесшумно совершается внутри тканей. Потери вознаграждаются по мере того, как они происходят, и равновесие восстанавливается тотчас же, как только оно обнаружит склонность к нарушению, и поэтому тело постоянно сохраняется неизменным в своем постоянстве». Эта форма регенерации является основой всех проявлений жизнедеятельности организма в нормальных условиях существования и получила название *физиологической*.

Во-вторых, термин «регенерация» мы употребляем в тех случаях, когда при гибели части органа эта убыль восполняется путем размножения клеток. Так заживают участки некроза, инфаркты, раневые дефекты. Поскольку при этом структура и функция поврежденного органа нормализуются, эту форму регенерации принято называть *репаративной* (лат. *reparatio* — восстановление).

В зависимости от индивидуальных особенностей организма, его реактивности, характеристики патогенного фактора и ряда других условий могут наблюдаться неблагоприятные для организма отклонения репаративной регенерации от ее типичного течения: замедление заживления участка повреждения, избыточные разрастания тканей (гиперрегенерация) и др. В этих случаях образуются длительно не заживающие раны, на фоне которых могут возникать злокачественные новообразования и т. д. В этих случаях принято говорить о *патологической регенерации*.

До появления электронного микроскопа полагали, что регенераторный процесс ограничивается размножением клеток, которое осуществляется путем прямого (амитотического) или непрямого (митотического) деления клеток. Благодаря использованию электронного микроскопа и различных методов молекулярной биологии и патологии стало очевидным, что регенерация протекает и на внутриклеточном уровне. Сегодня можно говорить о том, что регенераторный процесс охватывает все уровни организации и выразится, во-первых, в *молекулярной регенера-*

ции (различные уровни обновления и репарации молекул, увеличение числа идентичных генов, политенизация хромосом, увеличение числа рецепторов клетки и т.д.), во-вторых, во *внутриорганойдной регенерации* (обновление и репарация структуры отдельных органоидов и их частей), в-третьих, в *органойдной регенерации* (размножение ультраструктур клеток) и, наконец, в-четвертых, в *клеточной (тканевой) регенерации*, заключающейся в размножении клеток. Первые три формы регенерации, развертывающиеся в пределах клетки, получили название *внутриклеточной регенерации*.

Примером внутриклеточной регенерации на уровне генетического аппарата является репарация ДНК. После патогенного воздействия и повреждения ДНК происходит ее «залечивание», осуществляемое последовательной работой так называемых ферментов репарации. Они «узнают» поврежденный участок, расширяют его, т. е. как бы очищают место повреждения, а затем «застраивают» образовавшуюся брешь по комплементарной неповрежденной нити ДНК и «сшивают» встроенные нуклеотиды. Вырезание с помощью некоторых фрагментов части ДНК уже используется в генной инженерии и представляет собой по существу ее биохимическую резекцию. Репарация ДНК по типу выщепления — замещения играет важнейшую роль в восстановлении целостности хромосом, жизнеспособности клетки и, таким образом, влияет на регенераторный процесс в целом, т. е. на процесс, развертывающийся не только на клеточном, но и тканевом уровне. Самым примечательным с точки зрения общей патологии в репарации ДНК является то, что этот процесс как бы в миниатюре повторяет те главные звенья раневого процесса, которые мы наблюдаем при его развертывании на тканевом уровне, — повреждение, ферментативное очищение зоны повреждения в границах здоровых тканей и заполнение образовавшегося дефекта новообразованной тканью. Это еще раз свидетельствует о том, что при всем кажущемся бесконечном разнообразии процессов, развертывающихся в организме, все они, в принципе, протекают на основе небольшого числа общих для них типовых схем.

В результате электронно-микроскопических исследований установлены не только различные уровни развертывания внутриклеточных регенераторных процессов, но и основные закономерности восстановления внутриклеточных структур после их повреждения (сроки регенерации, морфологическая характеристика этого процесса в разных органеллах, критерии обратимых и необратимых их изменений и др.) и показано, что в органеллах клеток различных органов (миокард, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, нервная система) оно протекает однотипно. Стало очевидным, что как характер повреждения органелл, так

и динамика нормализации их структуры после прекращения патогенного воздействия не отличаются какой-либо спецификой в зависимости от вида этиологического фактора (ожог, различные токсические агенты, лучевое воздействие, механическая травма, повышение функциональной нагрузки и др.). Обсуждаются возможные механизмы увеличения числа внутриклеточных ультраструктур (например, митохондрий) после повреждения клетки (деление, почкование и др.). Один из основных выводов, к которому пришли исследователи, состоит в отрицании возможности образования органоидов клетки заново: регенерация всегда разворачивается на базе сохранившихся органелл, хотя бы и в самой незначительной степени. Следовательно, принцип *omnis cellulae a cellula* «переносится» теперь и на ультраструктурный уровень, т.е. приобретает силу основного закона новообразования митохондрий, цитоплазматической сети, аппарата Гольджи и т. д. В целом из всех этих данных сформировались общие положения о закономерностях восстановления нарушенного тонкого строения клетки, которые послужили основой современного учения о *внутриклеточной регенерации* (Д. С. Саркисов).

Физиологическая регенерация представляет собой ни на мгновение не стихающий базовый процесс, в то время как *репаративная регенерация* является модификацией физиологической, которой последняя подвергается в условиях патологии. О принципиальном единстве обеих этих форм регенераторного процесса свидетельствует то, что механизмы их разворачивания (митоз, amitoz, внутриклеточное обновление и восстановление после повреждения) идентичны и различаются лишь по скорости: репаративная регенерация протекает интенсивнее физиологической. В связи с повреждением ткани и усиленным ее распадом возникает необходимость в соответствующем усилении синтетических процессов, что имеет следствием возрастание скорости физиологической регенерации, которая теперь по своему значению становится репаративной. По мере же заживления тканевого дефекта и прекращения патологического процесса необходимость в интенсификации синтетических процессов отпадает, их течение становится нормальным и спокойным, и репаративная регенерация вновь приобретает характер физиологической.

Закономерности физиологической регенерации в различных органах до сих пор изучены недостаточно и, может быть, даже меньше, чем многие другие аспекты учения о регенерации. Это объясняется прежде всего трудностями наблюдения за непрерывно текущим процессом обновления органов и тканей. Так, если этот процесс в тканях, которые характеризуются сравнительно быстрой сменой клеточного состава (слизистая оболочка кишки, эпидермис, голокриновые железы, периферическая кровь), регистрируется с достаточной степенью точности (особенно при

использовании радионуклидных методов), то обновление клеточного состава тканей, в которых оно происходит медленно, улавливается с большим трудом, и часто получаются противоречивые результаты.

Особенно плохо изучены закономерности физиологической регенерации органов у человека. Мы до сих пор не имеем достаточно точных данных о скоростях физиологической регенерации в таких жизненно важных органах, как печень, почки, поджелудочная железа, легкие, многие органы эндокринной системы, а в отношении некоторых тканей, например гладкомышечной, волокнистой соединительной, скелетной мышцы и некоторых других, подобные сведения отсутствуют. Слабая изученность закономерностей физиологической регенерации у человека объясняется еще и тем, что издавна внимание и врачей, и экспериментаторов привлекали прежде всего проблемы репаративной регенерации: заживление ран, например, всегда представляло для клиники значительно более насущную задачу, нежели раскрытие далеких от практики и казавшихся чисто теоретическими закономерностей непрерывного обновления структур организма в процессе его жизнедеятельности. Да и поле деятельности для изучения репаративной регенерации было всегда значительно более широким: различные ее вопросы разрабатывались одинаково интенсивно как в клинике, так и в эксперименте, в то время как в силу понятных причин изучение физиологической регенерации до последнего времени проводилось почти исключительно в рамках экспериментальных исследований. Что касается внутриклеточной физиологической регенерации, то в течение последних 30 лет получены материалы, проливающие свет на закономерности обновления митохондрий, миофибрилл, аппарата Гольджи и других органелл, но и эти материалы пока не имеют достаточно систематического характера.

Казалось бы, проследить за течением физиологической регенерации можно с одинаковым успехом, если ориентироваться не только на появление новых клеток, но и на их гибель. Однако этот критерий оказался еще более сложным: в органах, характеризующихся медленным обновлением клеток, гибель последних зарегистрировать чрезвычайно трудно, и, как ни странно, у нас до сих пор нет четких морфологических критериев, на основании которых можно было бы утверждать, что, например, данный гепатоцит находится на ранних этапах своего жизненного цикла, а соседний завершает его и близок к гибели. Весьма типично и то, что в работах, в той или иной мере затрагивающих вопросы физиологической регенерации, обычно не приводятся иллюстрации клеток, заканчивающих свой жизненный цикл, и дело ограничивается только словесным описанием клеток, которые, по мнению автора, следует относить к гибнущим в процессе

их нормального физиологического обновления. В последнее время пишут о том, что физиологическая гибель клеток происходит путем своеобразного явления, названного *апоптозом*. Его рассматривают в качестве своеобразной формы некроза, «запрограммированной гибели клетки», обусловленной соответствующими изменениями ее генетического аппарата. Это несомненный шаг вперед в изучении механизмов физиологической регенерации, хотя достаточно убедительных данных в отношении принципиальных отличий апоптоза от обычного некроза пока не представлено, да и вряд ли они вообще существуют. В целом, несмотря на успехи в изучении молекулярных механизмов физиологической гибели отдельных клеток, мы остаемся в прежнем неведении по поводу общих закономерностей смены клеточного состава органов, ее скоростях в разных тканях и в разных физиологических условиях. В итоге как в прошлом, так и в настоящее время закономерности физиологической регенерации остаются одним из наиболее слабоизученных разделов учения о регенерации. Между тем именно физиологическая регенерация является структурной основой любых проявлений нормальной жизнедеятельности организма, а при действии экстремальных факторов — базой для развертывания компенсаторно-приспособительных реакций.

Несмотря на отмеченное принципиальное единство физиологической и репаративной регенерации, между ними существуют и некоторые различия. Так, в процессе физиологической регенерации структура органа остается неизменной, в то время как в исходе репаративной регенерации она может искажаться. Например, в одних случаях выздоровление заканчивается восстановлением исходной структуры органа, и тогда говорят о *полной регенерации, или реституции*. В других случаях участок некроза заполняется не специфической тканью этого органа (печеночной, почечной и др.), а соединительной с формированием рубца. Тогда говорят о *неполной регенерации, или субституции*. Однако в обоих случаях нормализация функции органа может быть одинаково полной и стойкой, поскольку при неполной регенерации и формировании рубца в сохранившихся отделах органа происходят размножение клеток и внутриклеточная регенерация, эти отделы увеличиваются и, таким образом, общая масса функционирующих структур достигает исходной. Такую форму восстановительного процесса, когда происходит увеличение сохранившейся после повреждения части органа, называют *регенерационной, или компенсаторной, гипертрофией*.

Говоря о неполной регенерации, или субституции, следует упомянуть и о таком ее варианте, когда регенераторный процесс развертывается не только рядом с местом травмы данного органа или на отдалении от него, но и вообще вне этого

органа, в других органах той же или даже иной системы. В качестве примеров можно привести известный факт усиленного выведения шлаков кожей при поражении почек, количественное и качественное изменение переваривающих свойств желудочного сока после повреждения поджелудочной железы, приспособительные изменения слизистой оболочки желудка после обширной резекции тонкой кишки и др. Во всех подобных случаях речь идет не о «функциональном напряжении» или «чисто функциональной компенсации повреждения», а о реакциях, имеющих четкую структурную основу в виде гиперпластических процессов на ультраструктурном и клеточном уровнях, но за пределами поврежденного органа. Не всегда, однако, для восстановления функции бывает достаточным даже полное возмещение числа утраченных структур, важное значение имеет и локализация повреждения. Так, даже сравнительно небольшие склеротические, но локализующиеся в «ответственных» отделах того или иного органа изменения (рубцы в проводящей системе сердца, сужение выходного отдела желудка, стриктуры моче- и желчевыводящих путей и др.) могут и при полном восстановлении числа функционирующих структур в сохранившихся его отделах сопровождаться тяжелыми функциональными нарушениями.

Если охватить единым взглядом широкий диапазон непрерывного обновления структур организма во всем разнообразии его форм, то получится следующая картина. Динамическое равновесие между двумя противоречивыми началами процесса жизнедеятельности — распадом и синтезом веществ — мы определяем как нормальное состояние клеток и тканей, *физиологической регенерацией* (рис. 3, А). Эффект патогенного воздействия выражается в «ударе» по этому равновесию, что может заключаться, например, в нарушении механизмов, обеспечивающих синтез белка (ферментопатии), в резком усилении расходования материальных ресурсов в результате крайних степеней функционального напряжения и др. Во всех этих случаях нарушается равновесие между темпом разрушения структур и интенсивностью их регенерации в пользу первого. Этот отрицательный баланс физиологической регенерации мы регистрируем в виде набухания митохондрий, вакуолизации эндоплазматического ретикулума, уменьшения числа рибосом и других ультраструктур, снижения количества гликогена, появления жировых включений, вакуолей, зернистости цитоплазмы и определяем термином «*дистрофия*» (рис. 3, Б). Последняя, таким образом, является результатом нарушений физиологической регенерации на молекулярном и ультраструктурном уровнях. В том случае, если процесс прогрессирует в том же неблагоприятном направлении и диспропорция между деструкцией и синтезом (регенерацией) все нарастает,

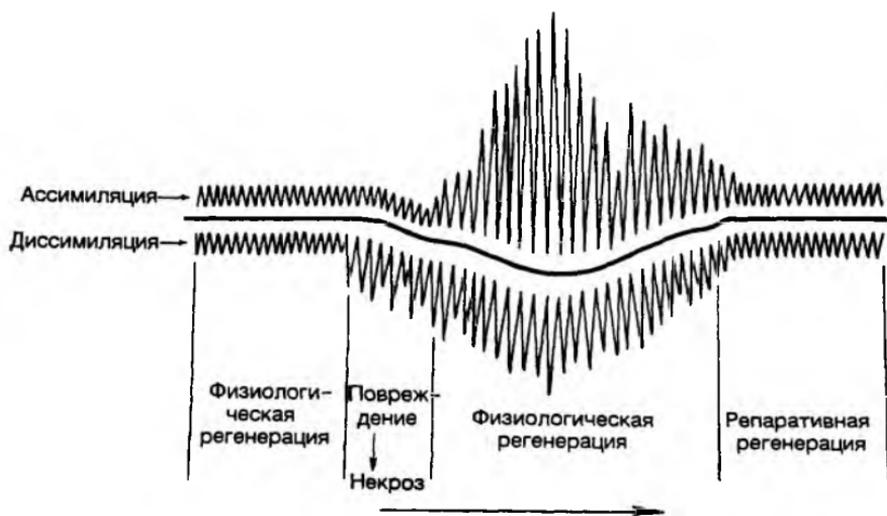


Рис. 3. Схематическое изображение поддержания достаточной функциональной активности поврежденным органом (Б, В — заштрихованные участки) при условии гиперплазии клеток в сохранившихся его отделах и восстановления их числа, свойственного нормальному органу (А). Функция начинает снижаться лишь тогда, когда этот процесс заходит далеко и повреждение уже полностью не компенсируется (Г).

процесс заканчивается некрозом, т. е. крайней степенью нарушения физиологической регенерации.

Однако во многих случаях в ответ на резкое усиление распада белка клетке удается в соответствующей степени усилить анаболические процессы и вновь вернуть интенсивность обновления своих материальных ресурсов в рамки физиологической регенерации. Этот период резкого усиления синтетических процессов морфологически выражается в увеличении числа ультраструктур, их гиперплазии и гипертрофии, усилении митотической активности и обозначается как *репаративная регенерация* (рис. 3, В). Последняя, таким образом, является результатом резкой интенсификации синтетического звена физиологической регенерации и по существу должна рассматриваться как видоизменение последней в условиях действия патогенного фактора.

Таким образом, *репаративная регенерация возникает как реакция организма на нарушение физиологической репарации в «недрах» последней, на ее базе и является по сути физиологической регенерацией в больном организме.* Иными словами, во время болезни физиологическая регенерация «трансформируется» в репаративную, которая по мере выздоровления снова возвращается в рамки физиологической.

Характерной особенностью регенераторной реакции у млекопитающих и человека является то, что ее основные формы — клеточная и внутриклеточная — разными органами «используются» не в равной степени. В одних органах физиологическое обновление структур в норме и восстановление утраченной ткани при патологических процессах обеспечиваются за счет всех перечисленных форм регенерации, в то время как в других органах — с помощью только некоторых из этих форм. Это объясняется тем, что некоторые органы и ткани в процессе эволюции утратили способность к размножению клеток и поэтому, естественно, в них не наблюдается регенерации в форме воспроизведения новых клеток взамен погибших. Так, в миокарде, особенно в желудочковых его отделах, и в ЦНС, в частности в нейронном ее аппарате, деление клеток не наблюдается и единственной формой физиологической и репаративной регенерации является внутриклеточная. Нормализация нарушенных функций в этих органах обеспечивается за счет увеличения числа ультраструктур в сохранившихся после повреждения кардиомиоцитах и нейронах, масса которых возрастает, кардиомиоциты и нейроны увеличиваются, гипертрофируются. Такие гипертрофированные клетки обладают повышенным запасом ультраструктур, являются энергетически более мощными, чем обычные, и могут выполнять не только свою работу, но брать на себя дополнительно и функцию погибших клеток. «Смысл» такого пути нормализации нарушенных функций состоит в том, что функциональные потенции органов определяются в конечном счете не столько числом клеток, сколько общим числом их рабочих единиц — ультраструктур, независимо от того, в скольких клетках размещена их общая масса. Функция органа может поддерживаться одинаково стойко как в том случае, когда в каждом из двух кардиомиоцитов, нейронов и других клеток находится, например, 30 митохондрий, так и тогда, когда в одной клетке после гибели другой становится 60 митохондрий.

В другой группе органов, к которым относятся печень, почки, поджелудочная железа и другие, наряду с непрерывно текущим внутриклеточным обновлением происходит и смена их клеточного состава в виде медленного митотического и прямого деления клеток. Одновременно наблюдается увеличение размеров (гипертрофия) отдельных клеток, что чаще имеет место в старческом возрасте (особенно в печени). Восстановление утраченной ткани при патологических процессах, т. е. репаративная регенерация в этих органах, так же как и физиологическая регенерация, происходит на основе размножения клеток и их гипертрофии, т.е. увеличения числа ультраструктур в каждой из них.

Наконец, в третьей группе органов и тканей (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, эпидермис,

рыхлая соединительная ткань и др.) физиологическая и репаративная регенерация протекает особенно интенсивно в форме клеточной регенерации. В них гипертрофии клеток, как правило, не наблюдается.

Отмеченные различия органов по характеру обновления их состава были установлены еще в прошлом веке, и тогда же было выдвинуто положение о так называемых лабильных и стабильных органах. К первым относили те органы, которым свойственно обновление их клеточного состава, ко вторым — органы, или вовсе лишенные этой способности, или обладающие ею в очень слабой степени. Как сама классификация, так и до сих пор существующие в современной литературе ее модификации (ткани «лабильные, стабильные и неизменные» или «статические, растущие и обновляющиеся») являются отголосками прошлого — того периода развития морфологии, когда в качестве главного критерия регенераторной способности рассматривалось размножение клеток: коль скоро размножение отсутствует, структура органа не обновляется, и орган по этому признаку должен быть отнесен к стабильным. Теперь стало вполне очевидным, что непрерывное обновление структур является свойством, в равной мере присущим всем органам без исключения, но морфологически это свойство в различных органах проявляется по-разному: в одних — в форме клеточного и внутриклеточного обновления, в других — исключительно или почти исключительно в форме внутриклеточного обновления. Поскольку внутриклеточная физиологическая и репаративная регенерация имеется во всех органах без исключения, а клеточная в некоторых органах (миокард, ЦНС) отсутствует, можно говорить о том, что *внутриклеточная регенерация представляет собой универсальную форму этой реакции организма.*

Учение о внутриклеточных регенераторных процессах внесло коренные изменения в традиционные представления об основных закономерностях регенерации органов и тканей у млекопитающих. Поскольку до развития электронной микроскопии могли видеть регенерацию только в виде размножения клеток, а она, как отмечалось, в некоторых органах отсутствует, делали вполне естественный и закономерный вывод о том, что в процессе эволюции эти органы утратили способность к восстановлению своих поврежденных частей. Отсюда появился и широко распространенный тезис о том, что «в миокарде и ЦНС регенерация отсутствует». Полагали, что функции этих органов после повреждения восстанавливаются исключительно за счет «функционального напряжения» сохранившихся отделов миокарда и нервных центров. Но в чем состоит это «функциональное напряжение», какова его материальная основа, объяснить не могли, и, волей-неволей, приходилось считать, что в этих случаях восста-

новление нарушенной функции как бы не имеет своей морфологической основы.

Теперь же в свете учения о внутриклеточной регенерации оказалось, что дело не в том, что миокард и ЦНС утратили способность к регенерации, а лишь в своеобразии формы регенераторной реакции в этих органах, заключающемся в *активации внутриклеточных восстановительных процессов* в виде увеличения числа ядерных и цитоплазматических ультраструктур. Стало ясно, что нормализация нарушенной функции миокарда и ЦНС обеспечивается не «чисто» функциональным напряжением, а имеет вполне реальную морфологическую основу.

Каковы же причины того, что в разных органах регенераторная реакция протекает не в единой универсальной форме, а в различных сочетаниях ее модификаций или даже только в одной из них, например в виде внутриклеточной? В поисках ответа на этот вопрос следует ориентироваться на следующее общетеоретическое положение. Несмотря на ряд общих закономерностей компенсаторно-приспособительных реакций организма, специфика строения и функций различных органов обуславливает своеобразие конкретных проявлений этих реакций в каждом из этих органов. Регенераторная реакция не является исключением из этого правила. Она, как и другие реакции, всегда сохраняя свои существенные черты, т. е. обновление и восстановление структур, еще и адаптирована в своих частных проявлениях в том или ином органе к той роли, которую этот орган играет в общей работе организма. Что касается, например, эпителия кожи, то хорошо выраженную его способность к размножению клеток следует связывать с основной его функцией — непрерывным поддержанием целостности покровов на границе с внешней средой. Нетрудно представить, что было бы, если бы даже малейшие травмы эпидермиса, которые он получает ежедневно, заканчивались не его полной регенерацией, а путем субституции, т. е. образования рубчиков. Восстановление опорной функции кости может быть достигнуто только путем пролиферации клеток и именно в области перелома, а не в каком-либо ином месте. Также особенностями функции, но уже иными в отличие от таковых эпителия кожи и костной ткани, объясняется высокая способность к клеточной регенерации костного мозга: сущность его работы сводится к непрерывному отделению от своей массы в кровь все новых и новых клеток. Эпителиальным клеткам, выстилающим ворсинки тонкой кишки, «необходимо» регенерировать по клеточному типу, так как они для осуществления своей ферментативной деятельности должны сойти с ворсинки в просвет кишки, а их место тотчас должны занять новые клетки, в свою очередь уже готовые отторгнуться так же, как это только что было с их предшественницами.

Сказанное не означает того, что перечисленным органам вообще не свойственна внутриклеточная регенерация. Напротив, в жизненном цикле каждой из клеток крови (мегакариоцита, лимфоцита), кишечного эпителия, эпидермиса и т.д. внутриклеточные регенераторные процессы играют столь же важную роль, как и в других органах. Однако сохранение общей массы этих тканей в условиях нормы и восстановление ее после повреждения обеспечиваются исключительно увеличением числа клеток.

Структурно-функциональные особенности ряда других органов (печени, почек, легких, поджелудочной железы, надпочечников и др.) объясняют, почему в отличие от эпителия кожи, кишки и костного мозга проявления регенераторной реакции в них не ограничиваются делением клеток, а выражаются еще и в гипертрофии клеток. Для обеспечения необходимого объема работы в этом случае важно прежде всего восстановление исходной массы органов, поскольку их основная функция связана не столько с сохранением наружной формы, сколько с определенным количеством и размерами структурных единиц, выполняющих в каждом из них специфическую деятельность (печеночных долек, альвеол, островков поджелудочной железы, нефронов и т. д.). Поэтому в этих органах физиологическая и репаративная регенерация разворачивается в форме как клеточной, так и внутриклеточной, сопровождающейся увеличением числа ультраструктур и гипертрофией клеток.

Наконец, с тех же позиций — соответствие между формой проявления регенераторной реакции и структурно-функциональной спецификой органов — вполне понятен и уже отмеченный факт полного или почти полного «вытеснения» митоза внутриклеточными механизмами физиологического обновления структур и их репарации после повреждения в миокарде и в ЦНС. Что касается ЦНС, то функция, например, пирамидной клетки коры головного мозга заключается в непрерывном поддержании связей с окружающими нервными клетками и с многими другими клетками в самых различных органах. Такая своеобразная функция обеспечивается соответствующей структурой — многочисленными и разнообразными отростками, «накрепко» соединяющими тело клетки с сосудами, мышечными волокнами, железами и т. д. Менять такую клетку в порядке физиологической или репаративной регенерации — это значит менять и все эти исключительно сложные ее связи как внутри нервной системы, так и далеко на периферии. Вполне понятны «нецелесообразность» и «неэкономичность» клеточной регенерации для такого рода функции по сравнению с внутриклеточной, при которой внутри самой клетки и ее отростков все непрерывно обновляется и одновременно остается на месте.

Сказанное делает понятным, почему для ЦНС с характерны-

ми для ее клеток сложнейшими и многочисленными связями как в центре, так и на периферии наиболее целесообразным и экономичным путем восстановления нарушенной функции является усиление работы клеток, «соседних» с погибшими, путем гиперплазии их специфических ультраструктур, т. е. исключительно путем внутриклеточной регенерации.

Нельзя исключить и еще одно обстоятельство, делающее для ЦНС внутриклеточный тип регенерации наиболее целесообразным, особенно в условиях патологии, т. е. при повреждении ткани ЦНС. Дело в том, что внутриклеточная регенерация, развертывающаяся в неповрежденных клетках, может быть запущена для обеспечения нормализации нарушенной функции немедленно, практически одновременно с воздействием, в то время как для клеточной регенерации в условиях структурного своеобразия ЦНС потребовался бы значительный промежуток времени: нужно было бы ждать появления не только нового тела клетки, но и регенерации всех ее отростков, для которой требуется много дней и даже месяцев. При условии исключительно высокой реактивности нервной ткани, т.е. при необходимости непрерывного и немедленного обеспечения самых различных по степени выраженности колебаний ее функциональной активности, регенераторная реакция, развертывающаяся с такой малой скоростью, была бы совершенно неприемлемой для организма; она не смогла бы быстро и адекватно обеспечивать соответствующую материальную базу для поддержания необходимого режима работы.

Поэтому становится понятным, что в ЦНС в процессе эволюции сложилась весьма своеобразная ситуация: с одной стороны, исключительная функциональная лабильность в норме и необходимость наискорейшей нормализации функций при их нарушении, с другой стороны, такая структура ткани, которая требует по сравнению со всеми другими органами наиболее длительного периода времени для завершения регенераторного процесса по клеточному типу. Это противоречие, надо полагать, и было «разрешено» по ходу эволюции путем переключения регенераторного процесса с его «классического», но в данных конкретных условиях непригодного пути на другой, а именно: на внутриклеточную регенерацию, которая включается и развертывается в полном объеме практически параллельно с повреждением.

При оценке регенераторных способностей ЦНС необходимо учитывать, что головной мозг нельзя рассматривать в качестве однородного органа, все части которого эквипотенциальны в структурно-функциональном отношении. Если, например, в печени все ее доли равноценны и взаимозаменяемы, то в ЦНС каждый ее отдел (кора, подкорковые узлы, ядра нервов, зрительный бугор и др.) представляют собой строго специализированное, единственное в своем роде образование. Правая доля пече-

ни полностью заменяет удаленную левую, но ни одно ядро черепных нервов не в состоянии заменить другое ядро. Другими словами, головной мозг представляет собой по существу не один орган, а систему органов. Поэтому полное выведение из строя какого-либо ядра мозга следует приравнять к уничтожению целого органа. Что же касается частичного повреждения того или иного из его центров, то внутриклеточные регенераторные и гиперпластические процессы компенсируют дистрофические изменения и убыль клеточного состава столь же эффективно, как и в любом другом органе.

О том, что дифференцировка форм регенераторной реакции происходила в процессе эволюции на основе и в соответствии со структурно-функциональной специализацией органов, свидетельствует динамика становления этой реакции в сжатые сроки онтогенеза. Так, в начальных стадиях онтогенеза (внутриутробный и начальный постнатальный периоды), когда происходят формирование и рост органов, регенераторная реакция осуществляется на основе единого для всех органов механизма — деления клеток и увеличения их числа. По мере дальнейшего развития и окончательного формирования органов постепенно дифференцируется регенераторная реакция. Например, в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, эпидермисе, костной ткани, костном мозге и других структурах митотическое деление клеток остается главным и единственным механизмом регенераторной реакции и в дальнейшем, т.е. на протяжении всего онтогенеза. В ряде других внутренних органов, например в печени, почках, поджелудочной железе и надпочечниках, клеточный механизм регенерации со временем начинает сочетаться с внутриклеточным, удельный вес последнего возрастает, и во взрослом организме такой механизм в компенсации нарушенных функций уже приобретает не меньшее значение, чем клеточное деление.

Если в рассмотренной группе органов (печень, почки, надпочечники, легкие и др.) внутриклеточные регенераторные процессы, играя важную роль в компенсации нарушенных функций, вместе с тем на протяжении всего онтогенеза сочетаются с другим механизмом регенерации — митозом, то в такой ткани, как сердечная мышца, они быстро приобретают значение главного или по крайней мере преимущественного варианта регенераторной реакции.

В онтогенезе ЦНС наблюдается еще более резкое, чем в миокарде, переключение регенераторной реакции с одного типа на другой. В данном случае митотическое деление клеток «господствует» в эмбриональной стадии развития, постепенно стихает после рождения и уже никогда больше не встречается в дальнейшем, полностью уступая место внутриклеточным регенераторным

и гиперпластическим процессам как важнейшему пути материального обеспечения компенсации нарушенных функций в этой ткани. Отмеченная смена одной формы регенерации на другую происходит в ЦНС параллельно со структурным созреванием нейронов и особенно с нарастанием сложности межнейронных связей.

Подводя итог, можно сделать следующий основной вывод. *В процессе эволюции способность к регенерации в некоторых органах не исчезла, а модифицировалась, принимая формы, соответствующие структурно-функциональному своеобразию каждого органа.*

В настоящее время прежние представления о закономерностях регенераторной реакции существенно изменились не только в плане расширения диапазона этой реакции за счет включения, помимо клеточной, еще и внутриклеточной формы, но и в отношении временного момента в развертывании реакции. Так, регенерация всегда рассматривалась в качестве завершающего этапа различных патологических процессов, когда с ее помощью организм после очищения зоны некроза от омертвевших тканей ликвидирует образовавшийся дефект. Однако теперь на основе данных электронно-микроскопических исследований стало очевидно, что *регенераторный* (т. е. восстановительный) процесс *включается не на финальном этапе болезни, а с самого ее начала в качестве «противовеса» возникшему повреждению, активно протекает на протяжении всего патологического процесса, становясь особенно четко выраженным в конце благоприятного исхода болезни.*

Гипертрофия, гиперплазия. До середины XX в. под *гипертрофией* (греч. *hyper* — сверх и *trophe* — пища, питание) было принято понимать процесс увеличения объема и массы ткани, органа или его части, происходящий путем размножения клеток или увеличения объема каждой из них, а под *гиперплазией* (греч. *hyper* — сверх и *plasis* — образование, формирование) — процесс увеличения только числа клеток данного органа. Следовательно, гипертрофия рассматривалась как процесс более широкий, чем гиперплазия, поскольку она включала в себя как увеличение числа клеток, так и какой-то пока еще неясный процесс увеличения объема цитоплазмы и ядра последних, обусловленного, как полагал Р. Вирхов, тем, что клетки вбирают в себя значительное количество тех или иных веществ. Однако теперь благодаря развитию электронной микроскопии стало очевидным, что объем отдельных клеток увеличивается вследствие не только повышения коллоидной массы цитоплазмы и ядра, но и «размножения» цитоплазматических и ядерных ультраструктур (митохондрий, эндоплазматического ретикулума, фибриллярного аппарата, аппарата Гольджи, рибосом, ядрышек ядер и др.), т. е.

является структурированным процессом. Этим была внесена принципиальная поправка в традиционные представления о соотношении гипертрофии и гиперплазии. Стало очевидным, что речь идет не о разных процессах, а в принципе об одном и том же процессе, заключающемся в увеличении числа функционирующих структур, но в одном случае в виде целых клеток, а в другом — в виде только внутриклеточных органелл.

Теперь, когда мы узнали, что гиперпластический процесс не ограничивается, как думали раньше, увеличением только числа клеток, а разворачивается и внутриклеточно, на ультраструктурном и молекулярном уровнях, ставится вопрос о том, что феномена гипертрофии как возрастания чего-то однородного, цельного, монолитного, в принципе, вообще не существует, поскольку в основе этого всегда лежит гиперплазия структур. В самом деле, при увеличении размеров органа речь идет о повышении числа составляющих его клеток, гипертрофия отдельной клетки обуславливается нарастанием числа ее ультраструктур, в основе гипертрофии отдельных митохондрий, аппарата Гольджи и других структур лежит опять-таки гиперплазия их субъединиц, т. е. еще более мелких структур каждой из органелл и т. д. (феномен «матрешки»). Таким образом, с помощью электронной микроскопии мы уточнили точку зрения Р.Вирхова, считающего, что увеличение клетки происходит вследствие того, что она «вбирает в себя значительное количество вещества»; теперь мы знаем, что это обуславливается нарастанием числа рабочих структур ядра и цитоплазмы. Конечно, увидев большое сердце, увеличенную печень и т.п., мы можем по-прежнему говорить о гипертрофии этих органов, но при этом должны помнить, что всегда в подобных случаях имеем дело с гиперплазией тех или иных структур, обуславливающей увеличение объема органов и тканей.

Если внутриклеточный гиперпластический процесс выражен слабо или, начавшись, быстро прекращается, то в светооптическом микроскопе он не улавливается, поскольку клетки сохраняют обычные размеры. В тех же случаях, когда функциональная нагрузка велика и длительна, как это нередко бывает в условиях патологии, гиперплазия ультраструктур достигает высоких степеней, возросшая масса ультраструктур уже «не умещается» в прежнем объеме клетки, последняя увеличивается, и, наблюдая это в светооптическом микроскопе, мы говорим о *гипертрофии клетки*. В органах, клетки которых не размножаются (миокард, ЦНС), этот процесс выражается исключительно в гиперплазии ультраструктур и гипертрофии клеток. Там же, где клетки способны размножаться, орган увеличивается за счет как гипертрофии клеток, так и повышения их числа. Таким образом, *гипертрофия, в принципе, есть «внешнее» выражение высокой степени гиперплазии.*

Следовательно, между гиперплазией и регенерацией много общего как в механизмах их осуществления (митоз, amitoz, «размножение» внутриклеточных структур), так и в их значении для организма (материальное обеспечение функции). Разница между ними в значительной мере условна и состоит лишь в том, что при регенерации происходит восстановление утраченных структур до их исходного числа, что сопровождается нормализацией нарушенных функций, а при гиперплазии число структур превышает норму, в результате чего становится более высокой и функциональная активность органа. Кроме того, регенераторный процесс отличается от гиперпластического тем, что ему предшествуют повреждение ткани и *воспаление* — защитная реакция организма, направленная на ликвидацию омертвевших тканей и «расчистку поля деятельности» для следующей за ней регенерации; гиперплазия же начинается как бы «на ровном месте». Нельзя не отметить и того, что если регенерация всегда имеет значение восстановительного, компенсаторного процесса, то гиперплазия в ряде случаев может быть следствием различных структурно-функциональных нарушений в организме (разрастание ткани при эндокринной патологии, хроническом воспалении, лимфостазе, нейрогенных расстройствах и др.). Гиперплазия не имеет значения компенсаторного процесса и тогда, когда орган (например, мышца) увеличивается за счет разрастания в нем жировой ткани (ложная гипертрофия) или когда жировая ткань заполняет атрофированную часть паренхимы почки, мышцы и др.

Явление гиперплазии, способность организма использовать в своей работе не только материальные ресурсы, находящиеся в его распоряжении, но, если потребуется, воспроизводить еще и новые, представляет собой замечательный механизм, выработанный и доведенный до высочайшего совершенства в процессе эволюции. Способность почти мгновенно развернуть новые «производственные мощности» является важнейшим «инструментом» организма в его непрерывной борьбе за сохранение постоянства своей внутренней среды и независимости от внешней среды. Современные исследования свидетельствуют о том, что прочность системы гомеостаза, особенно при длящихся десятилетиями хронических болезнях человека, материально обеспечивается не столько за счет предсуществующего избытка структур, сколько вследствие непрерывного обновления их состава и исключительно развитой способности организма быстро, в огромных размерах и нередко в течение десятков лет воспроизводить новые структуры и включать их в активную деятельность. Этот механизм сохранения гомеостаза и стабильной работы систем даже в длительно существующих экстремальных условиях является главенствующим, перекрывающим по своей значимости все другие «мероприятия» организма по структурному обеспечению

его функций и одинаково часто прослеживаемым во всей иерархии структур организма.

Нередко в качестве свидетельства высокой надежности биологических систем ссылаются на избыточность структурных элементов в том или ином органе, т. е. на их массу, значительно большую, чем это необходимо для полноценного выполнения функции. Однако справедливость этого положения вызывает известные сомнения, и оно требует дальнейшего анализа. Сторонники точки зрения об избыточности массы и больших «резервных мощностях» органов полагают, в частности, что две почки существуют в значительной мере как «разумный» резерв, созданный природой, т. е. как бы про запас. То же самое в известной мере касается и легких, огромной массы печени и других органов. Аргументируют это обычно тем, что одну почку можно удалить без серьезных последствий для организма. При этом упускают из вида всем известный факт, что тотчас после удаления одной почки другая начинает увеличиваться, «стараясь» быстро достигнуть исходной массы обеих почек. Те же процессы разворачиваются в легких после пульмонэктомии, в миокарде после инфаркта, в надпочечниках и т. д. О чем это говорит? О том, что даже в нормальных условиях организму необходим весь орган. Если бы 50% массы почечной ткани были резервными, оставшаяся почка в состоянии покоя не стала бы стремительно увеличивать свою массу, так же как и оставшееся легкое после пульмонэктомии или печень после резекции. Поэтому правильно считать, что неактивные участки органа — не существующие про запас резервные структуры, а «покоящиеся» только в тот момент, когда работают другие. Они «ожидают своей очереди» и восстанавливаются, чтобы в определенный период вновь активизироваться. Скорее всего каждый орган обладает такой массой паренхимы, которая необходима для его максимального функционального напряжения в физиологических параметрах, продолжающегося не слишком долго. Как только период высокой функциональной активности почему-либо затягивается, сразу же начинается гиперплазия ультраструктур, поскольку ультраструктур, имеющихся в наличии, уже оказывается недостаточно.

Отмеченные свойства живой системы и составляют материальную основу той своеобразной, четко построенной и, в принципе, довольно несложной, но очень надежной «глубоко эшелонированной обороны» организма, которая обеспечивает независимость организма от внешней среды. Живая система в отличие от механической — система, постоянно самообновляющаяся, непрерывно приспособляющаяся к меняющимся условиям среды и способная в широком диапазоне и в кратчайшие сроки изменять объем своих «производственных мощностей» путем

быстрого их новообразования. «Наша система в высочайшей степени саморегулирующаяся, сама себя поддерживающая, восстанавливающая, поправляющая и даже совершенствующая» (И. П. Павлов).

Сама по себе проблема *надежности биологических систем* не нова. Р. Вирхов неоднократно упоминал о «целительных силах организма». Подробно коснулся этого вопроса В. В. Подвысоцкий в докладе «О запасных силах организма и о значении их в борьбе с болезнью», сделанном на пироговском съезде. В докладе отмечались большие потенциальные возможности этих запасных сил и то, что «существуют двоякого рода запасные силы: готовые и вновь нарастающие, вновь формируемые». В. В. Подвысоцкий подчеркивал, что только живому организму «присуща способность целесообразного нарастания масс материи и развития новых сил». Однако по понятным причинам ни В. В. Подвысоцкий, ни другие исследователи первой половины XX в. не могли сказать, что же, собственно, скрывается за «массами материи» и какова материальная основа появления «новых сил», потому что у них не было возможности взглянуть, из чего конкретно, вещественно они состоят. Современный этап разработки проблемы надежности биологических систем в том, в частности, и состоит, что новейшие методы позволили расшифровать структурные основы этой надежности практически уже полностью, от органного до молекулярного уровня, не оставив тем самым никакого места для таинственных неструктурированных жизненных сил.

Происшедшие за последние 15—20 лет радикальные изменения наших представлений о сущности гиперплазии, широком диапазоне ее развертывания на всех уровнях организации вплоть до внутриклеточного явились не просто интересным морфологическим фактом. Принципиальное значение этих новых представлений о гиперпластическом процессе заключается в том, что они открыли безграничные перспективы для углубленного изучения структурно-функциональных отношений при различных состояниях организма, для расширения наших знаний о его компенсаторно-приспособительных реакциях и дальнейшего развития учения о болезни в целом. И если до сих пор в руководствах и учебниках речь о гиперплазии и гипертрофии ограничивается в основном подчеркиванием компенсаторной роли, которую они играют в патологии, и отнесением их на основе этого к «прогрессивным процессам», то теперь мы знаем, что *гиперплазия* — это не только один из частных, так называемых общепатологических процессов, стоящий в ряду других, а *важнейший механизм жизнедеятельности, материально (структурно) обеспечивающий нормальное функционирование органов, широкий диапазон приспособительных колебаний их рабочей активности в различных условиях*

существования, в том числе в экстремальных, а также регенераторные процессы в ходе болезней и в периоде выздоровления.

Гиперплазия в жизнедеятельности организма имеет универсальное значение, являясь структурной основой фактически всего разнообразия совершающихся процессов, и только потому, что мы по-разному называем эти процессы, «затушевывается значение» гиперплазии как их главного компонента. Так, в частности, именно гиперплазия лежит в основе того, что мы понимаем под *широким диапазоном колебаний функциональной активности органов в процессе выполнения ими своей специфической функции*; гиперплазия является той базой, на которой осуществляются все без исключения *компенсаторно-приспособительные реакции организма*; в тех случаях, когда гиперплазия, обеспечивая длительное функциональное напряжение органа, достигает высоких степеней и вследствие этого клетки и сам орган увеличиваются, говорят о *гипертрофии*. Если по ходу патологического процесса гибнет часть органа и необходимо ее возмещение, развертывается интенсивная гиперплазия клеток, т. е. их новообразование, которое мы называем *репаративной регенерацией* и которая, следовательно, представляет собой одно из частных проявлений гиперплазии.

Таким образом, учение о гиперплазии превратилось из частного в общее, имеющее огромное значение для дальнейшей разработки ряда важнейших проблем теоретической медицины — проблем соотношения структуры и функции, материального обеспечения колебаний функциональной активности органов, закономерностей регенераторного процесса; решения старого и долгие годы остававшегося без движения вопроса о так называемых функциональных и органических болезнях и др.

Иммунитет

Иммунитет (греч. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — невосприимчивость организма к заразным болезням; в настоящее время диапазон процессов, определяющихся иммунитетом, значительно расширился. Иммунитет в настоящее время рассматривают как биологическое явление, связанное с обнаружением и удалением структур (молекул, клеток, тканей, органов) генетически чужеродного происхождения и обеспечивающее сохранение гомеостаза.

В этом разделе мы еще раз остановимся на важнейших факторах системы иммунной защиты организма. Система иммунитета является регулятором гомеостаза, пролиферации и репарации тканей, состояния сосудов, в том числе эндотелиальных клеток, гемостаза и состояния ЦНС. Хотя система иммунитета находится в субординационных отношениях с нервной и эндок-

ринной системами, на них она оказывает регулирующее влияние. Система иммунитета сама построена по иерархическому принципу, в ней выделяют *центральное* (вилочковая железа — тимус, аналог сумки Фабрициуса у птиц) и *периферическое звено* (лимфатические узлы, миндалины и др.), *афферентные* (А-система) и *эфферентные* (Т- и В-системы) механизмы. Имеются большой набор гормонов и медиаторов, обеспечивающих внутрисистемную клеточную кооперацию в иммунном ответе и межсистемные регуляторные связи (иммунной системы с системой гемостаза, соединительной тканью, нервной и эндокринной системой и др.).

Выделяют три этапа становления иммунитета в эволюции. Первый этап — появление клетки и соответственно мембранного аппарата, отделяющего клетку от среды и обеспечивающего ее обмен веществ, а также постоянство интрацеллюлярных параметров. Возникновение клетки и разделительных мембран в дальнейшем стало материальной базой для сохранения белкового гомеостаза и видового иммунитета у многоклеточных. Видовой иммунитет связан с отсутствием рецепторов на клеточной мембране, комплементарных к тому или другому антигену и соответственно реакции на него клеток. Наряду с этим та же цитолемма стала местом расположения многообразных рецепторов, в том числе регуляторных и иммунных; при этом изменения свойств липидного бислоя мембраны стали играть существенную роль в изменении свойств рецепторов и их взаимодействия. Второй этап — появление системы фагоцитирующих клеток, участвующих в формировании неспецифического иммунитета. Клеточные (фагоциты) и их производные гуморальные (комплемент, лизоцим, интерферон, пропердин) факторы стали компонентами естественной иммунной защиты. Фагоциты предопределили способность системы иммунитета распознавать чужое и сохранять о нем информацию. Первое и второе явления послужили предпосылкой развития в эволюции более совершенных по специфичности форм иммунитета. Третьим этапом являются возникновение специализированных иммуноцитов, лимфоидной ткани и органов, появление в связи с этим гормонов и медиаторов иммунной системы, определяющих клеточно-органные взаимодействия. Развитие лимфоидной ткани обеспечило появление толерантности к собственным белкам и клеткам и одновременно иммунных реакций, направленных на элиминацию чужеродных факторов. Появилась возможность длительно сохранять в аппаратах памяти информацию об антигене и использовать ее в иммунном ответе (Т-клетки памяти).

Развитие в эволюции каждого из описанных явлений осуществлялось путем дифференциации и специализации клеток и внутриклеточных структур. В мембраны клеток встраивались

появляющиеся специализированные рецепторы, избирательно взаимодействующие с антигеном. Рецепторы связывались с разнообразными гуморальными факторами иммунитета, медиаторами иммунитета и нервной системы, гормонами и гормоноидами. Возникали вторичные мессенджеры и каналы с избирательной проницаемостью для различных соединений. Фагоциты дифференцировались в направлении макро- и микрофагов, а последние развивались по пути различных гранулоцитов. Дифференцировались и макрофаги — моноциты; в частности, среди них, помимо эффекторных фагоцитирующих клеток, выделялись регуляторы, например М-супрессоры, участвующие в «запрете» появления иммунопатологических (аутоиммунных) клонов. Важным модификациям подвергалась лимфоидная ткань, в которой выделялись центральные и периферические органы, Т- и В-клетки, а среди них лимфоциты — эффекторы (лимфоциты-киллеры) и регуляторы (лимфоциты-хелперы, супрессоры, амплифайеры), лимфоциты памяти и т.д. Специализация происходила и в гуморальных факторах защиты и управления. Дифференцировка обуславливала достаточное число таких факторов и их специализированных рецепторов на мембранах клеток. В самих молекулах выделялись активные центры — домены, или сайты, которые обеспечили полифункциональность не столько за счет многообразия самих факторов, сколько за счет взаимодействия их центров.

По распространенности в пределах вида различают *наследственный* (видовой, естественный) и *приобретенный* (индивидуальный) иммунитет. *Наследственный иммунитет* в свою очередь в зависимости от степени напряженности принято разделять на *абсолютный* и *относительный*. Наследственный иммунитет связан с неспособностью того или иного микроорганизма паразитировать в макроорганизме вследствие отсутствия специфических рецепторов на их мембранах. В отношении некоторых вирусов и токсинов микробов показано, что при наследственном иммунитете отсутствие на клеточных мембранах соответствующих рецепторов предупреждает связывание вирусов и токсинов, и последние выводятся из организма. Однако этим механизмы естественного иммунитета не исчерпываются. Большое значение в его формировании имеют обычные анатомо-физиологические барьеры (кожа и слизистые оболочки), системы естественной ферментной инактивации (печень), выведения (почки, потовые и слезные железы) и другие, фагоцитоз и различные гуморальные факторы (лизоцим, комплемент, пропердин, лейкины и β -лизины, интерфероны и др.). Сюда же следует включить нормальные антитела и нормальные Т-киллеры (естественные киллеры, НК). Даже при наличии клеточных рецепторов к антигенам указанные факторы могут предупредительно их связывать, инактивировать и удалять из мест попадания, например на коже и слизистых

оболочках, а также в жидких средах организма, до взаимодействия с клеточными рецепторами.

Абсолютный наследственный иммунитет настолько устойчив, что его не удается преодолеть даже такими мощными ингибиторами, как облучение, кортикостероиды, белковое голодание, спленэктомия и др. Относительный наследственный иммунитет может быть преодолен. Наследственный иммунитет имеет специфический характер, и человек, невосприимчивый к одному возбудителю, может быть восприимчив к другому.

Приобретенный иммунитет формируется в результате инфекционного процесса или иммунизации. Он не передается по наследству и характеризуется строгой специфичностью, хотя в его возникновении имеют значение не только специфические (например, антителогенез), но и неспецифические (в частности, фагоцитоз) механизмы. Выделяют *активный* и *пассивный* приобретенный иммунитет; каждый из них в свою очередь может быть *естественным* и *искусственным*. Естественный активный иммунитет формируется вследствие перенесенных инфекционных заболеваний, а искусственный — при иммунизации убитыми или живыми вакцинами. Приобретенный пассивный иммунитет возникает при поступлении в организм соответствующих антител через плаценту от матери до рождения ребенка (естественный) и при введении лечебных сывороток в постнатальном периоде (искусственный). Каждый из этих вариантов иммунитета имеет свои известные закономерности в скорости возникновения, степени напряженности и продолжительности.

В зависимости от исхода инфекционного процесса выделяют *стерильный* и *нестерильный иммунитет*. Стерильный иммунитет характеризуется полным освобождением макроорганизма от инфекционного агента. В ряде случаев при инфекциях возбудитель на больший или меньший срок сохраняется (в макроорганизме) при отсутствии клинических проявлений болезни. В данном случае макроорганизм становится носителем возбудителя и между ним и микроорганизмом-возбудителем устанавливается неустойчивое равновесие, что также связано с деятельностью иммунных механизмов защиты. Нестерильный иммунитет имеет место только при наличии инфекционного агента, и элиминация последнего из макроорганизма приводит к исчезновению иммунитета. Такой иммунитет имеется при туберкулезе. Наличие туберкулезного очага приводит к повышению устойчивости организма к повторному заражению туберкулезной палочкой. По мнению ряда авторов, длительное, а иногда и пожизненное персистирование инфекта с возрастанием резистентности организма к нему может наблюдаться при вирусных инфекциях вследствие включения ДНК или ДНК-копии (РНК-содержащие вирусы) в геном клеток. Это приводит к «сосуществованию» инфекта и макроор-

ганизма с развитием защитных иммунных реакций против вирусиндуцированных антигенов.

В зависимости от характера процесса, при котором возникают защитные иммунные реакции, выделяют *противоинфекционный* (противомикробный, противовирусный, антитоксический), *противоопухолевый* и *трансплантационный* иммунитет, каждый из которых имеет свои особенности. В зависимости от степени специфичности иммунных реакций и участвующих в иммунитете механизмов выделяют также *неспецифический* и *специфический* иммунитет. По преимущественному значению гуморальных или клеточных факторов нередко выделяют *гуморальный* и *клеточный*, В- или Т-зависимый, иммунитет.

Неспецифические и специфические механизмы иммунитета. *Неспецифическими* обычно обозначают механизмы, которые активируются и действуют при появлении любых антигенов. *Специфическими* называют механизмы, которые направлены против одного определенного антигена. Разделение реакции системы иммунитета на неспецифические и специфические связано лишь с их отношением к антигенам. Учитывая свойства организма, все неспецифические реакции в своей своеобразной комбинации и рекомбинации в динамике изменения являются специфическими, т.е. в этой совокупности отражены индивидуальные особенности данного организма и соответственно характер его реагирования именно на этот антиген.

И неспецифические, и специфические факторы иммунитета принято разделять на *гуморальные* и *клеточные*. Уже давно принято, что гуморальная теория П. Эрлиха и клеточная теория И. И. Мечникова отражают лишь две связанные стороны одного процесса — иммунитета. Гуморальная теория иммунитета базировалась на опытах Беринга, который обнаружил в крови животных, переболевших дифтерией, антитела к токсину возбудителя болезни. На основе представлений о гуморальных факторах иммунитета Берингом была получена противостолбнячная сыворотка, способная предупреждать развитие болезни, если ее вводить в организм вскоре после попадания инфекции в рану. Сторонники гуморальной теории иммунитета считали, что невосприимчивость к инфекции обусловлена в первую очередь образованием в организме защитных белков, направленных против инфекционного агента. Авторы приводили доказательства наличия в переболевшем организме антител, реагировавших в пробирке с микробами, вызвавшими инфекционное заболевание. В 1897 г. П. Эрлих показал высокую клиническую эффективность противодифтерийной сыворотки. В значительной мере этим взглядам способствовала разработанная П. Эрлихом теория рецепторов, или боковых цепей. Автор рассматривал рецепторы как биологически активные структуры, имеющиеся на клетке, с

помощью которых клетка реагирует на токсические и чужеродные агенты.

И. И. Мечников первый обратил внимание на способность лейкоцитов захватывать и переваривать чужеродные частицы и обосновал важную роль фагоцитоза в формировании антибактериальной резистентности организма. В экспериментах на земноводных, птицах и млекопитающих он показал, что фагоциты обеспечивают защиту организма от болезнетворных микроорганизмов. Учение И. И. Мечникова о фагоцитозе и его роли в невосприимчивости организма к болезнетворным агентам не сразу было принято научной общественностью. Очевидно, это было обусловлено не столько недостаточной убедительностью экспериментов, сколько тем, что почти одновременно с клеточной теорией иммунитета была разработана, быстро распространилась и утвердилась другая теория иммунитета, стоявшая на гуморальных принципах.

Уже к концу XIX в. стало очевидным, что иммунитет реализуется в организме через систему *клеточных* (макро- и микрофаги), а также *гуморальных* (антитела, комплемент и др.) *факторов*. Гуморальные факторы иммунитета в конечном итоге являются клеточными по происхождению и реализуют свое действие через рецепторы, встроенные в клеточную мембрану. Признанием участия в формировании иммунитета как гуморальных, так и клеточных факторов организма явилось присуждение в 1908 г. Нобелевской премии И. И. Мечникову и П. Эрлиху за научные работы по выяснению природы иммунитета.

Существует ряд неспецифических гуморальных факторов иммунитета, но наибольшее значение среди них имеют лизоцим, комплемент, пропердин, фибронектин; к неспецифическим клеточным факторам относят микро- и макрофагоциты (микро- и макрофаги).

Лизоцим — муколитический фермент (ацетилмурамидаза), разрушающий мукопептидные комплексы оболочки микроорганизмов (прежде всего кокков), вследствие чего микробная клетка лизируется. Лизоцим находится в секретах слизистых оболочек, слюне, слезной жидкости, плазме крови, в макрофагах разных тканей, где он синтезируется и участвует во внутриклеточном переваривании. Лизоцим не только участвует в фагоцитозе, но и может кооперироваться с секреторным IgA; в таком состоянии лизоцим лизирует резистентные к нему бактерии.

Комплемент — сложный комплекс протеолитических ферментов, регуляторных белков и белков, разрушающих чужеродные клетки. Он включает 11 белков, которые по функциональной роли можно представить в форме трех семейств. Первые два семейства составляют основу классического и альтернативного пути активации комплемента через стимуляцию С3-компонента.

Активированный С3b-компонент стимулирует третье семейство, осуществляющее осмотический лизис клетки. Классический путь активации состоит в связывании C1-компонента (C1q) с IgM- и IgG-антителами, входящими в комплекс антиген — антитело. Вследствие этого происходят расщепление C1r и C1s и дальнейшая активация C4- и C2-компонентов. Для включения альтернативного пути не требуется наличия антител, но этот путь может стимулироваться комплексами антиген — антитело, липосахаридами бактерий, пропердином и др. При альтернативном пути активируется фактор D, что через определенную совокупность ферментных реакций также приводит к образованию С3b-компонента и включению так называемого комплекса мембранной атаки. Компоненты (фракции) комплемента активно участвуют в фагоцитозе вследствие опсонизирующего эффекта, повышают аттракцию и переваривающую активность фагоцитов, являются медиаторами (C3 и C5) воспаления и аллергии. Чрезмерная активация системы комплемента предупреждается регуляторными ингибиторами активации, например ингибитором C1-эстеразы, инактиватором С3b-компонента и др. Недостаточность системы комплемента, связанная с дефицитом его белков или изменением их структуры, может быть основой развития регуляторных форм недостаточности фагоцитоза и иммунодефицитных состояний.

Пропердин — белок сыворотки крови, оказывающий бактерицидное действие. В кооперации с фрагментами системы комплемента, которую он может активировать по альтернативному пути, пропердин особенно эффективен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. В комбинации с комплементом он может инактивировать вирусы, предупреждая их связывание с клетками и внутриклеточную инвазию.

Фибронектин — полифункциональный гликопротеид, имеющий большую группу доменов (сайтов), которые взаимодействуют с бактериями и вирусами, рецепторами фагоцитов, белками системы гемостаза, белками межтканевой ткани и другими соединениями. Поэтому в качестве опсонизирующего фактора и стимулятора активности фибронектин участвует в фагоцитозе, тромбообразовании и фибринолизе, репаративных процессах в тканях и др. Вследствие полифункциональности фибронектин может выступать как фактор интеграции иммунных, репаративных и гемостатических процессов.

Существуют и другие гуморальные факторы неспецифического характера, играющие значительную роль в защите организма: лейкины и β-лизины, интерферон, С-реактивный белок, так называемые нормальные антитела. Последние хотя и обладают специфичностью, но их возникновение не обусловлено предшествующими заболеваниями и активной иммунизацией. Нормаль-

ные антитела связываются с антигенами многих микроорганизмов, в кооперации с комплементом вызывая их агглютинацию и лизис, обеспечивают опсонизацию и фагоцитоз, инактивируют токсины и вирусы.

Хотя фагоцитоз относят к неспецифическим механизмам защиты организма, все же в нем проявляются элементы специализации в зависимости от объекта уничтожения, степени участия в работе иммунной системы (моноциты — компонент в форме А-системы) и др. Данный клеточный механизм защиты сам обеспечивает генерацию гуморальных факторов иммунитета и ими же регулируется (фракции комплемента, фибронектин, нормальные антитела и др.). Это свидетельствует о единстве неспецифических гуморальных и клеточных механизмов приспособления организма и необходимости при иммунном ответе адекватной комбинации и интегрирования участвующих факторов в целостную систему.

Вместе с тем неспецифическая защита организма от инфекции гуморальными и клеточными механизмами не исчерпывается. Диапазон ее более широк и, помимо названного, включает органотканевые и сложные системные приспособительные акты. Иммунной защите служат кожа и слизистые оболочки, выполняющие барьерную функцию и являющиеся местом бактерицидного действия гуморальных секретируемых факторов (лизоцима, IgA), лимфатические и кровеносные сосуды с их эндотелиальной выстилкой, органы выведения (почки, потовые, сальные и слезные железы), печень, осуществляющая дезинтоксикационную, барьерную и выделительную функцию, желудочно-кишечный тракт, где осуществляются бактерицидное действие HCl и выделение микробов и их токсинов. Сюда же следует отнести такие выделительные функциональные акты, как чиханье, рвота и диарея. Приспособительными следует считать сложные, выработанные в эволюции процессы — воспаление, лихорадку, тромбоз, регенерацию, восстанавливающую целостность барьеров, и др. Все они направлены на локализацию, уничтожение и выделение чужеродных агентов, сохранение белкового и клеточного гомеостаза. В этих процессах генетически детерминированы и нередко адекватно комбинируются гуморальные и клеточные факторы приспособления, не только неспецифического, но и специфического характера.

Специфические механизмы иммунитета реализуются гуморальными и клеточными антителами. Первые являются продуктами деятельности В-лимфоцитов, созревающих в плазматические клетки, а вторые — результатом деятельности Т-лимфоцитов, образующих популяции Т-киллеров. Гуморальные антитела представляют собой иммунологически активные белки глобулиновой природы, продуцируемые плазматическими клетками. Эти

антитела осуществляют дистантную эффекторную функцию иммунной системы. Антитела принадлежат к разным классам иммуноглобулинов — М, G, A, E и D. Их молекулы имеют строение разной степени сложности, что определяет их функциональные особенности, в том числе время их появления в ответ на поступление в организм чужеродного антигена, продолжительность функционирования в организме, преимущественное пребывание в кровяном русле или тканевой жидкости организма, характер взаимодействия с антигеном. Указанные свойства гуморальных факторов иммунитета в свою очередь обуславливают определенную скорость включения антител в иммунную защиту, их преимущественную направленность против токсических или микробных гуморальных факторов, продолжительность функционирования в кровяном русле или тканевых жидкостях организма и др. Гуморальные антитела осуществляют противоинфекционный гуморальный иммунитет, участвуют в формировании противоопухолевого и трансплантационного иммунитета, в развитии ГНТ.

Клетки Т-популяции специализируются на выполнении ряда других функций в организме. Т-лимфоциты иммунизированного организма (Т-иммунизированные лимфоциты) уничтожают (Т-киллеры) возбудителей ряда инфекций, клетки, пораженные вирусом, трансплантированные, аллогенные или ксеногенные ткани и органы, элиминируют опухолевые клетки. Таким образом, эти клетки осуществляют клеточный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также ГЗТ. Разновидности популяции Т-клеток — Т-хелперы, имеющие антигенный маркер Т4, и Т-супрессоры, имеющие антигенный маркер Т8, а также продукты их деятельности (медиаторы — регуляторы гуморального характера) принимают участие в управлении иммунным ответом. Т-хелперы включают в иммунный процесс плазматические клетки путем пролиферации В-лимфоцитов и усиливают процесс образования антител. Разновидностью Т-хелперов являются Т-амплифайеры, контролирующие включение или усиленную наработку эффекторных клеток — Т-киллеров. Т-супрессоры ограничивают активность иммунного ответа или выключают его. Показано, что эффекторные клетки могут иметь маркеры как Т4, так и Т8, характерные для иммунорегуляторных хелперных или супрессорных клеток. Как правило, это до конца еще не дифференцировавшиеся клетки.

Некоторое количество лимфоцитов остается без антигенных маркеров и Т- и В-рецепторов. Такая популяция 0-лимфоцитов заслуживает внимания, поскольку из нее, очевидно, формируются антителозависимые киллеры (К-клетки) и нормальные киллеры (NK). К-клетки обеспечивают киллер-эффект в отношении кле-

ток-мишеней, нагруженных антителами. НК способны вызывать киллер-эффекты без предварительной сенсибилизации организма. НК обуславливают главным образом противоопухолевую резистентность организма.

В иммунном ответе участвуют макрофаги (А-система), лимфоциты тимусного (Т-система) и костномозгового (В-система) происхождения. Макрофагальные клетки «подготавливают» антиген, вступая в непосредственный контакт с клеточным и растворимым генетически чужеродным материалом. При этом они выделяют гуморальный фактор — ИЛ-1, запускающий активность других клеточных элементов, в частности Т-хелперы. Последовательность процессов взаимодействия лимфоидных и макрофагальных клеток может быть представлена следующим образом. Т-лимфоциты первыми «знакомятся» с поступающей в организм генетически чужеродной информацией. Под влиянием этой информации Т-лимфоциты превращаются в молодые клетки (стимулированный Т-лимфоцит, или антигенчувствительную клетку), вызывающие появление эффекторных клеток — Т-киллеров, которые участвуют в осуществлении иммунологической реакции клеточного типа. В процессе превращения Т-лимфоцитов в антигенчувствительную клетку принимают участие моноциты, осуществляющие подготовку и концентрацию антигена (иммуногена). Превращения Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов, сопровождаются выработкой биологических индукторов типа лимфокинов (ИЛ-2 — фактора роста), обладающих определенной активностью и включающих в иммунный процесс В-лимфоциты, которые после ряда делений и дифференцировки преобразуются в плазматические клетки и продуцируют антитела. Лимфоциты В-популяции неспособны отвечать образованием антител на воздействие антигена без кооперативных связей с Т-лимфоцитами и макрофагами. Комбинация и интегрирование функции Т- и В-лимфоцитов и макрофагов обуславливают полноценный иммунный ответ и защиту организма.

За последнее десятилетие знания о регуляции иммунного ответа пополнились представлениями о новых клеточных и молекулярных взаимоотношениях. Помимо представления о нейроэндокринной и гормоноидной, а также внутрисистемной регуляции гормонами и медиаторами иммунной системы сформирована *теория идиотипической сети*. Эта теория базируется в основном на взглядах П. Эрлиха о рецепторных боковых цепях. Речь идет о том, что каждая иммунокомпетентная клетка, участвующая в формировании иммунного ответа, несет на своей поверхности множество рецепторов к различным антигенам. Каждый рецептор сам представляет вариант антигенной детерминанты, или *идиотип*, к которому другая иммунная клетка имеет свой рецептор, или *антиидиотип*. При соединении рецептора с соответствующим

ющим антигеном клетка получает сигнал, аналогичный импульс получает клетка при соединении рецептора с соответствующим антиидиотипом. Рассмотренные регуляторные механизмы обеспечивают саморегуляцию функционирования иммунной системы — быструю мобилизацию защитных сил организма, когда это необходимо, и прекращение выработки антител и эффекторных клеток, когда чужеродный агент уничтожен и выведен из организма.

Некоторые виды иммунитета. Выделяют противомикробный, противовирусный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет. Выше рассмотрены наиболее характерные механизмы общего иммунитета, особенно отчетливо проявляющиеся при бактериальных инфекциях. *Противовирусный* иммунитет также связан с участием гуморальных и клеточных неспецифических и специфических механизмов, однако характер и значение их в комбинации факторов могут быть иными, что обусловлено не клеточной организацией, особенностями структуры и локализации вируса в макроорганизме, особенностями размножения вируса и патогенеза вирусных заболеваний. Наследственный противовирусный иммунитет определяется отсутствием на клеточной мембране специфических рецепторов для связывания вирусов, естественной резистентностью клеток и действием естественных факторов иммунитета. Среди них наибольшее значение имеют вируснейтрализующие β -ингибиторы и интерферон, продуцируемые макрофагами и лимфоцитами, а также нормальная температура тела, способствующая термической денатурации вирусных частиц. Роль приобретенного противовирусного иммунитета заключается прежде всего в предупреждении связывания вируса с клеткой путем его предварительного связывания β -ингибиторами и денатурацией при лихорадочной реакции. Важное значение имеет также ингибирование транскрипции вируса интерфероном и фагоцитозом измененных вирусом клеток. Специфические механизмы противовирусного иммунитета менее изучены, хотя участие вируснейтрализующих антител и иммунных лимфоцитов, уничтожающих пораженные вирусом клетки, не вызывает сомнений.

Противоопухолевый иммунитет обусловлен главным образом действием гуморальных и клеточных механизмов специфического характера, т. е. В- и Т-системы иммунитета, хотя при химическом и вирусном канцерогенезе приспособительное значение могут иметь неспецифические механизмы связывания (белки крови) и деструкции (ферментные системы крови и тканей) канцерогенов, а также факторы неспецифического ингибирования вирусов, описанные выше. Наличие клеток-мутантов и опухолевых антигенов (описано несколько групп антигенов) является сигналом к иммунной активации и появлению иммунных антител и Т-киллеров, что отчетливо проявляется в повышении резистентности организма к индуцирующим онкогенным факторам

и трансплантации опухолевых клеток. Об этом же свидетельствует резкое возрастание частоты возникновения опухолей, включая лейкозы, при наследственных, врожденных (синдром Ди-Джорджи, Вискотта — Олдриджа и др.) и приобретенных (введение иммунодепрессантов, облучение, спленэктомия, старческая инволюция лимфоидной ткани и др.) иммунных дефицитах. Есть мнение, что само возникновение опухолевых клеток и их начальное размножение первично связаны со слабостью иммунной системы и уменьшением количества нормальных антител и НК-клеток. Наряду с этим в процессе развития и прогрессирования опухоли интенсивность иммунного ответа на тканевые антигены снижается. Иммунорезистентность опухолевых клеток может быть связана с их иммунной селекцией и сохранением клеток с минимальным числом мембранных опухолевых антигенов, со связыванием клеточных опухолевых антигенов антителами (антигенная модуляция), с образованием скрытых форм антигенов, выделением опухолью ингибиторов Т-киллеров и активаторов Т-супрессоров и другими механизмами.

Трансплантационный иммунитет представляет собой состояние повышенной иммуногенной реактивности организма по отношению к пересаженным клеткам, органу или ткани другой, генетически отличающейся особи. Данный вид иммунитета и отторжение трансплантата имеют место при пересадке ксеногенных (разных видов) и аллогенных (одного вида) тканей. Пересадка ауто трансплантата или тканей генетически однородных особей, например однойцевых близнецов или животных чистопородных линий, не вызывает реакции отторжения. Считается, что трансплантационный иммунитет и реакция отторжения связаны с появлением при пересадке в организме реципиента трансплантационных антигенов, которые локализованы на мембранах клеток и интрацеллюлярно. Эти антигены контролируются локусами гистосовместимости соответствующих хромосом. Трансплантационный иммунитет развивается главным образом как ГЗТ с ведущим участием Т-киллеров в качестве эффектора. Вместе с тем в реакции отторжения участвуют и гуморальные антитела. Цитотоксические антитела, особенно в высоком титре, обнаруживаются при повторных пересадках (в состоянии сенсибилизации). Нарастание их титра сопровождается падением уровня комплемента. При гипо- и агаммаглобулинемии, дефиците комплемента, облучении, введении кортикостероидов или антилимфоцитарной сыворотки реципиенту продолжительность жизни трансплантата увеличивается.

Связь разных механизмов и форм иммунитета. Сами по себе дифференцировка и специализация систем, органов, тканей, клеток и молекул в эволюции не могут обеспечить системность и целостность сложных реакций и процессов, протекающих в ре-

альной жизни. Функционально-структурные различия клеток и молекул являются лишь необходимой предпосылкой системного реагирования организма на воздействие повреждающих агентов на всех уровнях жизнедеятельности. В эволюции и в реальной ситуации организм осуществляет поиск и закрепление оптимальных комбинаций относительно простых структур и процессов на основе регуляторных связей на всех уровнях — от метаболического до системного и далее популяционного (Д. С. Саркисов, А. М. Уголев). Это касается свойств отдельных молекул, метаболических путей, субклеточных структур, клеточных коопераций, межорганных и межсистемных комбинаций, а также процессов регенерации, воспаления, гемостаза, лихорадки, иммунитета и других, дающих такой приспособительный эффект, который не может быть получен при действии каждого из входящих в комбинацию компонентов. Комбинация и, в зависимости от необходимости, рекомбинация, обеспечивающие системность реагирования, — наиболее выгодный путь приспособления организма, так как при этом требуются меньшие энергозатраты и использование пластического материала, а также время для достижения нового приспособительного эффекта, чем при создании новых структур. Ч. Дарвин писал, что «природа расточительна на многообразие, но скупа на нововведения». Это в полной мере относится к формированию иммунитета.

Комбинация или избирательная активация доменов (сайтов) одной полифункциональной молекулы обуславливает связь многих реакций в единый процесс. Например, присоединение гепарина к соответствующему сайту фибронектина повышает сродство его микробного и фагоцитарного доменов, участвующих в сопряжении фагоцитоза и гемостаза (активация антитромбина III). Развитие иммунного ответа невозможно без комбинации группы клеточных популяций, включающей моноцит, Т- и В-лимфоциты, из ограниченного числа иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE) вследствие перегруппировки детерминант создается бесчисленное множество специфических антител. Комбинация определенных гуморальных и клеточных специфических и неспецифических реакций в своей совокупности обеспечивает особое явление — иммунитет при той или иной определенной, например бактериальной, инфекции; при действии иного бактериального агента или вируса формируется другая комбинация. Именно так формируются специфичность реагирования по отношению к возмущающему фактору и индивидуальность реагирования на него организма. К этому следует добавить и рекомбинацию компонентов, приводящую к трансформации результата, которая необходима в динамике развития болезни, в том числе при завершении патологического процесса.

Адекватная комбинация и интегрирование процессов и струк-

тур в единую систему в свою очередь требуют создания антагонистической (реципрокной) системы управления, поскольку активация одних образований сопрягается с торможением других. Этого же требует динамика развития заболевания, в процессе которого происходит рекомбинация процессов и структур. Последнее также обеспечивается комбинированием механизмов регуляции разных знака и уровня. Система иммунитета управляется симпатико-адреналовыми и парасимпатическими влияниями (в том числе фагоцитарных клеток), инсулином и глюкокортикоидными гормонами, гормонами тимуса, гормоноидами (простациклин-тромбоксановая и др.), моно- и лимфокинами, среди которых имеются активаторы и ингибиторы функции. Нарушения в системе реципрокного управления, например изменение числа и/или активности Т-хелперов и Т-супрессоров, могут быть ведущим механизмом тяжелых форм патологии или возникновения осложнений неиммунных заболеваний (сахарный диабет, стероидные формы иммунного дефицита и др.). Вместе с тем понятие «антагонистическая, реципрокная, регуляция» отражает лишь противоположные по проявлениям функции управляющие влияния. В системном и организменном аспекте противоположно действующие механизмы управления служат единой цели — достижению оптимальной комбинации реакций и полезного в данных условиях эффекта, т. е. эти регулирующие механизмы функционируют по существу на основе взаимодействия.

Лихорадка

Лихорадка (лат. *febris*, греч. *pirexia* — жар, горячка) известна с глубокой древности как *состояние временного повышения температуры тела вне зависимости от температуры окружающей среды*. Она чаще всего наблюдается при инфекционных болезнях и возникает как активная реакция организма высших теплокровных животных и человека на особые раздражители — *пирогены*. При этом полностью сохраняется теплорегуляция организма, хотя и на более высоком уровне.

В процессе эволюции способность организмов формировать лихорадку возникла относительно поздно, лишь у теплокровных животных с высокоразвитой системой теплорегуляции, обеспечивающей температурный гомеостаз (гомойотермия). У пойкилотермных и холоднокровных животных температура тела на постоянном уровне не поддерживается, и их организм «принимает» температуру окружающей среды при ее колебаниях. Температура тела пойкилотермных животных определяется метаболическими процессами, так называемыми первичной теплотой — окислительными экзотермическими реакциями и вторичной теплотой — энергией, высвобождающейся при распаде АТФ. К го-

мойотермным относятся птицы и млекопитающие, а к *пойкилотермным* — беспозвоночные, рыбы, земноводные и пресмыкающиеся.

Не следует считать, что пойкилотермные животные являются несовершенными в отношении приспособляемости к изменениям температуры окружающей среды — они хорошо адаптируются в условиях своей экологической ниши, иначе такие животные неизбежно вымерли бы. В случае необходимости изменить температуру тела пойкилотермные животные выбирают среду с температурой, соответствующей потребностям организма. Так, при инфекциях они активно перемещаются в среду с высокой температурой, что способствует их выживанию. Если предупредить эту поведенческую реакцию, животные погибают.

Становление в эволюции *гомойотермии* шло по пути совершенствования теплопродукции (химическая теплорегуляция), но особенно — теплоотдачи (физическая теплорегуляция). Физическая теплорегуляция формируется прежде всего в связи с возникновением и развитием нервно-сосудистых образований, усложнением нервной системы и появлением центра теплорегуляции.

Теплопродукция осуществляется в большей мере в мышцах и в меньшей — в висцеральных органах. Выделяют сократительный и несократительный термогенез. Первый обеспечивается произвольными мышечными движениями, мышечной дрожью (непроизвольные подергивания отдельных мышечных групп) и сокращением гладких мышц кожи («гусиная кожа»); второй — обменом веществ, интенсивность которого во многом зависит от действия гормонов (катехоламинов, тироксина, трийодтиронина).

Теплоотдача осуществляется теплоизлучением (радиационная теплоотдача), конвекцией (движением и перемешиванием воздуха вокруг поверхности тела), теплопроводением (отдачей тепла при соприкосновении) и испарением. Теплоотдача этими путями во многом определяется интенсивностью кровотока в сосудах кожи: при переходе, например, от холода к теплу теплоотдача с поверхности кожи увеличивается в десятки раз за счет расширения микрососудов кожи и возрастания скорости кровотока. У человека наибольшее значение имеет испарение. Так, у спортсменов при тяжелом физическом напряжении отдача тепла на 75 % осуществляется испарением, а на 12—13 % — радиацией и конвекцией. Высокая эффективность теплоотдачи при потоотделении видна из следующего: за сутки человек может выделить 10—12 л пота.

Соотношение теплопродукции и теплоотдачи, т. е. тепловой баланс, обеспечивается работой центра теплорегуляции (совокупность терморегулирующих нейронов), который расположен в преоптической области гипоталамуса около дна III желудочка

мозга. Центр включает термочувствительные («термостат») и термоустановочные («установочная точка») нейроны. Термочувствительные нейроны воспринимают сигналы о температуре протекающей здесь крови и от терморепцепторов кожи, мышц и висцеральных органов. В соответствии с этой информацией термочувствительные нейроны изменяют активность термоустановочных нейронов, среди которых выделяют центр теплопродукции (тепловой центр) и центр теплоотдачи (холодовой центр). Считают, что эти два образования находятся в реципрокных отношениях: при повышении температуры тела активируется центр теплоотдачи и подавляется центр теплопродукции, обратное явление имеет место при понижении температуры тела. Термоустановочные нейроны изменяют активность мононейронов, вегетативных симпатических и парасимпатических нейронов, работу эндокринных желез, прежде всего гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Указанные влияния могут изменять продукцию тепла в организме и его отдачу в окружающую среду, нормализуя или смещая тепловой баланс в соответствии с потребностями организма. При разрушении центра теплорегуляции способность организма животных формировать лихорадку утрачивается. Работа данной системы осуществляется на основе саморегуляции: отклонение температуры тела от нормы является стимулом возвращения к норме. Именно этот принцип антагонистической регуляции функций обеспечивает тепловой гомеостаз у теплокровных животных, т. е. их гомойотермность.

У гомойотермных организмов различают две области тела, отличающиеся по температуре и ее колебаниям, — «оболочку» и «ядро». «Оболочка» — это ткани поверхности тела, прежде всего кожа и слизистые оболочки, а также соединительная ткань под ними; «ядро» — это кровь и висцеральные органы. Температура «оболочки» ниже и колеблется больше, чем температура «ядра», причем в обеих областях она неодинаковая, что зависит от уровня кровообращения, величины жирового слоя, интенсивности окислительных процессов. Так, температура на поверхности стопы может составлять 27,0 °С, в подмышечной впадине 36,5 °С, в печени 38,0 °С, а в прямой кишке 37,0 °С. Считается, что верхняя и нижняя температурные границы, несовместимые с жизнью, составляют у человека соответственно 43,0 и 15,0 °С.

Важное значение имеет включение системы теплорегуляции в борьбу организма с повреждающими агентами. Эта система изменяет свою работу при воспалении, аллергии, инфекционном процессе и других состояниях. Формируемая системой теплорегуляции лихорадка может воздействовать на сам патогенный фактор (например, микроорганизмы) и на механизмы защиты организма неспецифического (фагоцитоз) и специфического (антителогенез) характера.

У новорожденных (особенно у детей, рожденных преждевременно) недоразвита прежде всего физическая теплорегуляция, управляющая интенсивностью теплоотдачи. Они легко перегреваются (гипертермия) и переохлаждаются (гипотермия), лихорадочная реакция на пирогены либо отсутствует, либо слабо выражена, протекает атипично. У человека способность к лихорадочной реакции формируется примерно через 1 мес после рождения, но лишь к 4—5 мес она в полной мере приобретает черты, характерные для взрослого.

Лихорадка как реакция организма на раздражители определенного класса — пирогены — сформировалась в эволюции в тесной связи с другими защитными реакциями, а именно с воспалением и иммуногенезом. Поэтому при повреждающих воздействиях все эти реакции тесно переплетаются, определяя взаимобусловленность и потенцирование тех или иных звеньев каждой из них.

Этиология лихорадки. Пирогены и реактивность организма. Причиной развития лихорадочной реакции являются *пирогены* — вещества, обладающие свойством изменять регуляцию температурного гомеостаза и вызывать лихорадку. В соответствии с современной классификацией пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения. Причинами инфекционной лихорадки являются бактерии, вирусы, грибы, простейшие и гельминты. Неинфекционную лихорадку вызывают вещества, образующиеся при разрушении клеточно-тканевых структур организма (клеточно-тканевые пирогены). Весьма распространено отождествление понятий «бактериальные» и «экзогенные пирогены», однако лихорадочная реакция нередко возникает и при действии на организм разнообразных экзогенных факторов небактериального происхождения: физических (травма, ожог, облучение), химических (скипидар, кислоты, основания, сульфазин) и биологических (пептон, чужеродные белки и их гидролизаты). Указанные факторы вызывают лихорадку в результате образования эндогенных пирогенов клеточно-тканевого происхождения.

Бактериальный пироген является липополисахаридом. Он особенно активен у грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов. Способностью вызывать лихорадку обладают и белковые компоненты некоторых возбудителей инфекций (дизентерии, паратифа, туберкулеза).

Клеточно-тканевые пирогены по своей природе являются низкомолекулярными белками, полипептидами, нуклеиновыми кислотами и другими соединениями, которые, как и бактериальные пирогены, реализуют свое пирогенное действие через специализированных посредников лихорадки. Эндогенные пирогены образуются в организме не только при воспалении, аллергии и инфекционном процессе, но и в результате инфарктов органов,

механического повреждения ткани (движущийся камень в мочеточниках, мочевом пузыре и др.), распада клеток при лучевой и ожоговой болезни, некроза опухолевых клеток и т.п.

Экзогенные и эндогенные пирогены являются первичными пирогенами, поскольку они реализуют свое действие через особых посредников, синтезируемых лейкоцитами. Последние обозначают как вторичные, или лейкоцитарные, пирогены. Они непосредственно воздействуют на терморегулирующие нейроны и перестраивают работу системы терморегуляции, вызывая лихорадку.

Развитие лихорадки и ее особенности обуславливаются свойствами не только пирогенных факторов, но и самого организма, его реактивностью. Как было отмечено, лихорадка появляется в эволюции лишь у видов, обладающих гомойотермией, а именно у птиц и млекопитающих. Реактивность организма по отношению к пирогенным воздействиям снижается в пожилом возрасте, что, вероятнее всего, связано со снижением продукции вторичных пирогенов лейкоцитами вследствие падения общей активности клеток, обеспечивающих устойчивость организма к инфекции. Отсутствие лихорадки в пожилом возрасте может стать одной из причин вялого течения воспаления. Конституциональные типы, в частности тип высшей нервной деятельности, аномалии конституции (диатезы) также отражаются на развитии лихорадочной реакции. В организме с возбудимым типом высшей нервной деятельности в отличие от организма с уравновешенным типом пирогенал вызывает более высокую лихорадку.

В медицинском плане в развитии лихорадочной реакции особенно важное значение имеет индивидуальная реактивность, связанная с особенностями центральной и вегетативной нервной регуляции, работой эндокринной и иммунной, а также других физиологических систем. Известно, что стимуляция центральных нейронов фенамином увеличивает, а их угнетение гексеналом снижает лихорадочную пирогеналовую реакцию, а сама реакция протекает при неодинаковых уровне обмена веществ и степени изменения функций кровообращения и дыхания. У больных шизофренией в состоянии депрессии обнаруживается более слабая, чем в норме, реакция на пирогены, напротив, при маниакальном возбуждении эта реакция резко усилена. Изменение симпатико-адреналовых и парасимпатических явлений также отражается на развитии лихорадки. Так, АКТГ и кортизон у больных с повышенной температурой тела оказывают антипиретическое и гипотермическое действие, что при инфекционной лихорадке, помимо других механизмов, может быть связано с торможением образования вторичных (лейкоцитарных) пирогенов. Отмечают, что при гипертиреозе лихорадочная реакция на пирогены протекает остро, а при микседеме она бывает заторможенной, «вялой».

Важным фактором, обуславливающим развитие лихорадки, является место введения или образования пирогенов. Так, воспалительные изменения мозговых оболочек сопровождаются высокой лихорадкой, тогда как обширные повреждения слизистой оболочки кишечника могут протекать с субфебрильной температурой. Введение в боковой желудочек мозга липополисахарида в дозе, которая неэффективна при подкожном и внутривенном введении, вызывает бурную и продолжительную лихорадку. Температура тела значительно повышается при введении пирогенов непосредственно в кровь, при воздействии инфекционных агентов на плевру, при введении в полость суставов. В то же время при введении инфектов или очищенных пирогенов (пирогенал) в почку в первые 1—2 ч, напротив, температура тела снижается (1-я фаза), затем незначительно повышается (2-я фаза). Введение пирогенала в почку может затормозить развитие лихорадки, вызванной предварительной инъекцией того же пирогенала в кровь. Еще С.П.Боткин отмечал, что инфаркты почек и воспалительные процессы в них протекают почти без лихорадки.

Механизмы развития лихорадки. ИЛ-1 и система терморегуляции. В настоящее время установлена идентичность вырабатываемых лейкоцитами вторичных пирогенов с ИЛ-1. Последний рассматривается как вещество, имеющее сродство к терморегулирующим нейронам, перестраивающее работу системы терморегуляции и непосредственно вызывающее лихорадку. Вместе с тем лейкоцитарный пироген нельзя рассматривать лишь как посредник лихорадки. Это соединение высвобождается из лейкоцитов под влиянием не только экзогенных пирогенов, но и факторов, вызывающих местное повреждение ткани с последующим развитием воспаления, аллергии или инфекционного процесса. ИЛ-1 синтезируется практически всеми клетками организма за исключением эритроцитов, однако наиболее активными в этом отношении являются мононуклеарные фагоциты и гранулоциты. Помимо моноцитов, ИЛ-1 активно продуцируется фиксированными макрофагами печени и селезенки, альвеолярными и перитонеальными макрофагами. В организме человека ИЛ-1 способны синтезировать и В-лимфоциты, клетки кожи, мезенгиальные почечные клетки, астроциты и клетки микроглии мозга, эндотелиальные клетки, моноциты крови, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки).

Лейкоцитарный пироген в нормальном состоянии организма в лейкоцитах отсутствует, но быстро образуется при действии патогенных факторов. Он обнаруживается как в клетках, так и на их мембранах, связанный с соответствующими рецепторами. Продукция ИЛ-1 протекает в две фазы — образования и освобождения. В первую фазу происходят захват чужеродного соединения (возможна и рецепторная стимуляция фагоцита эндоген-

ными индукторами) и образование ИЛ-1. В последующем наступает высвобождение ИЛ-1, и он поступает в кровь. ИЛ-1 обладает аутокринным влиянием, т.е. стимулирует в мононуклеарах собственный синтез. В результате в крови уровень ИЛ-1 может значительно возрасти, могут наблюдаться негативные эффекты, как это имеет место при тяжелых инфекциях, особенно сопровождающихся сепсисом и интоксикацией.

ИЛ-1 является одним из наиболее эволюционно ранних факторов, высвобождающимся фагоцитами и проявляющим свойства медиатора воспаления при различных повреждениях. С появлением в эволюции иммуногенеза ИЛ-1 становится фактором, сопрягающим воспаление с иммунной перестройкой. Он стимулирует пролиферацию и созревание иммунцитов, обеспечивает активность НК-клеток и стимуляцию мононуклеаров, т.е. воздействует на А-, Т- и В-системы иммунитета. Полифункциональная активность ИЛ-1 проявляется в интеграции не только воспалительного и иммунного процессов, но и этих процессов вместе с процессом гемостаза. ИЛ-1 повышает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток, вероятно, стимулируя образование тромбоксина А₂, и активирует в печени синтез акселераторов свертывания крови. Это способствует тромбообразованию в сосудах очага воспаления, что становится одним из механизмов изоляции патологического очага от окружающей ткани и фиксации на месте патогенного агента.

Таким образом, *лихорадка является лишь одной из приспособительных реакций организма на повреждение, которые включаются одним соединением — ИЛ-1. Весьма вероятно, что значение лихорадки в том и состоит, чтобы обеспечить высокую эффективность всей совокупности этих приспособительных реакций.* Вместе с тем при избыточном образовании тот же ИЛ-1 вызывает сонливость, снижение аппетита, миалгии и артралгии, усиление катаболизма белков мышечной ткани, чрезмерное падение уровня железа и цинка в плазме крови и др.

Под влиянием ИЛ-1 нейроны-терморцепторы воспринимают нормальную температуру крови как сниженную и перестраивают в связи с этим работу нейронов термоустановочной области центра. В результате активируется центр теплопродукции (химическая теплорегуляция). Таким образом, тепловой баланс организма переходит на другой, более высокий уровень, температура тела повышается при полном сохранении регуляции температурного гомеостаза, что и лежит в основе возникновения лихорадки. Команды терморегулирующих нейронов реализуются к органам-мишеням по нейроэндокринным каналам через локомоторные, вегетативные и эндокринные связи. Активация локомоторных и симпатико-адреналовых влияний обеспечивает возрастание сократительного и несократительного термогенеза; сим-

патические нейрогормоны (катехоламины) не только увеличивают теплопродукцию за счет стимуляции окислительных процессов, но и ограничивают теплоотдачу вследствие спазма мелких артериальных сосудов кожи. Ограничение теплоотдачи может быть связано также с ослаблением парасимпатических влияний, усиливающих потоотделение, саливацию, кровообращение в коже и слизистых оболочках. Считается, что в возникновении лихорадки важную роль играет увеличение инкреции гормонов щитовидной железы — тироксина и трийодтиронина. Последние повышают теплопродукцию за счет усиления окислительных процессов в тканях. При возрастании температуры тела обратные афферентные влияния гуморальным (температура крови) и рефлекторным (от терморецепторов кожи и других органов) путями несут информацию об эффективности реализации команд, степени подъема температуры. Эта информация сравнивается с новой программой работы центра теплорегуляции, температура корректируется и устанавливается на требуемом уровне.

Рассмотренную выше совокупность механизмов формирования лихорадочной реакции следует считать лишь самой общей схемой, в которой еще много неизвестных и дискуссионных положений. Прежде всего это касается механизмов действия лейкоцитарного пирогена (ИЛ-1) на термочувствительные нейроны гипоталамуса. Прямых данных о проницаемости гематоэнцефалического барьера для ИЛ-1 нет, и поэтому в литературе обсуждаются две точки зрения. В соответствии с первой ИЛ-1 образуется на периферии, доставляется к мозгу кровью и проходит в ткань мозга в области циркумвентрикулярных образований, где гематоэнцефалический барьер не развит. В соответствии с другой точкой зрения ИЛ-1 синтезируется местно, в самой мозговой ткани; во всяком случае показано, что культивированные *in vitro* астроциты и клетки микроглии под влиянием первичных пирогенов образуют ИЛ-1-подобные вещества. Есть доказательства в пользу того, что ИЛ-1, стимулируя циклооксигеназу, усиливает мембранный синтез простагландинов, прежде всего ПГЕ₁ и ПГЕ₂, которые и изменяют порог восприятия термочувствительных нейронов. Полагают, что и другие нейротрансмиттеры могут быть медиаторами лихорадочной реакции, указывают на важную роль норадреналина, серотонина, ацетилхолина, дофамина, цАМФ, таурина, ГАМК, брадикинина, тиролиберина, эндогенных опиоидов, а также АКТГ и кортиколиберина.

В соответствии с принципом антагонистической регуляции функций, помимо посредника лихорадки ИЛ-1, в организме, в том числе на уровне мозга, действуют антагонисты, которые могут ограничивать степень подъема температуры и другие эффекты ИЛ-1, а в случае необходимости прерывать влияние ИЛ-1. К таким антагонистам следует отнести вырабатываемый в сред-

ней доле гипофиза α -меланоцитстимулирующий гормон, который подавляет пиретическую активность ИЛ-1.

В развитии лихорадочной реакции важное значение имеют не только нейротрансмиттеры (норадреналин, ацетилхолин, серотонин и др.) и гормоны (тиролиберин, тироксин, α -меланоцитстимулирующий гормон и др.), но и центрогенные и афферентные влияния, конвергирующие к терморегулирующим нейронам. Известно, например, что выраженность лихорадочной реакции во многом зависит от состояния высших отделов мозга; изменение степени активации корковых нейронов под влиянием кофеина или наркотиков отражается на величине лихорадки, возникающей в ответ на введение пирогенала.

Стадии развития лихорадки и изменения теплового баланса организма. Вне зависимости от природы первичных пирогенов и формы лихорадочной реакции обнаруживаются три стадии этой реакции: подъем (*st. incrementi*), стояние (*st. fastigii*) и снижение (*st. decrementi*) температуры тела. Каждая из этих стадий формируется вследствие изменения теплового баланса организма, который в свою очередь определяется деятельностью центра терморегуляции. Первая стадия лихорадки характеризуется положительным тепловым балансом, т.е. преобладанием теплопродукции над теплоотдачей. В организме накапливается тепло, и температура тела возрастает. Вторая стадия характеризуется формированием равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей, при этом обе они поддерживаются на более высоком, чем в норме, уровне. Третья стадия лихорадки характеризуется отрицательным тепловым балансом, т.е. преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией. Организм теряет тепло, и температура тела снижается до нормы.

Первая стадия лихорадки развивается по-разному. Это может быть повышение температуры тела, достигающее высоких значений в течение нескольких часов. Может быть и медленное возрастание температуры тела, достигающее относительно умеренных цифр в течение нескольких дней. Быстрое возрастание температуры тела прежде всего связано с резким ограничением теплоотдачи. При этом теплопродукция может тоже возрастать, но постепенно и незначительно. Возникает спазм мелких сосудов кожи и слизистых оболочек, что приводит к понижению их температуры. Последнее формирует соответствующую афферентацию от терморцепторов, человек ощущает озноб, хотя температура крови прогрессивно возрастает. Возникает своеобразная ситуация: тепло накапливается в организме, температура внутренней среды повышается, но вследствие падения чувствительности терморегулирующих нейронов организм ощущает охлаждение, все больше ограничивает теплоотдачу и даже в некоторой степени увеличивает теплопродукцию. Последнее обеспе-

чивается мышечной дрожью и сокращением гладких мышц кожи («гусиная кожа»). Еще в XIX в. врачи отмечали, что «во время быстрого повышения температуры больной испытывает ощущение сильнейшего холода и начинает дрожать всем телом, от головы до ног... Все указывает на сходство между лихорадочным ознобом и ознобом от внешнего холода. Если больной находится в неподвижном состоянии и хорошо прикрыт, озноб постепенно проходит, но стоит ему только зашевелиться или приподнять одеяло, и уже прикосновение холодного участка последнего или движения малейшей струйки воздуха оказывается достаточным для вызывания нового приступа озноба» [Угетти Г., 1896]. Недаром в отечественной медицинской литературе того времени три стадии лихорадки называли по характерным признакам — стадии озноба, жара и пота. При постепенном подъеме температуры тела наблюдаются умеренное возрастание теплопродукции и ограничение теплоотдачи; озноб отсутствует.

Во вторую стадию лихорадки увеличение температуры тела прекращается, и она стабилизируется на повышенном уровне. Стабилизация температуры тела в этой стадии связана с установлением равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей. Ощущение холода и озноб исчезают, и человек может испытывать чувство жара, нередко видна гиперемия кожи и слизистых оболочек. На данной стадии лихорадки организм активно поддерживает температуру тела и афферентные или гуморальные воздействия, направленные на дополнительное ее повышение или понижение, оказываются менее эффективными, чем в норме. Иначе говоря, в условиях лихорадки терморегулирующие нейроны в определенной степени изолируются от дополнительных влияний.

Третья стадия лихорадки в определенной мере связана с первой: нередко при быстром подъеме температуры тела наблюдается и быстрое (критическое) ее падение, а при медленном подъеме — также медленное (литическое) понижение. При быстром падении температуры тела отрицательный тепловой баланс достигается в первую очередь за счет резкого увеличения теплоотдачи при медленном снижении теплопродукции. Бывают случаи, когда теплоотдача держится на повышенном уровне относительно долго и даже несколько нарастает. Ускоренная отдача тепла при этом осуществляется за счет резкого увеличения потоотделения («стадия пота»).

Вопрос о том, с чем связаны особенности теплоотдачи и теплопродукции и соответственно вариации скорости подъема и падения температуры тела, нельзя считать полностью решенным. Очевидной представляется важная роль при этом природы первичного пирогена, поскольку критический подъем и критическое падение температуры тела наиболее часто наблюдаются при

определенных инфекциях, например при крупозной пневмонии и гриппе. Может иметь значение также высокая лабильность механизмов физической терморегуляции как более эволюционно молодого механизма, быстро реагирующего (по сравнению с химической терморегуляцией) на разного рода стимулы. Существенную роль играют индивидуальные особенности организма, в частности реактивные свойства терморегулирующих и чувствительность нейронов к первичным и вторичным (лейкоцитарным) пирогенам, уровень и активность мононуклеарных фагоцитов, состояние вегетативной нервной и эндокринной систем регуляции и т. п. Некоторые первичные пирогенные соединения (например, сальмонеллезный эндотоксин и др.), помимо стимуляции выработки лейкоцитами вторичного пирогена (ИЛ-1), могут оказывать непосредственное разобщающее действие на окислительное фосфорилирование в митохондриях клеток разных тканей. Этот фактор, как и названные выше, может обуславливать особенности изменения температуры тела на всех трех стадиях лихорадки.

Классификация и формы лихорадочной реакции. Лихорадка рассматривается как типовое явление, возникающее под влиянием пирогенных раздражителей, имеющее стереотипные проявления в виде закономерных изменений теплового баланса и температуры тела вне зависимости от температуры окружающей среды и наблюдающееся при многих заболеваниях. Несмотря на стандартность, стереотипность проявлений лихорадочной реакции, в каждом конкретном случае она отличается особенностями, которые определяются нозологической формой заболевания, свойствами первичного пирогена и индивидуальными свойствами организма. Эти особенности выражаются в различной скорости подъема и падения температуры тела, в степени максимального ее подъема до стадии стояния, а также в типе температурной кривой при лихорадке. Тип температурной кривой может быть настолько характерен для некоторых болезней, что служит ценным диагностическим признаком.

Для классификации лихорадки используют *этиологический принцип*, в связи с чем выделяют *инфекционные* и *неинфекционные лихорадки*. Нередко в литературе используют понятия, отражающие конкретную причину повышения температуры тела (например, «солевая лихорадка») или же название физиологической системы, изменение деятельности которой привело к этому температурному подъему («нейрогенная лихорадка», «эндокринная лихорадка» и др.). При лихорадке температурный гомеостаз не нарушен: он только переходит на новый, более высокий, уровень с «целью» стимуляции приспособительных процессов в организме.

По степени максимального подъема температуры тела выделяют субфебрильную (не выше 38 °С), фебрильную, или умерен-

ную (38—39 °С), пиретическую, или высокую (39—41 °С), и гиперпиретическую, или чрезмерную (выше 41 °С), лихорадку.

По особенностям суточных колебаний температуры выделяют постоянную лихорадку (*febris continua*), при которой утренне-вечерние колебания температуры тела не превышают 1,0 °С, послабляющую лихорадку (*febris remittens*), при которой утренне-вечерние колебания температуры тела составляют 1,5—2,0 °С, но не доходят до нормы, и перемежающуюся лихорадку (*febris intermittens*), которая характеризуется еще большими, чем 2,0 °С, колебаниями температуры тела и в утренние часы доходит до нормы и даже может падать ниже нее. Выделяют также изнуряющую лихорадку (*febris hectica*), для которой типичны большие подъемы температуры тела и их снижение в диапазоне 3,0—5,0 °С, как это бывает при тяжелых гнойных инфекциях и сепсисе. Возвратная лихорадка (*febris recurrens*) характеризуется периодами повышенной и нормальной температуры тела, продолжительность каждого из которых может колебаться от одних до нескольких суток; такая лихорадка наблюдается при возвратном тифе, лимфогранулематозе, малярии и др. Нередко выделяют атипичную лихорадку (*febris atypica*) с характерными несколькими подъемами (падениями) температуры тела в течение суток, т. е. с нарушением утренне-вечерней ритмики, как это может быть при сепсисе. В случаях хронических инфекционных заболеваний может возникать эфемерная лихорадка (*febris ephemera*) — кратковременное небольшое повышение температуры тела (37,5—38,0 °С) с неустойчивыми утренне-вечерними колебаниями. Тип температурной кривой является «опорным пунктом» диагностики и прогнозирования течения заболевания. Однако в настоящее время в связи с широким применением антибиотиков и жаропонижающих средств типичные формы температурных кривых встречаются нечасто. Иногда же лихорадку изначально подавляют с помощью салицилатов, нарушая ее естественное течение и снижая ее приспособительное значение.

Конкретные физиологические механизмы суточных смещений регулирования температурного гомеостаза неизвестны. Очевидно, что эти смещения, как и смещения сезонного регулирования, отражают ритмические процессы, происходящие в организме в связи с соответствующими изменениями в среде обитания. Нарушения суточной ритмики температуры тела при лихорадке являются прогностически неблагоприятным признаком. Они свидетельствуют о начале токсического повреждения термонеионов мозга, о начале их перехода от адаптивной активации к истощению, что проявляется нарушением регулирования температуры. Подобные ситуации обычно возникают в тех случаях, когда этиологический фактор, помимо обычного пирогенного эффекта, вызывает прямое, нерегуляторное увеличение теплопро-

дукции в тканях, например, вследствие разобщения биологического окисления. В эксперименте сходная картина наблюдается у новорожденных животных с неустойчивой теплопродукцией, а также при введении бактериальных пирогенов в чрезмерно высоких дозах.

Обмен веществ, физиологические процессы и морфологические изменения в организме при лихорадке. В основе отклонений обмена веществ, функций разных органов и систем, а также их морфологических изменений при лихорадке следует выделять три группы механизмов. Первые формируют собственно лихорадку, что требует изменения нейроэндокринных влияний, обмена веществ и физиологических процессов; вторые связаны с действием на организм самой повышенной температуры тела при уже возникшей лихорадке; третьи являются следствием интоксикации той или иной степени, которая может иметь место и при инфекционной, и при неинфекционной лихорадке.

На высоте лихорадки, как правило, азотистый баланс отрицательный вследствие усиленного протеолиза, увеличиваются уровень остаточного азота в крови и протеолитическая активность сыворотки. В печени и мышцах снижается количество гликогена, наблюдается гипергликемия, в крови повышается концентрация лактата и пирувата. Усиливается липолиз и регистрируется гиперкетонемия. Лактацидемия и гиперкетонемия приводят к возникновению метаболического ацидоза. Это связано, вероятно, с интенсификацией окислительных процессов, с увеличением потребности организма в кислороде и, несмотря на стимуляцию газотранспортных систем, с возникновением относительной гипоксии. В увеличении потребности организма в кислороде немаловажное значение имеет активация симпатико-адреналовой системы и тиреоидной функции щитовидной железы. Вместе с тем усиленный распад белка многие авторы связывают не с собственно лихорадкой, а с возникающими при ней потерей аппетита, голоданием и интоксикацией, так как введение очищенного пирогена (пирогенала) или смеси бактериального токсина с соответствующей антитоксической сывороткой такого явления не вызывает.

Деятельность нервной системы (особенно ее высших отделов) при лихорадке существенно перестраивается, причем это нередко происходит под влиянием лейкоцитарного пирогена еще до возрастания температуры тела и в стадии ее подъема. Предполагают, что ранние изменения функции высших отделов мозга развиваются под влиянием непосредственного действия ИЛ-1 и лишь позднее, на стадии стояния, проявляется влияние собственно высокой температуры тела, отклонений обмена веществ и параметров гомеостаза. В стадии стояния при умеренной лихорадке изменения ЦНС становятся менее выраженными, отмеча-

ется некоторое повышение возбудимости нейронов, но при высокой и продолжительной лихорадке угнетение возбудимости сохраняется или даже нарастает. При высоком уровне лихорадки могут быть тошнота и рвота, а при выраженной интоксикации — бред, галлюцинации, судороги и даже потеря сознания (особенно у детей).

Сами пирогены и лихорадка являются стрессорными факторами и вызывают активацию симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, причем ИЛ-1 некоторые авторы рассматривают в качестве одного из медиаторов стресса. Активация симпатико-адреналовой системы и гиперкатехоламинемия в период подъема температуры тела имеют важное значение в перераспределении крови с понижением кровотока через сосуды кожи и слизистых оболочек, что способствует ограничению теплоотдачи. Как при общем адаптационном синдроме, под влиянием пирогенов происходят гипертрофия и гиперплазия коры надпочечников вследствие усиленного выхода из передней доли гипофиза АКТГ, а в крови увеличивается концентрация глюкокортикоидов. Уровень этих гормонов под влиянием первичных и вторичных пирогенов повышается раньше, чем регистрируется подъем температуры тела. При лихорадке возрастают активность щитовидной железы и инкреция тиреоидных гормонов, происходит стимуляция внешнего дыхания, что особенно ярко проявляется при высокой лихорадке в стадии стояния, когда дыхание становится частым и поверхностным. Считается, что увеличение температуры тела на 1°C повышает частоту дыхательных экскурсий на 3 в минуту.

Лихорадочная реакция сопровождается существенными отклонениями центрального, периферического и микроциркуляторного кровообращения, которые участвуют в формировании самой лихорадки. Наиболее характерна централизация кровообращения с ограничением регионарного и микроциркулярного кровотока через поверхностные сосуды кожи и слизистых оболочек, вследствие чего уменьшается теплоотдача. При этом регионарное кровообращение в мозге, печени и почках может увеличиваться.

Лихорадка сопровождается повышением частоты сердечных сокращений. Прирост температуры тела на 1°C увеличивает пульс на 8—10 уд./мин. Однако есть инфекции, при которых на фоне лихорадки возникает брадикардия, например брюшной тиф. Возрастание частоты сердечных сокращений связывают с непосредственной активацией клеток пейсмекера сердца под влиянием повышенной температуры тела, однако при этом трудно исключить определенную роль увеличения симпатико-адреналовых влияний и уровня тиреоидных гормонов. Изменения артериального давления также зависят от характера инфекционного процесса, типа температурной кривой, стадии лихорадки и других факторов. Довольно часто в стадии подъема температуры

тела артериальное давление повышается, а в стадии стояния и особенно снижения температуры тела — снижается. Это бывает при скарлатине, дифтерии, малярии и др. Однако при других инфекциях, например при сыпном тифе, брюшном тифе или дизентерии, артериальное давление чаще всего не возрастает, а уменьшается. Особенно опасно резкое падение высокой температуры тела в третью стадию лихорадки, когда может возникать острая сосудистая недостаточность — коллапс.

При пирогеналовой лихорадке у животных сначала возникает лейкопения, в дальнейшем развивается нейтрофильный лейкоцитоз с абсолютной или относительной эозино- и моноцитопенией. ИЛ-1 стимулирует нейтрофилопоз, поэтому может регистрироваться ядерный сдвиг влево; при выраженной инфекционной интоксикации может возникать регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг влево. При лихорадке увеличивается образование грубодисперсных фракций белка (протромбин, фибриноген, глобулины), появляются белки «острой фазы», возрастает фибринолитическая активность крови, но уровень альбуминов обычно уменьшается. Указанные изменения состава крови во многом связаны с действием ИЛ-1 на печень.

При лихорадке обнаруживается снижение активности системы пищеварения. Снижаются аппетит, секреция и активность ферментов слюны, в полости рта возникает сухость. Секреторная функция желудка обычно ослабляется и в сложно-рефлекторную, и в нейрохимическую фазы, особенно в первый период лихорадки. Во втором периоде лихорадки желудочная секреция может возрасти, а моторная и эвакуаторная функции снижаются. Обнаруживается ослабление внешнесекреторной функции поджелудочной железы, желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени, секреторной и моторной деятельности кишечника. Нередко появляются запоры, усиливаются бродильные и гнилостные процессы в кишечнике, метеоризм. Вместе с тем при кишечных инфекционных заболеваниях наряду с лихорадкой вследствие соответствующей органотропности инфекта (дизентерия, сальмонеллез и др.) отмечаются увеличение моторики кишечника и диарея, а также тошнота и рвота. Последние обычно наблюдаются на высоте лихорадки при разных инфекциях вследствие интоксикации. Рвота и диарея могут стать причинами гиповолемии, нарушений электролитного обмена (гипонатриемия) и кислотно-основного состояния (энтеральный ацидоз). По мнению П.Н.Веселкина, большинство функциональных изменений со стороны поджелудочной железы, печени и желудочно-кишечного тракта, наблюдающихся при лихорадочных заболеваниях, связано не столько с лихорадкой, сколько с интоксикацией и нерегуляторным влиянием пирогенов. В частности, при отсутствии интоксикации во время лихорадки, вызванной пиро-

геналом, возрастают мочевино- и фибриногенсинтетическая функция печени, ее антитоксическая деятельность, устойчивость гепатоцитов к повреждающему эффекту CCl_4 , а также потребление O_2 , активность ферментов цикла Кребса и генерация АТФ.

Мочеобразовательная и мочевыделительная функции почек при лихорадке подвергаются значительным изменениям.

В стадию подъема температуры диурез незначительно увеличивается, вероятно, в результате возрастания почечного кровотока и повышения фильтрации. Во время стадии стояния температуры на высоком уровне диурез обычно падает вследствие гиповолемии и снижения почечного кровотока. Усиленный протеолиз и задержка хлоридов в тканях, а также гипоальбуминемия приводят к усиленному поступлению в ткани воды, что сопровождается снижением ее выделения почками и потовыми железами. Напротив, в стадии падения температуры тела диурез увеличивается. Одновременное критическое падение температуры тела, усиленное выведение воды и хлорида натрия могут стать причиной уменьшения массы тела и так называемого хлорного кризиса с развитием коллапса.

При высокой лихорадке в клетках миокарда, печени и скелетных мышц исчезает гликоген, регистрируются набухание митохондрий и гомогенизация их крист, могут быть вакуолизация и разрушение митохондрий, имеются признаки отека клеток и межклеточного вещества. В клетках паренхиматозных органов наблюдается дистрофия, в частности мукоидное набухание и жировая инфильтрация.

Описанную лихорадочную реакцию следует отличать от так называемого *гипертермического синдрома и гипертермии*. Первый синдром характеризуется внезапным резким подъемом температуры тела до 42—43 °С, наблюдается при различных патологических процессах в головном мозге, а также как осложнение наркоза (чаще фторотанового в сочетании с миорелаксантами). Возникновение этого синдрома связывают со структурно-функциональными нарушениями гипоталамических центров терморегуляции. Важную роль в развитии гипертермического синдрома придают генетической неполноценности клеточных мембран мышечной ткани: при наркозе и действии миорелаксантов усугубляется дефект мембран, нарушается метаболизм мышечной ткани, стимулируются актин и миозин, мышечные волокна приходят в состояние длительного тонического сокращения. Гипертермический синдром, связанный с наркозом, протекает очень тяжело и в большинстве случаев заканчивается смертью.

Гипертермия отличается от лихорадки тем, что ее возникновение не связано с действием пирогенов. Она возникает при высокой температуре среды обитания (экзогенная форма) в результате недостаточности системы терморегуляции. В первой

стадии (стадии компенсации) гипертермии, несмотря на повышение температуры окружающей среды, температура тела сохраняется нормальной вследствие увеличения теплоотдачи и уменьшения теплопродукции. Однако в дальнейшем, в стадии относительной компенсации и декомпенсации, вследствие угнетения механизмов теплоотдачи и нарастания теплопродукции температура тела повышается. Это указывает на срыв теплорегуляции и утрату гомеотермии: температура организма становится равной температуре среды. При гипертермии в стадии декомпенсации регулируемость температуры утрачивается и реакция терморегулирующих нейронов на любые сигналы выпадает. Это означает, что имеет место тяжелое нарушение теплорегуляции. Особенно опасен тепловой удар, или острая гипертермия, при котором первая и вторая стадии гипертермии отсутствуют и практически сразу возникает третья стадия декомпенсации. Тепловой удар возникает обычно в случае сочетания чрезмерно высокой температуры окружающей среды и резкого ограничения теплоотдачи. Помимо этого, существует солнечный удар, который относится к местной гипертермии и возникает в случае действия прямых солнечных лучей на голову. Температура тела повышается вторично вследствие угнетения центра теплорегуляции. При тепловом и солнечном ударе происходит потеря сознания, появляются судороги, угнетаются дыхание и кровообращение.

Значение лихорадки для организма. Лихорадку следует рассматривать в качестве приспособительной реакции организма, сущность которой состоит в том, что повышение температуры тела активизирует другие защитные реакции организма (воспаление, гуморальные и клеточные механизмы иммунитета), является как бы их катализатором. Именно поэтому терапию пирогенолом используют у ослабленных и пожилых больных с целью оптимизации течения воспаления, стимуляции развития иммунитета, усиления выведения токсических продуктов, регенерации тканей и т. п. Известно, что подавление лихорадки, например, вызванной у кроликов возбудителем паратифа, приводит к ранней гибели животных. Инфекционные процессы у людей, не реагирующих лихорадкой на бактериальные и вирусные пирогены, протекают тяжело и нередко приводят к гибели.

В условиях лихорадки в крови увеличивается уровень лизоцима, пропердина, комплемента, фибронектина, β -лизинов, естественных антител и других факторов резистентности. Активируются ретикулоэндотелиальная система и фагоцитоз. Повышение температуры тела может увеличивать на 100 % фагоцитарную активность (А.Д.Адо). При лихорадке усиливаются окислительные процессы, активируются функция газотранспортных систем и выделительная функция почек.

Помимо положительного, лихорадка оказывает и отрицательное влияние на организм. Считают, что повышение температуры тела при лихорадке до 39—40 °С приводит к расстройству обмена веществ, морфологии клеток и их функции, что требует использования жаропонижающей терапии. Вместе с тем необходимо дифференцировать негативное значение собственно лихорадки и нередко сопутствующей ей при инфекционном процессе интоксикации организма. Следует учитывать, что такие расстройства, как галлюцинации и бред, рвота, токсико-инфекционный шок или коллапс, аритмии, ДВС-синдром, дистрофия клеток и тяжелые изменения гомеостаза (гиповолемия, ацидоз и т.п.), наблюдаемые при тяжелых инфекционных процессах, не являются ни прямым следствием лихорадки, ни обязательным звеном ее развития. С. П. Боткин, подчеркивая приспособительное значение лихорадки, указывал на разнообразие функционального состояния ЦНС при одинаково высокой лихорадке в зависимости от особенностей болезни. В частности, при сыпном тифе грубо нарушается ориентация больного, возникает бред, а при туберкулезе, напротив, сохраняется полная ясность сознания, хотя и регистрируется более высокая лихорадка.

Таким образом, приспособительный, целесообразный характер лихорадочной реакции, как и всякой другой адаптивной реакции организма, является относительным: если отсутствие лихорадки или ее низкий уровень отрицательно сказывается на течении инфекционного процесса, свидетельствуя об определенной ареактивности организма, то чрезмерно высокая лихорадка создает опасную ситуацию в организме, требующую соответствующей коррекции. В целом следует согласиться с П. В. Веселкиным в том, что «развитие лихорадочной реакции в эволюции свидетельствует о том, что для выживания популяций она имеет положительное значение. Если бы способность лихорадить возникла даже только как бесполезная (тем более вредная) мутация, она была бы отброшена естественным отбором и не достигла бы наибольшего развития у высших гомойотермных и человека».

Боль

Боль (лат. *dolor*, греч. *nocens* — боль) — ощущение негативного характера, довольно часто встречающееся как в норме, так и в условиях патологии. Это чувство, формирующееся в результате действия повреждающих факторов и являющееся следствием деятельности целостной (ноцицептивной) системы. Данная система включает собственно ощущение боли, нейронные ансамбли, ответственные за эмоционально-мотивационные процессы и память (боль особенно легко и устойчиво фиксируется в аппаратах памяти), локомоторные, вегетативные и обменные проявления.

В одних случаях имеет место острая кратковременная (укол кожи руки булавкой — отдергивание руки), а в других — постоянная непереносимо мучительная боль. Она может возникать и в результате даже крайне незначительного и кратковременного изменения какой-либо константы организма, и при жизненно опасных отклонениях гомеостаза. В этом случае боль является сигналом опасности, который предупреждает о возникновении дальнейших повреждений организма. Сигнальность и предупредительный характер реагирования широко распространены в организме, обуславливая биологическую целесообразность его реакций и способствуя сохранению гомеостаза, а следовательно, нормальной жизнедеятельности. Аналогичным образом поддерживается температура крови при повышении температуры среды вследствие стимуляции чувствительных терморепцепторов кожи, pO_2 артериальной крови при дефиците кислорода в среде обитания вследствие стимуляции высокочувствительных хеморецепторов синокаротидных телец, уровень глюкозы в крови при ее даже незначительном снижении вследствие стимуляции хеморецепторов гипоталамуса и т.д. Хотя боль сама по себе может стать повреждающим фактором, однако и в этом случае она сохраняет сигнальное значение: например, становится причиной обращения больного к врачу.

Трудность анализа боли заключается в том, что она является неоднородным по структуре ощущением и включает два вида чувствительности — «эпикритическую» и «протопатическую». В этом легко убедиться, если проанализировать чувство боли, возникающее при достаточно сильной механической травме (удар локтем по острому предмету, ущемление пальца и др.). Вначале возникает *острая локализованная боль*, которая быстро исчезает в случае прекращения воздействия патогенного фактора. Данное болевое ощущение имеет низкий порог, и его степень возрастает с увеличением интенсивности повреждения (градуальность болевого ощущения). Именно эта боль вызывает обычно адекватные защитные рефлексы, например отдергивание руки, когда рука наталкивается на острый предмет. В дальнейшем развивается так называемая *отставленная боль*. Она отличается ноющим характером, тяжестью, часто мучительностью. Помимо длительного латентного периода и непереносимости, для боли данной формы характерны диффузность (например, болит вся рука) и продолжительность ощущения боли, несмотря на прекращение действия травмирующего фактора. Это ощущение боли имеет высокий порог и подчиняется закону «все или ничего» (градуальность болевого ощущения отсутствует). Такая боль может сопровождаться генерализованными локомоторными реакциями, а также вегетативными расстройствами: тошнотой, сильным потоотделением, иногда падением артериального давления. Существенно, что тактильное воздействие на ушибленное

место ослабляет болевые ощущения обоих видов. Все это позволяет считать, что *болевое ощущение включает начальную («эпикритическую») боль, отставленную («протопатическую») боль и тактильное ощущение, подавляющее две первые.* При регенерации и восстановлении функции перерезанного чувствительного нерва первоначально восстанавливается отставленное болевое ощущение, затем начальная боль и лишь позднее тактильная чувствительность.

Считается, что отставленная боль является наиболее древним видом чувствительности; она формируется в таламических сенсорных центрах. Начальная боль является более молодым видом чувствительности; она формируется, как и тактильная чувствительность, в корковых сенсорных центрах. «Эпикритическая» болевая чувствительность как тонко дифференцируемая обычно сигнализирует о повреждении кожных покровов и слизистых оболочек, а «протопатическая» болевая чувствительность как плохо дифференцируемая часто сигнализирует о висцеральных повреждениях.

Принято считать, что болевое ощущение сформировалось в процессе эволюции как приспособительное свойство. С помощью этого свойства живые организмы реагировали на такие раздражители, которые непосредственно угрожали их существованию. Иначе говоря, *эволюция жизни стала возможной только потому, что организмы приобрели способность различать угрожающие жизни воздействия и соответствующим образом реагировать на них.*

Пока трудно ответить на вопрос о том, в какой форме болевая чувствительность имела у элементарных живых существ, какие этапы развития она проходила и какие конкретные механизмы осуществляли эту чувствительность. Вместе с тем уже сейчас можно предположить, что развитие болевого ощущения шло от восприятия прямого воздействия к сигнальному, от «протопатического» к «эпикритическому» и далее к тактильному ощущению. На всех этапах эволюции болевое ощущение сохраняло свое приспособительное значение; оно было направлено на предупреждение возникновения и распространения повреждений. В сложных организмах приспособительное значение боли особенно возросло в связи с включением боли в другие процессы, например в травматический и воспалительный.

Боль всегда сопровождает травматический (например, раневой) процесс и воспаление. Она вызывает лейкоцитоз, повышает активность фагоцитов, может сопровождаться лихорадкой и другими адаптивными явлениями. В формировании связи между всеми этими процессами важное значение имеют активация симпатико-адреналовой системы, изменение гормональных и других гуморальных влияний.

Механизмы формирования боли. Вопрос о том, что служит пусковым фактором боли, включающимся при повреждении тканей, в полной мере не решен. Существует точка зрения, в соответствии с которой возникновение боли связано с угнетением биологического окисления, т. е. с местной гипоксией в поврежденной ткани. Возникновение, развитие и совершенствование живого на Земле оказались возможными вследствие появления кислорода и биологического окисления, обеспечивающего высокоэффективный путь получения энергии в форме АТФ. Нейроны (в том числе их рецепторные образования) по сравнению с другими клеточными популяциями являются наиболее энергозависимыми и, вероятно, могут формировать ноцицептивный сигнал при отрицательном смещении энергетического баланса, т. е. при дефиците АТФ.

В последние годы в возникновении боли важное значение придают *медиаторам боли*, которые высвобождаются в ткани при ее повреждении, т. е. опять-таки при угнетении биологического окисления. К таким медиаторам боли относят гистамин, кинины (брадикинин, калидин и др.), простагландины, возможно, ацетилхолин и некоторые метаболиты, в частности H^+ и K^+ . В зависимости от концентрации данные вещества могут вызывать разнообразные по характеру и степени болевые ощущения: покалывание, жжение, сжимающую или режущую боль. Существуют специализированные *болевые рецепторы, или ноцирецепторы*, которые представляют собой свободные (некапсулированные) нервные окончания, расположенные в разных тканях: коже, слизистых оболочках, оболочках мозга, брыжейке, плевре, брюшине и др. Медиаторы боли воздействуют на данные рецепторы, в результате чего формируется болевой, ноцицептивный сигнал. В отличие от всех других рецепторов ноцирецепторы неспособны к адаптации.

Каждый вид чувствительности, принимающий участие в организации боли, имеет свои *афферентные пути и проекционные зоны*. Миелинизированные волокна со сравнительно высокой скоростью проведения возбуждения (около 11 м/с) проводят сигналы, формирующие начальное болевое ощущение, а немиелинизированные волокна со сравнительно низкой скоростью проведения возбуждения (около 1 м/с) проводят сигналы, формирующие отставленное болевое ощущение. Возникновение начального болевого ощущения, как и тактильного, обеспечивается спиноталамо-кортикальной афферентной системой, тогда как развитие отставленного болевого ощущения — спиноталамической афферентной системой.

Центральные механизмы формирования и регуляции боли довольно сложны и в полной мере не исследованы. Афферентные болевые сигналы изменяют деятельность всей ЦНС. При

болевого стимуляции повышается возбудимость зрительного и слухового анализаторов, но снижается возбудимость других анализаторов. Вовлечение в процесс отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса при ноцицептивном раздражении создает эмоциональную окраску восприятия боли. Гипоталамические структуры обеспечивают включение вегетативного компонента болевой реакции, что проявляется тахикардией и артериальной гипертонией, учащением дыхания, перераспределением крови в определенные группы мышц, гипергликемией и др. В формировании вегетативного компонента ноцицептивной системы существенная роль принадлежит увеличению симпатико-адреналовых влияний и активации гипофизарно-надпочечниковой системы. Целенаправленная поведенческая реакция избегания вредоносной ситуации обеспечивается включением локомоторного компонента, в формировании которого участвуют мотонейроны разных уровней нервной системы, включая спинальные и корковые нейроны.

При действии одного и того же повреждающего агента интенсивность болевого ощущения и его проявления могут изменяться в широких пределах. Тяжесть боли во многом зависит от того, в какой степени на ней фиксировано внимание. Если отвлечь внимание, то ощущение боли ослабевает. В экстремальной ситуации (ранение в бою) человек может вообще не ощущать боли. Повышение порога болевого ощущения — довольно частое явление в патологии; оно может возникать при ранении чувствительного нерва, повреждении спинальных нейронов (при травме, синингомелии и др.), тел нейронов и путей более высокого уровня (после кровоизлияния, перерезки проводящих волокон к лобной доле мозга и т. п.). Повышение порога болевого ощущения, т.е. снижение болевой чувствительности — *гипалгезия*, а особенно утрата болевой чувствительности — *аналгезия* могут привести к крайне неблагоприятным последствиям: например, когда человек прислоняется к накалившему предмету, он получает тяжелые ожоги и не чувствует этого. Возможно противоположное состояние, при котором возникает понижение порога болевого ощущения — *гипералгезия*. В участке воспаления кожи, вызванного разнообразными факторами (ожогом, механической травмой, инфекцией), даже обычные стимулы (например, трение одежды) вызывают болевые ощущения. Такая же гиперчувствительность может возникать при воспалении чувствительных нервов, опухолях таламуса и других подкорковых структур.

Обычно болевые ощущения проецируются в место нанесения болевого раздражения. В условиях патологии *проецируемая боль* может стать основой неблагоприятных последствий некоторых хирургических вмешательств, например ампутации конечности. В этом случае на отрезке перерезанного нерва больной ощущает

боль в том месте, где была конечность, — фантомные боли. Помимо проецируемой, существует так называемая *отраженная боль*. Болевые сигналы, идущие от пораженных внутренних органов, часто приводят к болевым ощущениям не только в этих органах, но и в отдаленных областях кожи. Ишемические боли в сердце, например, сопровождаются болевыми ощущениями в коже по внутренней поверхности левой руки. Возникновение такой отраженной боли связано с общностью спинального уровня иннервации сердца и кожи указанной области. Болевые сигналы от внутреннего органа и данного участка кожи конвергируют на одни спинальные нейроны, и возбуждение последних оценивается мозгом как боль в двух разных областях тела.

Приведенные примеры снижения интенсивности болевых ощущений под влиянием более значимой мотивации свидетельствуют о наличии *эндогенных механизмов подавления боли*. В соответствии с закономерностями антагонистической регуляции функций в эволюции, помимо ноцицептивной, сформировалась и действует антиноцицептивная система, имеющая собственные функциональные и нейрохимические механизмы. Антиноцицептивная система подавляет проведение ноцицептивных сигналов на всех уровнях нервной системы и снижает формирование болевого ощущения. Таким свойством обладают некоторые олигопептиды, среди которых наибольшее значение имеют эндорфины и энкефалины. Последние стимулируют так называемые опиатные рецепторы нейронов, ответственные за формирование ощущения боли. Экзогенные опиаты (промедол, морфин и др.) стимулируют данные рецепторы и вызывают аналгезию. Стимуляция опиатных рецепторов уменьшает высвобождение медиаторов боли (гистамина, кининов и простагландинов), снижает активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, что связано, по-видимому, со снижением высвобождения из нервных окончаний центрального медиатора боли — вещества Р. Воздействие на организм различных стрессорных факторов, приводящих к увеличению высвобождения АКТГ из передней доли гипофиза, одновременно вызывает усиление высвобождения эндорфина, стимулирующего опиатные рецепторы. Этим можно объяснить ослабление ощущения боли при различных стрессорных состояниях организма (например, при страхе, ярости и др.). Из изложенного выше следует, что появление гипералгезии может быть связано с первичным снижением активности антиноцицептивной системы.

Значение боли для организма. Болевое ощущение и его физиологические эквиваленты выработаны в процессе эволюции как защитно-приспособительные реакции организма, обеспечивающие предупреждение повреждений. *Биологическая полезность* боли аргументируется клиническими случаями врожденной или приобре-

тенной анальгезии. В раннем детстве такие лица получают обширные ожоги, ушибы, разрезы тканей; иногда они откусывают язык при пережевывании пищи, вытаскивают зубы. Обычно лица, не имеющие болевой чувствительности, преждевременно погибают. «Боль формально — патологическое явление, снижающее трудоспособность, часто симптом болезни. Но боль — это болевой импульс, служащий спасению организма, обеспечивающий какую-то сумму стрессорных и поведенческих реакций. Можно согласиться с Н.Винером, когда он пишет, что нет более ужасной судьбы, чем судьба индивидуума, страдающего от отсутствия ощущения боли» (И. В. Давыдовский).

Боль имеет *приспособительное значение*, поскольку она является сигналом опасности или неблагополучия в организме. У животных боль определяет поиск и использование природных средств, а также применение естественных факторов защиты (поедание лекарственных трав, зализывание ран). И у человека, и у животных боль обуславливает щажение поврежденного органа и ограничение его функции. Такая центрогенная изоляция органа от управляющих команд (мышца, сустав, сердце и др.) снижает участие этого органа в разных формах деятельности организма, но экономит энергозатраты на осуществление функции и стимулирует восстановительные процессы.

Известно, что у людей с врожденным отсутствием боли наблюдаются вялое заживление ран и нередкое присоединение воспалительного процесса. Боль стимулирует местное и микроциркуляторное кровообращение в поврежденной ткани, усиливает окислительные процессы, вызывает эритроцитоз, тромбоцитоз и лейкоцитоз, повышает фагоцитарную активность, может стимулировать антителогенез, активизирует гемостаз и обуславливает другие приспособительные реакции. При повреждении ткани все эти реакции способствуют ее восстановлению. Таким образом, боль биологически полезна и обеспечивает предупреждение повреждения или его устранение. Такая боль не приводит к расстройствам жизнедеятельности, напротив, она направлена на устранение повреждений, и для подобных случаев применяют понятие «физиологическая боль».

В других случаях боль становится механизмом нарушения функции мозга и приводит к тяжелым нарушениям жизнедеятельности. Примером данных состояний служат травматический или ожоговый шок, фантомные боли, каузалгия, невралгия, таламические и другие так называемые спонтанные боли. В патогенезе «спонтанных» болей ведущее значение имеют повреждения центральных структур, ответственных за восприятие ноцицептивных сигналов. В данных ситуациях говорят о *патологической боли*, поскольку ее защитно-приспособительное значение ограничивается. Эти боли могут упорно продолжаться в течение длитель-

ного времени, периодически усиливаться и становиться причиной экстремальных состояний.

Фантомная боль возникает после ампутации конечности, когда больные продолжают ее ощущать (фантомная конечность) так же, как имеющуюся ногу или руку. Со временем ощущение несуществующей конечности становится менее отчетливым. В фантомной конечности больные могут чувствовать тепло или холод, покалывание или боль. У 5—10 % таких больных со временем боль не исчезает, а становится все более сильной. Одним из факторов, вызывающих формирование фантомной боли, может быть то, что в месте перерезки нерва после ампутации конечности происходят разрастание нервной ткани и развитие невромы. Последняя может стать источником раздражения нервных волокон и боли. Вероятнее всего, фантомные боли формируются на более высоких, центральных, уровнях нервной системы, а изменения периферического нерва являются лишь пусковым механизмом возникновения боли.

Каузалгия (жгучая боль) — сильная непереносимая боль, которая обычно возникает при быстрой деформации нервного ствола, чаще вследствие ранения участка тела или сосудистых нарушений. Каузалгия возникает в 2—5 % случаев повреждения периферических нервов, а у 25 % больных с каузалгией боль продолжается и через год после ранения. Главная особенность каузалгии состоит в непереносимости боли (настолько боль интенсивна). Больные приводят такие сравнения: на кожу льют кипяток, прижимают руку к накалившему предмету или держат ее в огне. Даже легкое прикосновение к коже, иннервируемой поврежденным нервом, приводит к возникновению жгучей боли. Любые быстродействующие факторы — слуховые, зрительные, психоэмоциональные — провоцируют боль. Как и в случае фантомной боли, местное повреждение нерва хотя и имеет значение в развитии каузалгии, тем не менее перерезка нерва на разных уровнях часто оказывается неэффективной.

Невралгия является болевым синдромом, связанным с нарушением функции периферического нерва при вирусной инфекции, авитаминозе, нарушении кровоснабжения, расстройстве обмена веществ (например, при сахарном диабете) и др. Особенно тяжелой является невралгия тройничного нерва, для которой характерны пароксизмы настолько сильных болей, что пациенты не могут принимать пищу и разговаривать. Возникновение невралгической боли может провоцироваться воздействием слабых раздражителей, например прикосновением к триггерной зоне.

Хотя в эволюционном плане боль — приспособительное явление, ее роль для индивида неоднозначна. Если боль является сигналом повреждения тканей и соответствует степени этого повреждения, она биологически полезна, так как способствует

предупреждению расстройств или способствует нормализации жизнедеятельности. Однако нарушение физиологической болевой чувствительности чревато грозными расстройствами. Боль может стать повреждающим фактором, приводящим к нарушениям физиологических процессов и развитию экстремальных состояний, угрожающих жизни.

Критические замечания к термину «типовые, общепатологические, процессы» и относительная целесообразность защитно-приспособительных реакций организма

Если обсуждая такие последствия действия патогенных факторов, как возникновение гипоксии, нарушений кровообращения, интоксикации, нервно-трофических расстройств и других, мы с полным основанием можем говорить об их чаще всего отрицательном влиянии на организм, приводящем к возникновению нередко несовместимых с жизнью дистрофически-некротических изменений органов и тканей, то судить о значимости для организма изложенных выше защитных реакций организма (воспаления, тромбоза, лихорадочной реакции, регенерации и др.) труднее. Дело в том, что давно уже высказывается двойственная оценка этих реакций: с одной стороны, безусловно положительная и одновременно, с другой стороны, критическая ввиду того, что эти реакции в некоторых условиях могут проявлять и свои отрицательные черты. Не случайно в учебниках и руководствах эти реакции до сих пор относят к *«типовым, общепатологическим, процессам»*. А между тем достаточно ли оснований для того, чтобы, например, воспаление, регенерацию и другие реакции квалифицировать как общепатологические, а по существу *патологические*? Делать это только потому, что такие реакции встречаются в условиях патологии, значит подходить к их оценке с сугубо формальных позиций, «минуя» самое существенное в значимости этих реакций для организма. Учитывая принципиальную сторону этого вопроса, И. П. Павлов писал: «И в общей медицине бывают затруднения, когда мы должны в картине болезни отличить, что в ней есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма данному повреждению. Эти две категории явлений очень спутываются. Дело науки и талантливости врача — разделить их и понять, что есть истинная болезнь и что есть физиологическая мера против болезни».

С позиций этой безусловно правильной точки зрения поломом, повреждением, обусловленным непосредственным действием этиологического фактора, являются нарушения кровообращения, дистрофия, некроз, травма, сопровождающаяся кровотечением и другой патологией, а все, что следует за ними, представ-

ляет собой комплекс реакций организма, направленных на ликвидацию повреждений органов и тканей. В связи с этим возникает вопрос, почему, например, репаративную регенерацию, т. е. по существу интенсифицированную физиологическую регенерацию, направленную на восстановление структуры и функции поврежденного органа, относят к типовым, *общепатологическим*, процессам. Не правильнее ли рассматривать репаративную регенерацию в качестве *нормальной реакции* организма, адекватного, физиологического ответа организма на действие экстремальных факторов среды? Не случайно Н. И. Пирогов в своих классических описаниях закономерностей течения раневого процесса очень четко отграничивал в общей его картине «патологическое» от «физиологического» и, говоря о регенерации, в частности о формировании грануляций и о фазах заживления раневого канала, всегда подчеркивал, что это «самый характеристический признак *нормального* хода раны». Придавая важное значение этому взгляду Н. И. Пирогова, И. В. Давыдовский писал: «...процессы организации в ране Пирогов понимал широко и притом не в формально-патологическом аспекте, а биологически. Говоря о процессах заживления, о реактивных травматических процессах, он отвергает патологическую сущность описываемых явлений, считает их нормальными, усматривая в них те или иные звенья биологически целесообразного процесса регенерации». Е. К. Линдеман еще в 1910 г. подчеркивал, что «термин компенсаторная регенерация лучше характеризует ее значение для организма, чем название патологическая регенерация, так как сама по себе она представляет не патологическое явление, а одно из важнейших защитных приспособлений организма». Между тем значительно позже в учебниках А. И. Абрикосова (1931, 1949) эта существенная сторона регенераторного процесса была нивелирована расположением его вместе с гипертрофией в разделе, именуемом «Проявления *патологического* роста тканей», а в руководстве И. В. Давыдовского (1969) и А. И. Струкова (1967, 1971) регенерация почему-то не была включена в главу о компенсаторно-приспособительных процессах. Что касается гипертрофии, то С. М. Лукьянов на основании возможности достижения высокой степени гипертрофии в физиологических условиях (скелетная мышца, гладкие мышцы матки и мочевого пузыря) еще в 1890 г. подчеркивал, что «физиологическая гипертрофия может выступать даже резче, чем патологическая».

Неправомерность отнесения репаративной регенерации, гипертрофии и особенно гиперплазии к *общепатологическим* процессам становится особенно очевидной в свете современных данных, которые свидетельствуют о том, что гиперплазия является базовым структурным процессом, материально обеспечивающим все бесконечное разнообразие проявлений жизнедеятельности

здорового и больного организма, включая обширную гамму его приспособительных реакций, физиологическую, репаративную регенерацию и гипертрофию как высшую форму проявления гиперплазии клеток и их ультраструктур.

Не вызывает сомнений, что тромбоз представляет собой приспособительную реакцию организма, эволюционно выработанную на сложнейшей биохимической основе и предохраняющую организм от гибели после даже самой ничтожной травмы сосуда. Следовательно, патологическим процессом, поломом следует считать повреждение стенки сосуда в результате действия того или иного патогенного фактора, а тромбоз — физиологической мерой организма, направленной на ликвидацию этого полома и прекращение кровотечения. Несмотря на это, в учебниках и руководствах тромбоз рассматривается в группе общепатологических процессов, причем во многих случаях без каких-либо оговорок. Так, хотя С. С. Вайль и описывает тромбоз в главе о нарушениях кровообращения, но при этом отмечает, что «тромбоз является полезным приспособлением организма, обусловленным его взаимоотношениями с внешней средой и филогенетически закрепленным». И. В. Давыдовский также рассматривает тромбоз в качестве «сложной биологической реакции, которая приобрела черты приспособительного, а именно кровоостанавливающего процесса». В то же время в руководстве по «Общей патологии человека» (1982) говорится о том, что тромбоз «представляет собой *патологическое* проявление гомеостаза», а в учебнике по патологической анатомии А. И. Струкова и В. В. Серова (1986) тромбоз определяется как «*патологический процесс*, в основе которого лежит физиологическое свойство крови подвергаться свертыванию». Но если тромб — это конкретное проявление *физиологического* свойства крови свертываться, когда нужно ликвидировать патологический процесс (полом) в сосуде и остановить кровотечение, то правильно ли при такой трактовке этого процесса характеризовать его в общей форме как «проявление *нарушенной* регуляции единой системы гомеостаза жидкого состояния крови в сосудистом русле»? Ведь организм неминуемо погибнет при травме сосуда в отсутствие этого механизма. В энциклопедической статье о тромбозе (БМЭ, 3-е изд., т. 25, с. 299), в которой, казалось бы, должен быть не узко патологический, а широкий медико-биологический подход к освещению проблемы тромбоза, об этой принципиальной стороне дела не сказано ни слова и утверждается, что «в здоровом организме условия для образования тромба отсутствуют». Такое парадоксальное утверждение можно объяснить лишь тем, что тромбоз рассматривается автором статьи как исключительно патологическое явление. Но существовало бы человечество вообще, если бы у новорожденных не наступал тромбоз пупочного канатика?

Особенно демонстративна противоречивость суждений о сущности и биологическом значении воспаления. Фактически во всех учебниках и руководствах по патологической анатомии и общей патологии, начиная с конца прошлого века и до наших дней, авторы уделяют примерно одинаковое количество страниц как для того, чтобы убедить читателя в том, что воспаление — это приспособительная, защитная реакция организма, спасающая его при встрече с патогенным фактором, так и в обратном: подчеркивается, что воспалительная реакция одновременно несет в себе и отрицательный компонент, который может сопровождаться не только повреждением тканей, но и приводить к гибели организма. И сегодня еще далеко не ясно, в какой мере морфологические изменения тканей в первой фазе воспалительной реакции обусловлены именно ею (отек, полнокровие и др.), а не присутствующим патогенным фактором, продолжающим оказывать губительное действие на ткани, пока он не будет уничтожен организмом с помощью воспаления. (Каждый знает, что боль выявляется еще до того, как становится заметным фурункул, а по мере его оформления и, казалось бы, еще большего сдавления тканей боль постепенно стихает.) И хотя более четкий акцент делают все же на тезисе о том, что воспаление представляет собой приспособительную, защитную реакцию организма, ни в одном учебнике и руководстве она не включена в раздел о компенсаторно-приспособительных процессах и всегда стоит особняком как явление *sui generis*. Несмотря на это, обязательно подчеркивается, что воспалительная реакция является неотъемлемой составной частью восстановительного процесса, она «подготавливает почву» для регенерации и вместе с последней составляет единый комплекс «мероприятий» организма по ликвидации действия того или иного патогенного фактора. И в результате получается, что одни элементы этого комплекса, а именно регенерация и гипертрофия, включаются в раздел о компенсаторно-приспособительных процессах, а воспаление традиционно остается вне его. Происходит это скорее всего потому, что повреждение, полон, по смыслу павловского положения не относящийся к собственно воспалительной реакции, по-прежнему, ошибочно рассматривается в качестве ее составной части, первой ее фазы.

По той же причине пока не изжито и довольно широко распространено (особенно среди клиницистов) представление о «воспалительной природе» некоторых болезней. Этого, в принципе, не может быть, потому что природа, т. е. сущность того или иного патологического процесса обуславливается действием травмы, вирусами, микроорганизмами и другими патогенными факторами, но не воспалением, с помощью которого организм реагирует на эти вредные воздействия. Эта точка зрения, воз-

никшая еще в доэтиологический период развития медицины, когда практически ничего не было известно о причинах болезней человека, и явилась источником дошедших до нас таких их названий, как «гепатит», «нефрит», «гастрит», «холецистит», «панкреатит» и т. д., что, конечно, неправильно по существу. Сегодня нам известно, что причинами всех этих процессов являются патогенные факторы внешней и внутренней среды, которые на фоне различного состояния организма приводят к дистрофическим и некротическим изменениям тканей (вирусный гепатит), нарушениям нормального хода физиологической регенерации слизистой оболочки и ее структурной перестройке (хронический гастрит), формированию так называемых гетерологических иммунных комплексов (гломерулонефрит), резким нарушениям кровообращения с последующим некрозом паренхимы (панкреатит) и др. В качестве реакции на эти первичные изменения тканей, направленной на ликвидацию последних, развивается воспаление. Если бы воспаление было причиной возникновения гепатита, гастрита, холецистита, панкреатита и другой патологии, то и лечение этих болезней должно было быть для всех них стандартным, т. е. противовоспалительным, чего нет на самом деле, и поэтому борются с ними по-разному, в зависимости от особенностей причин, вызывающих каждую из болезней. Именно поэтому «противовоспалительная терапия» исторически не выдержала конкуренции с этиотропной и патогенетической. Навешивание ярлыка «воспалительной природы» на различные патологические процессы путем прибавления к ним окончания «ит» отрицательно влияет на разработку их этиологии и патогенеза, создавая видимость ясности проблемы там, где ее нет.

Непоследовательность и противоречивость точки зрения о «воспалительной природе» некоторых болезней и целесообразности «противовоспалительного лечения» состоят еще и в том, что, с одной стороны, это призывает бороться с воспалением, а с другой, когда его нет или оно слабо выражено, говорят об ареактивности, о неблагоприятном варианте течения болезни и плохом прогнозе. Точка зрения о так называемой воспалительной природе ряда болезней человека столь прочно укоренилась в сознании медиков и их терминологии, что даже те из них, которые пишут с вполне современных позиций об этиологии и патогенезе этих болезней, все-таки говорят о том, что в основе их лежит воспаление. Еще Р.Вирхов прекрасно понимал суть дела, когда он в 1859 г. писал о том, что задачей «лечения воспаления» является прежде всего «удаление вредности», «уничтожение раздражителя» (т. е. этиологического фактора), вызвавшего воспаление. На этих же позициях стоял и Н. И. Пирогов, который не сомневался в том, что воспаление — типичная защитная реакция организма, являющаяся «выражением всегда гото-

вой пластической бодрствующей деятельности организма». В этом взгляде на значение воспаления, как и в приведенной выше его точке зрения на регенерацию, отражена принципиальная позиция Н. И. Пирогова в отношении сущности так называемых общепатологических процессов, которые он рассматривает в качестве физиологических. Вспомним, что и И. П. Павлов меры организма, направленные против «полома», называл *физиологическими*. Характерно, что и Р. Вирхов, и Н. И. Пирогов рассматривали воспаление не как первопричину болезни, а как активную реакцию организма, направленную на ликвидацию патогенного фактора, не зная еще ни о микробах как одних из наиболее частых этиологических факторов воспалительной реакции, ни о фагоцитозе как важнейшем свидетельстве защитного («очистительного» по Вирхову) значения этой реакции. Следует согласиться с М. В. Войно-Ясенецким, который считает, что «патологическими (т. е. ненормальными) нужно считать только такие реакции, которые не соответствуют по своему характеру или по силе вызывающему их раздражителю. Следовательно, и понос при пищевом отравлении, и нагноение загрязненной раны — проявление защитных, а не патологических реакций. Патологическими, ненормальными в таких условиях оказались бы не усиленная перистальтика, способствующая удалению вредных веществ из кишечника, а ее ослабление, не нагноение раны, а отсутствие эмиграции лейкоцитов, необходимой для отграничения и подавления возникшей здесь инфекции».

Важной причиной того, что ряд типовых защитных реакций организма продолжают относить к разряду «общепатологических», является то, что их «защитный» характер является не абсолютным, а относительным. Практически все исследователи согласны с тем, что в одних условиях компенсаторно-приспособительные реакции безусловно полезны, а при других они могут сопровождаться отрицательными явлениями и даже становиться опасными. И именно это обстоятельство почему-то удерживает многих исследователей от того, чтобы некоторые реакции организма отнести к классу компенсаторно-приспособительных.

Относительный, а не абсолютно положительный для организма характер *всех без исключения* его защитных реакций и процессов является общебиологической закономерностью, обусловленной тем, что разворачиваются и протекают они «слепо», автоматически, всегда и при самых разных обстоятельствах по одной и той же эволюционно закрепленной схеме. Полагать, что та или иная приспособительная реакция настолько совершенна, что может в соответствии с обстоятельствами менять свои качественные и количественные параметры, — это значит принимать ее целесообразность за абсолютную и тем самым вносить в понимание ее сущности элементы теологии, т. е. влияния

высшего разумного начала. Даже в тех случаях, когда абсолютная целесообразность защитной реакции организма кажется не вызывающей сомнений (например, при организации участков повреждения), на самом деле она оказывается относительной: заживление небольших повреждений миокарда в области проводящей системы может привести к нарушению ритма сердца, рубцевание язвы желудка в области привратника — к его стенозу и т. д.

Утверждают, что при воспалении легкого происходит уничтожение патогенных микроорганизмов, но при этом легочная ткань становится безвоздушной, и именно это может привести к гибели организма. Формально это правильно. Однако воспалительная реакция «не знает» структуры и физиологического значения для организма легочной ткани, она протекает здесь точно так же, как и в любой другой безвоздушной ткани, и именно в этом заключается относительный характер ее целесообразности. Но следует учитывать, что при отсутствии воспалительной реакции организм должен был неминуемо погибнуть вследствие генерализации инфекции, в то время как даже при крупозной пневмонии, выключаящей из акта дыхания целые доли легкого, еще в «доантибиотический период» число погибших от пневмонии больных было значительно меньше числа тех людей, которые выздоравливали благодаря воспалению. Эмпию плевры также иногда приводят в качестве примера относительной целесообразности воспалительной реакции, опять-таки не учитывая того, что последняя разворачивается по трафарету, т. е. совершенно одинаково как в том случае, когда она, например, в коже благополучно завершается самопроизвольным вскрытием и опорожнением фурункула, так и тогда, когда абсцесс легкого вскрывается в плевральную полость, откуда вследствие плотности грудной стенки он не может выйти наружу без помощи хирурга: «...причина неуспеха воспаления лежит часто и в существовании самого защитного приспособления. Дело в том, что воспаление не есть приспособление, руководимое разумом или сознанием, а только реакция, автоматически действующая и потому не могущая учитывать условия своей деятельности. В этом автоматизме воспаления лежит одна из причин его неблагоприятного исхода, его случайной бесполезности и даже вреда для организма» (Г. С. Кулеша). Нередко отрицательное значение воспаления аргументируют тем, что хирургическая обработка раны, в процессе которой удаляют омертвевшие ткани и гной, быстрее приводит к заживлению, нежели в том случае, если раневой процесс «предоставить» естественному течению. Это верно, но хирургическая обработка раны — очищение раны — эффективнее воспаления, которое производит то же очищение, но медленнее, другим способом и с возможными осложнениями. Поэтому в отсутствие врачебных мероприятий воспалительная ре-

акция полностью сохраняет свое целебное значение и является единственным естественным процессом, который может предотвратить гибель организма.

Следует учитывать также, что случаи прогрессирующего течения воспалительной реакции, создающие впечатление о неконтролируемом ее саморазвитии, на самом деле чаще всего объясняются тем, что организм, пуская «в ход» против микроорганизмов воспаление, по тем или иным причинам не может с ними справиться и в связи с персистированием этиологического фактора продолжается воспалительный процесс.

Тромбоз рассматривают в главе об общепатологических процессах в связи с тем, что закупорка сосуда может приводить к образованию инфаркта в жизненно важных органах и к смерти. Однако анализ этой реакции в эволюционном плане свидетельствует о том, что подобная трактовка ее биологического значения недостаточно обоснована и глубока. В самом деле не вызывает сомнений, что исторически тромбоз как процесс сформировался прежде всего в качестве приспособительной реакции в ответ на механическое повреждение сосудистой системы, и в этом заключается безусловная целесообразность его для организма. Но реакция тромбообразования «слепа», она автоматически развертывается и тогда, когда условия, запускающие эту реакцию, возникают вне всякой связи с ее изначальным «историческим» назначением. В эволюции человека такие условия появились позже, когда постепенно начали формироваться такие его болезни, как атеросклероз, варикозное расширение вен, в известной мере связанное с прямохождением, и др. При этих болезнях тромбоз возникает потому, что имеются такие неперменные условия для его образования, как повреждение эндотелиальной выстилки сосуда, замедление тока крови и другие. Но в данных случаях тромбоз уже не имеет характера компенсаторно-приспособительной реакции, поскольку он развивается вне связи с той своей «целевой установкой», на основе которой он сформировался в процессе эволюции.

Таким образом, одна и та же, в принципе, реакция организма, действующая в одних условиях как безусловно целесообразная и защитная, в других случаях, когда она возникает не «по назначению», может стать непосредственной причиной смерти, как, в частности, это бывает при тромбозе коронарной артерии сердца. Относительная целесообразность реакции тромбообразования заключается еще и в том, что прекративший кровопотерю тромб может оказаться закупоривающим, т. е. нарушившим ток крови по данному сосуду, а при отрыве от него частицы возникает эмболия с возможными весьма тяжелыми последствиями для организма. Но если так же, как в случае с воспалением, сравнить удельный вес положительного и отрицательного в

значении тромбоза для организма, то легко можно увидеть, что первое резко перевешивает второе, так как без него человек вообще не мог бы существовать, погибая еще в младенчестве от малейшей царапины или еще раньше от непрекращающегося кровотечения из сосудов пупочного канатика.

Хорошо известны замечания о несовершенстве гипертрофии, сводящиеся к тому, что рано или поздно она заканчивается декомпенсацией и, следовательно, уже с самого начала несет в себе зародыш отрицания того безусловно положительного значения, которое она имеет для организма. Действительно, давно уже известно, что гиперпластический (гипертрофический) процесс не может продолжаться бесконечно и что высокое и длительное напряжение заканчивается декомпенсацией гипертрофированного органа, например миокарда.

Вопрос о границах (даже самых приблизительных), которые существуют между состоянием еще вполне эффективной гипертрофии и началом фазы ее декомпенсации, остается открытым и должен явиться предметом дальнейших комплексных биохимических, электронно-микроскопических, физиологических и других исследований. Учитывая то, что базовым процессом гипертрофии клетки является гиперплазия ее ультраструктур, нельзя исключить, что наиболее эффективной в функциональном отношении стадией гиперплазии является та стадия, когда она по своему масштабу или еще вовсе не сопровождается гипертрофией клетки, или такой гипертрофией, которая выражена в умеренной степени и медленно прогрессирует.

Неизбежный финал всякого гиперпластического (гипертрофического) процесса в виде декомпенсации органа вовсе не снижает и тем более не умаляет его значения как важнейшей защитной реакции, а только свидетельствует об относительности ее целесообразности. Прогрессивную сущность не только гиперплазии (гипертрофии), но и любого другого явления природы нельзя эксплуатировать бесконечно, так как в конце концов неизбежно наступает его истощение. В связи со сказанным следовало бы не сетовать на несовершенство и относительную целесообразность гиперплазии (гипертрофии), как, впрочем, и всех других компенсаторно-приспособительных реакций организма, а приумножать усилия, направленные на идентификацию патогенных факторов, вызывающих необходимость разворачивания этих реакций, с тем чтобы, своевременно устранив причину болезни, предупредить декомпенсацию и добиться полного выздоровления. Это положение еще в прошлом веке было сформулировано С. П. Боткиным следующим образом: «Так как мы сказали, что главнейшим условием сохранения равновесия в кровообращении при появлении неустранимого препятствия бывает соответственная гипертрофия того или другого желудочка (смотря по пре-

пятствую), то *практический врач и должен заботиться о правильном развитии этой гипертрофии*». И далее: «Если мы будем смотреть на расстройство компенсации как на результат только ослабления деятельности сердца и не будем заботиться об удалении тех увеличившихся препятствий для его работы, которые произвели расстройство компенсации, удовлетворяясь только средствами, увеличивающими его силу, то расстройство компенсации, поддерживаемое первоначальной причиной, будет продолжаться, и течение болезни, а равно ее исход будут представлены случайности». На языке современной медицины это означает необходимость своевременной диагностики и по возможности раннего и радикального устранения порока сердца или нарушений в сосудистой системе.

Об относительном характере приспособительного значения лихорадки и боли говорилось выше.

Таким образом, среди всех компенсаторно-приспособительных реакций организма не существует такой реакции, положительное значение которой для организма сохранялось бы таким всегда и при всех условиях, т.е. было бы абсолютным. Поэтому нет никаких оснований одни из них, например регенерацию и гипертрофию, продолжать относить по традиции к классу именно таких реакций, а другие, например воспаление и тромбоз, столь же традиционно рассматривать отдельно от них.

Итак, на современном этапе развития медицины сложились достаточные основания для более глубокого анализа сущности так называемых типовых, общепатологических, процессов и более рациональной их классификации, чем это было до сих пор. Прежде всего в отдельную группу следует выделить те процессы, которые представляют собой результат повреждения (поломов) структур органов и тканей под влиянием разнообразных патогенных факторов. К этой группе относятся отек (токсический и др.), такие нарушения кровообращения, как стаз и кровоизлияния, а также атрофия (когда она сопровождается прогрессирующим уменьшением органа по ходу патологического процесса), дистрофия, некрозы различного происхождения. Следующую группу составляют реакции организма, с помощью которых он компенсирует повреждение, приспособляется к вредным воздействиям и тем самым восстанавливает нарушенный гомеостаз. Эту группу составляют тромбоз, воспаление, регенерация, гиперплазия (гипертрофия), атрофия (в тех случаях, когда в процессе колебаний функциональной активности органов она выступает в качестве явления, противоположного гиперплазии), иммунитет. Наконец, отдельно должны быть выделены все проявления *относительной целесообразности* компенсаторно-приспособительных реакций, их осложнений, извращенного течения и истощения. Что касается тромбоза, то в этом слу-

чае должны быть упомянуты эмболии, нарушения свертывающей — противосвертывающей системы крови (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемофилия, склонность к тромбообразованию при некоторых болезнях и др.), тромбообразование, не связанное с механической травмой нормального сосуда и кровотечением (атеросклероз, варикозное расширение вен), т.е. все то, что И.В.Давыдовский относил к «нарушениям тромбообразования в виде различных проявлений „больного” тромбоза».

В качестве проявлений относительной целесообразности воспалительной реакции, по-видимому, следует рассматривать хронический абсцесс, эмпиему, обширное расплавление тканей, сепсис, различные неблагоприятные исходы воспаления в виде карнификации, склерозов и др. К извращениям и нарушениям регенерации относятся ее вялое течение, сопровождающееся длительно не заживающими язвами (патологическая регенерация), а также неконтролируемая пролиферация клеток в виде опухолевого роста. Проявлением истощения компенсаторной гипертрофии является декомпенсация гипертрофированного органа. К нарушениям иммунных реакций относятся различные иммунопатологические процессы, отрицательно влияющие на функцию органов.

Все эти данные представлены на схеме 1 в виде классификации патогенных факторов, механизмов их действия, вызываемых ими тканевых повреждений, развертывающихся в ответ на них компенсаторно-приспособительных реакций организма и проявлений относительной целесообразности последних. Предлагаемая классификация ориентировочная и, как всякие классификации, в чем-то условна. Да и понятие о так называемых патогенных факторах более сложно и условно, чем это принято считать. Не следует только называть эти факторы «патологическими», поскольку причиной обширности процесса при индивидуальных условиях может быть и банальное воздействие (аллергия, идиосинкразия и т. д.). Речь идет, следовательно, не о «патологических» или «патогенных» факторах или «агрессивных агентах» внешней среды, а о патогенности самого акта приспособления, индивидуальной особенности действия «отклоняющих сил» (И. В. Давыдовский). Тем не менее в этой классификации отражена принципиальная точка зрения на сущность процессов, развертывающихся в организме при различных болезнях, — точка зрения, не раз высказанная в прошлом, но, несмотря на это, не получившая четкого и окончательного утверждения до настоящего времени. Классификация типовых реактивных процессов, представленная на схеме, кажется более приемлемой, чем другие, хотя бы уже потому, что она более логична и последовательна. Действительно, если проанализировать классификации так называемых общепатологических процессов в руководствах и учебниках не только разных

КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ, КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА И ИХ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ

Патогенные факторы	Механизмы действия патогенных факторов и виды тканевых повреждений	Меры организма против тканевых повреждений (компенсаторно-приспособительные реакции)	Проявления относительной целесообразности компенсаторно-приспособительных реакций, их осложнений, извращений, истощения
<p>Физические Химические Термические Инфекционные Паразитарные Генетические дефекты</p>	<p>Гипоксия Нарушения кровообращения Нарушения иммунитета Нейротрофические расстройства Генетические нарушения Интоксикация Дистрофия Атрофия Некроз</p>	<p>Тромбоз</p> <p>Воспаление</p> <p>Регенерация</p> <p>Гипертрофия (гиперплазия)</p> <p>Иммунитет</p> <p>Лихорадка</p> <p>Боль</p>	<p>Эмболия, нарушения свертывающей-противосвертывающей систем крови, тромбообразование вне связи с травмой сосуда и кровотечением («патология тромбоза»)</p> <p>Хронический абсцесс, эмпиема, обширное расплавление тканей, сепсис, неблагоприятные исходы воспаления (карнификация, склерозы и т.д.) и др. («патология воспаления»)</p> <p>Субституция, извращение, замедление регенераторного процесса («патология регенерации»), неконтролируемая пролиферация клеток (опухоли)</p> <p>Декомпенсация гипертрофированного органа</p> <p>Имунопатологические процессы (иммунокомплексные, антительные, клеточные, цитотоксические, цитолитические и др.)</p> <p>Гиперпирексия</p> <p>Каузалгия Невралгия</p>

авторов, но даже в различных изданиях одного и того же автора, то можно легко заметить периодические перестановки того или иного процесса из одной группы в другую. Это особенно касается компенсаторно-приспособительных процессов. Такая нестабильность существующих классификационных схем, несомненно, отражает неустойчивость взглядов в отношении интерпретации существа классифицируемых процессов.

Понятно, почему в приводимой классификации ничего не говорится об опухолях, обычно рассматриваемых в разделе, освещающем вопросы общей патологии и патологической анатомии. Опухолевый рост ничего общего не имеет с изменениями органов и тканей, встречающимися при различных болезнях в качестве их типовых реакций, это процесс *sui generis*, такая же нозологическая единица (единицы), как и все другие болезни. О них целесообразнее упоминать в курсе частной патологической анатомии, предварив описанию отдельных видов опухолей сведения о некоторых общих закономерностях их возникновения и развития.

Все сказанное свидетельствует о том, что, по-видимому, пришло время для более научно обоснованной, чем это было до сих пор, дифференциации процессов, отражающих патологическое явление в чистом виде, т.е. полом, повреждение, от тех процессов, которые направлены на ликвидацию последствий этих повреждений. Рассматривать последние в качестве «общепатологических» или, что делают еще чаще, просто типовых «патологических» можно лишь формально, а именно только потому, что мы их наблюдаем при болезнях. Что же касается существа этих процессов, то оно далеко не патологическое, регрессивное, а, напротив, прогрессивное, обеспечивающее организму восстановление поколебленного здоровья. Поэтому в значительно большей мере они заслуживают отнесения не к типовым, общепатологическим, процессам, а к *универсальным защитно-приспособительным реакциям организма*.

Такая постановка вопроса имеет не только и даже не столько теоретическое, сколько практическое значение: для разработки высокоэффективных методов лечения необходимо иметь ясное представление, во-первых, об основной причине болезни и, во-вторых, о том, что в общей ее картине есть непосредственный результат действия этой причины, а что — клинико-анатомическое проявление реакций организма, направленных против конкретного патогенного фактора. История медицины свидетельствует о том, что именно это положение является главной теоретической основой, на которой осуществлялся и продолжает осуществляться постепенный переход от эмпирической «противовоспалительной», «противолихорадочной» и прочей терапии к той научно обоснованной идеальной форме лечения, которую мы называем *этиотропной и патогенетической*.

Глава 9 | РЕГУЛЯЦИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ. ПРИНЦИП АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Эволюция организмов шла по пути создания многоклеточности, дифференцировки и специализации клеток, их структуры и функции. В онтогенезе из одной оплодотворенной клетки образуется огромное множество других клеток с идентичным набором генов; вследствие блокировки тех или иных генов выделяются популяции клеток, имеющие своеобразие структуры и свою специализированную функцию. «Разделение труда» значительно повысило его эффективность, но поставило клетки, органы и системы в зависимость друг от друга; жизнедеятельность сложного многоклеточного организма, его целостность и связь с окружающей средой возможны только на основе *взаимодействия* клеток, органов и систем.

Дифференциация структур и функций и их взаимодействие требуют наличия системы интеграции и координации работы органов и клеток. Эта система осуществляет специальную функцию — регулирование (лат. *regulatio* — направлять, упорядочивать) всех процессов жизнедеятельности. *Регуляция жизнедеятельности* — это приведение всех жизненных процессов в соответствие с требованиями генетической программы организма и состоянием окружающей среды в целях сохранения жизни и продолжения рода. Разработка проблемы регуляции жизнедеятельности заключается в изучении механизмов, лежащих в основе целостности организма и его связи с окружающей средой. Эти механизмы обеспечивают функциональную активность разных структур и их взаимоотношения друг с другом, что необходимо для формирования полноценных полезных реакций организма в ответ на то или иное воздействие. Нарушение работы этих механизмов становится основой несоответствия работы разных структур и неадекватности всей реакции воздействию раздражителя, а это в свою очередь может приводить к утрате приспособительного значения этой работы для организма.

В процессе приспособления организма к любому фактору, в том числе патогенному, функция одних систем, органов и клеток усиливается, в них стимулируется обмен веществ и возрастает потребность в энергии. Напротив, функция других систем, органов и клеток, не принимающих участия в адаптации, снижается, в них ослабляется обмен веществ и уменьшается потребность в энергии. Так, в случае какой-либо опасности организм

мобилизует локомоторный (сокращения определенных групп мышц), вегетативный (изменения центрального и органного кровообращения, дыхания, системы крови, печени и др.) и обменный (усиление гликогенолиза, повышение утилизации кислорода и глюкозы работающими мышцами, стимуляция липолиза и др.) компоненты. Одновременно с этим снижается деятельность системы выделения и пищеварения. При дефиците кислорода в среде обитания происходят сходные по характеру явления: активируются кровообращение, внешнее дыхание и система крови, т. е. системы, ответственные за обеспечение организма кислородом (газотранспортные системы), но одновременно уменьшается активность системы выделения, пищеварения и репродуктивной системы. Напротив, при пищевом голодании усиливаются поисковая активность организма и работа других групп мышц; получение пищи активирует пищеварительную систему, деятельность печени и поджелудочной железы, одновременно снижая функцию иных органов и систем. Взаимодействие проявляется и в одной популяции клеток, и в субклеточных структурах. В обычном состоянии всегда существуют резервные, нефункционирующие, альвеолы в легких, нефроны в почках и т. п., а в клетках имеются резервные, находящиеся в данный момент в состоянии функционального покоя митохондрии, лизосомы и другие органеллы. После восстановления своих энергетических ресурсов ранее покоящиеся структуры включаются в деятельность органа или клетки, а другие, которые усиленно работали ранее, снижают свою активность. Такая структурно-функциональная гетерогенность связана с взаимодействием клеток и субклеточных структур, она определяет их резервные возможности, а также резервные возможности органа.

Развивающийся при действии чрезвычайного агента любой общепатологический процесс также представляет собой целостное явление, все компоненты которого (клеточные и гуморальные, тканевые и сосудистые, субклеточные и молекулярные) тесно связаны между собой и изменяются в своей совокупности в определенной последовательности на основе взаимодействия разных структур. Воспаление, например, в своих местных проявлениях «строится» на основе взаимодействия разных по специализации клеток (палочкоядерных лейкоцитов, иммуноцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов, паренхиматозных клеток и др.). Целостность воспаления как единого процесса, имеющего свой полезный эффект — элиминацию патогенного агента и восстановление целостности ткани, — определяется регулирующим влиянием медиаторов воспаления. Они же, а также другие механизмы регуляции на основе межорганных и межсистемных связей обуславливают возникновение общих проявлений воспаления и их связь с местными.

Из приведенных примеров нормальных и патологических явлений следует, что в реакцию организма на то или иное воздействие включаются структуры разного уровня жизнедеятельности и в соответствии с этим в сложных организмах деятельность данных структур контролируется механизмами регуляции разного уровня. Можно выделить молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевый, органный и системный уровни регуляции. Вместе с тем в зависимости от природы и особенностей управления жизнедеятельностью выделяют нервную, эндокринную, гормональную (тканевые гормоны) регуляцию и регуляцию других видов, которые тесно связаны между собой и также отражают определенные этапы филогенетического развития. Нервная регуляция жизнедеятельности у человека достигла высокого совершенства, особенно центральная нервная система с ее высшими образованиями, которые управляют не только биологическим, но и социальным поведением человека.

Особенности регуляции жизнедеятельности при патологии изучены недостаточно, хотя их исследование имеет важное значение. Познание основных закономерностей регуляции жизнедеятельности является необходимой базой для ранней диагностики заболеваний и своевременной терапии. Последняя в настоящее время все больше строится на коррекции тех или иных механизмов управления клеточными, субклеточными и молекулярными процессами.

Нормальная жизнедеятельность обеспечивается *саморегуляцией* всех проявлений в сфере обмена веществ, биогенеза ультраструктур и осуществлении многообразных функций. «Золотое правило» саморегуляции состоит в том, что любое отклонение от нормы есть стимул возвращения к норме. В 1897 г. И. М. Сеченов писал, что «... в животном теле, как в самодействующей машине, регуляторы, очевидно, могут быть только автоматическими, т.е. приводиться в действие измененными условиями в состоянии или ходе машины (организма) и развивать деятельности, которыми эти неправильности устраняются». Принцип саморегуляции жизнедеятельности проявляется на всех уровнях. Накопление (снижение) конечного продукта какого-либо ферментзависимого процесса приводит к уменьшению (увеличению) активности данного фермента и снижению (повышению) уровня этого конечного продукта. Дефицит макроэргических соединений в кардиомиоците, угрожающий снижением его функции, определенным образом стимулирует генетический аппарат клетки, усиливает образование ферментов и биогенез митохондрий, повышая число последних и устраняя энергетический дефицит. Уменьшение числа эритроцитов крови становится стимулом для выработки почками эритропоэтина, который активизирует эритропоэз и нормализует число эритроцитов. Снижение уровня глюкозы в

крови активирует симпатико-адреналовую систему, и симпатические нейрогормоны, усиливая гликогенолиз в печени, нормализуют содержание глюкозы.

Основой автоматизированного управления является *сигнальная регуляция*, суть которой состоит в том, что то или иное воздействие фактора среды или отклонение в организме становится сигналом, который перестраивает работу определенных органов и систем и тем самым предупреждает повреждающее влияние этих факторов или устраняет возникшее отклонение. Сигнальное влияние опосредуется разными регулирующими механизмами, которые могут действовать и в норме, и при патологии. В качестве такого фактора могут выступать фермент, лимитирующий скорость той или иной биохимической реакции, генетический аппарат клетки, обуславливающий интенсивность образования субклеточных структур (митохондрий, лизосом и др.), определенные клетки-регуляторы, вырабатывающие гормоны, тканевые гормоны и биологически активные вещества (нейроны гипоталамуса выделяют либерины и статины, тучные клетки — гистамин и серотонин, клетки юкстагломерулярного комплекса почек — ренин и др.) и, наконец, афферентные нейроны, входящие в рефлекторные акты безусловного и условно-рефлекторного характера. При понижении температуры среды обитания у гомойотермных организмов происходит стимуляция терморцепторов, наиболее чувствительных к колебаниям температуры; возникший сигнал поступает к центрам терморегуляции гипоталамуса, эти центры с помощью соответствующих регулирующих структур ограничивают теплоотдачу и увеличивают теплопродукцию. В случае подъема на высокогорье даже при незначительном снижении парциального давления кислорода (pO_2) артериальной крови возрастает активность газотранспортных систем (внешнего дыхания, кровообращения и крови), которые поддерживают этот жизненно важный параметр гомеостаза. Эта реакция газотранспортных систем возникает потому, что хеморецепторы синокаротидных клубочков очень чувствительны к изменению pO_2 . Таким образом, даже при минимальном снижении pO_2 в артериальной крови интенсивность гипоксического сигнала резко возрастает и соответствующие нервные центры продолговатого мозга усиливают внешнее дыхание и кровообращение, стимулируют зритропоэз.

В процессе эволюции механизмы сигнальной регуляции непрерывно усложнялись и разнообразились, становясь все более совершенными. Одним из важнейших итогов этого процесса явился открытый И. П. Павловым принцип *условнорефлекторного реагирования*. Сущность его состоит в том, что при повторных действиях того или иного раздражителя живой организм становится «знакомым» с этим раздражителем и с последствия-

ми его действия и на основе этого может реагировать на него не после соприкосновения с этим раздражителем, а еще до этого, только при первом сигнале о его появлении. Огромное значение этого принципа в жизнедеятельности животных, а также человека заключается в том, что организм может предупредительно отреагировать на действие патогенного фактора и тем самым предотвратить разрушительное действие последнего. Универсальность условнорефлекторного принципа сигнализации и реагирования состоит в том, что этот принцип охватывает все формы проявлений жизнедеятельности — как сознательную, так и вегетативную. Не меньшее его значение в том, что в учении И. П. Павлова вместо мифической жизненной силы виталистов, которая, по их мнению, осуществляет чудодейственную целесообразность в поведении животного и его реакциях на внешние воздействия, заняли вполне реальные материальные механизмы, доступные строго объективному научному анализу.

Реализация организмом полученной сигнальной информации может протекать по-разному. В одних случаях вследствие действия раздражителя умеренной силы происходит постепенное отклонение от нормы того или иного параметра (артериальное давление, объем циркулирующей крови, уровень глюкозы в крови, температура тела, осмотическое давление плазмы крови и др.). В результате возникает рассогласование между возникшим новым уровнем данного параметра и генетически детерминированной его нормой; такое отклонение воспринимается регулирующими механизмами, и они нормализуют отклонившийся показатель гомеостаза. Этот механизм весьма распространен и лежит в основе многообразных компенсаторно-приспособительных реакций организма. Они включаются при кровопотере, дефиците кислорода, анемиях, гипогликемии, гипо- и гипертермии и др. В основе такой саморегуляции находится известный механизм обратной связи, который может обеспечивать автоматизированное ослабление (отрицательная обратная связь) или усиление (положительная обратная связь) работы регулирующих механизмов, благодаря чему тот или иной процесс сам себя подавляет или, напротив, поддерживает. Так, уменьшение объема циркулирующей крови и снижение артериального давления (АД) при кровопотере стимулируют волюм-рецепторы, а тормозные афферентные влияния от барорецепторов в ЦНС ослабляются; в целом это приводит к активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотонин-альдостероновой систем, что стабилизируют АД и объем циркулирующей крови. Обратное явление возникает при увеличении объема циркулирующей крови или АД; в этом случае активность волюм-рецепторов снижается, уменьшается и выработка альдостерона, происходит стимуляция барорецепторов аортальной зоны и усиливаются тормозные влияния в ЦНС.

Уменьшение выработки альдостерона приводит к возрастанию диуреза и нормализации объема циркулирующей крови, а возрастание тормозных барорецепторных влияний снижает симпатико-адреналовую активность, что обеспечивает нормализацию АД.

В других случаях при внезапном действии сильных раздражителей происходит не постепенное отклонение от нормы того или иного параметра с последующим возвращением его к норме, а резкая ответная реакция, нередко сопровождающаяся самыми тяжелыми последствиями для организма. Так, попадание в дыхательные пути раздражающего вещества немедленно формирует стоп-сигнал и останавливает дыхание до того, как это вещество проникнет в альвеолы и поступит в кровь, изменив постоянство состава крови и включив механизмы восстановления нарушенных дыхательных функций. Таким же образом шок различного происхождения является чрезвычайной реакцией организма, парализующей включение ответных компенсаторно-приспособительных процессов. Именно поэтому выведение больного из шока — первейшая и основная задача врача по обеспечению дальнейшего развертывания компенсаторно-приспособительных процессов и соответствующих лечебных мероприятий. Острая сосудистая недостаточность может возникнуть при «синдроме отмены», когда после длительного введения кортикостероидов производят их отмену не постепенно, а сразу. При длительном применении экзогенных кортикостероидов в соответствии с закономерностями отрицательной обратной связи происходит торможение выработки АКТГ и развивается атрофия коры надпочечников. Экстренное прекращение введения кортикостероидов в таких условиях лишает организм и экзогенных, и эндогенных гормонов, что может приводить к коллапсу и другим нарушениям. В данной ситуации не может реализоваться положительная прямая регуляторная связь: при дефиците кортикостероидов вследствие ингибирования образования кортиколиберина, АКТГ и атрофии коры надпочечников содержание кортикостероидов в крови не нормализуется.

Принцип антагонистической регуляции функций. Важным элементом в сложной системе обеспечения целостности организма является принцип антагонистической регуляции функций. На основе этого принципа организм ликвидирует «неполадки», возникшие в тех или иных системах, органах и тканях. Принцип антагонистической регуляции можно рассматривать как проявление общих свойств, характерных для всех живых организмов.

В основе жизнедеятельности лежит непрерывное обновление структур организма. Это обновление является морфологическим выражением фундаментального процесса, характеризующего все живое, — ни на мгновение не прекращающегося распада и синтеза веществ. Взаимоотношение между ними представляет собой

основное внутреннее противоречие процесса жизнедеятельности и его главную движущую силу. Более 100 лет назад К. Бернар (1878) писал: «Признаки жизни мы разделяем на два больших разряда: изнашивание или разрушение и созидание. Все, что ни происходит в живом существе, относится к одному или другому из этих типов, и жизнь характеризуется соединением или сцеплением этих двух порядков явлений. Это деление жизни кажется нам наилучшим из всех, какие могут быть предложены в общей физиологии. Оно есть выражение жизни в том, что она имеет в себе наиболее обширного и наиболее точного. Оно применяется ко всем живым существам без исключения, начиная от сложнейшего из всех организмов, человеческого организма, и кончая самым простейшим элементарным существом, живой клеткой».

Чтобы жизнь продолжалась, необходимо гармоничное единство этих двух противоположно направленных биологических явлений, т. е. их взаимное уравнивание. Последнее не следует понимать как стабильное, как бы застывшее, «окаменевшее». Напротив, главной особенностью равновесия между распадом и синтезом веществ является динамический характер этого равновесия — попеременное преобладание то распада, то синтеза. Морфологически это выражается в непрерывных колебаниях числа структур от повышенного (гиперплазия) к нормальному и уменьшенному и обратно — от уменьшенного к нормальному и повышенному. Именно с помощью такого динамического равновесия между разрушением и созиданием обеспечивается возможность проявления тончайших приспособительных изменений функциональной активности органов под действием непрерывно меняющихся условий внешней среды. Динамическое, подвижное, т.е. относительное, а не абсолютное равновесие между ассимиляцией и диссимиляцией — важнейший механизм адаптации организма к действию разнообразных физиологических и патогенных раздражителей, выработанный в процессе эволюции. При жесткой стабильности равновесия между распадом и синтезом веществ, между физиологической дегенерацией и физиологической регенерацией были бы невозможны приспособительные реакции организма, а следовательно, и сама жизнь.

Особенно демонстративно проявляется динамическое, вечно колеблющееся равновесие между процессами разрушения и созидания в условиях патологии, когда вначале резко преобладают процессы распада (дистрофия, некроз), а затем, как реакция на это, усиливаются процессы синтеза. Последние в дальнейшем преобладают все в большей степени (репаративная регенерация), и в конце концов наступает выздоровление, т. е. восстановление относительного равновесия между процессами диссимиляции и

ассимиляции. Именно компенсаторные реакции позволяют видеть всю широту диапазона отклонений соотношения между распадом и синтезом от их относительного равновесия, что несравненно менее заметно при повседневно текущих приспособительных реакциях, при которых эти отклонения незначительны.

Даже простейшая живая система не может существовать без механизма, регулирующего баланс между распадом и синтезом. Тем более сложным должен быть этот механизм у высших животных, особенно у человека. Коль скоро разнообразные формы проявления жизнедеятельности организма, широкий диапазон колебаний функциональной активности его органов, тканей и отдельных клеток в основе своей имеют соотношение двух противоречивых процессов — ассимиляции и диссимиляции, то и регуляция этого соотношения должна быть двойной и противоречивой, т.е. антагонистической, заключающейся в соответствующих влияниях, с одной стороны, на усиление синтетических процессов, а с другой — на их сдерживание.

Первыми данными о существовании антагонистической регуляции функций, по-видимому, следует считать установление в 1845 г. братьями Вебер замедления ритмической деятельности сердца при раздражении периферического отрезка блуждающего нерва (так называемое вагусное торможение). Принципиальное значение для развития учения об антагонизме возбуждающих и тормозящих влияний в ЦНС имело открытие И. М. Сеченовым так называемого центрального, или сеченовского, торможения. В дальнейшем представления о важном значении соотношения процессов возбуждения и торможения в нервной системе получили отражение в трудах многих исследователей (Н. Е. Введенский, А. А. Ухтомский, Ч. Шеррингтон и др.), но особенно в известных работах И. П. Павлова и его школы. Большую роль сыграло также учение о симпатическом и парасимпатическом отделах вегетативной нервной системы, один из которых в каждом конкретном случае способствует усилению, а другой — ослаблению функциональной активности органов.

Учение об антагонистической регуляции функций развивалось не только на основе изучения принципов работы нервной системы, но и как следствие прогресса общей биологии и патологии. Ж. Леб обнаружил, что морская рыбка *Fundulus* может расти и размножаться в дистиллированной воде, но быстро погибает, если к воде прибавить немного хлорида натрия. Точно так же ядовиты сами по себе соли калия и кальция, но, если прибавить к воде все три соли одновременно, их «ядовитость» взаимно уничтожается. Исходя из этого наблюдения, подтвержденного в разных вариантах опыта и на других объектах, Ж. Леб сформулировал получившую широкую известность теорию антагонистического действия ионов на организмы и их ткани. Р. Вир-

хов писал о том, что «при нормальных отношениях частей известные отделы производят друг на друга остановочное влияние. Предоставляемые же самим себе отдельные части, смотря по их самостоятельности, приобретают такое множество отношений, что достигают образа действия, не согласного с гармонией всех отправлений тела и со временем производящего в них самих такое обильное потребление материи, что части эти истощаются собственно своей деятельностью... в теле существуют антагонистические или реактивные устройства, представляющие обыкновенные пути уравнивания расстройств... если гармония тела нарушается каким-либо существенным изменением одной из составляющих его частей, то уравнивание может произойти только тем, что в какой-либо другой области делается вознаграждение».

Серьезной попыткой расширения представлений об антагонистической регуляции функций «за пределы» нервной системы следует считать работы М.Завадовского. В них были систематизированы многочисленные данные об антагонистических отношениях между различными железами внутренней секреции и проведен детальный анализ этих отношений в свете их стереотипного конечного эффекта в виде «усиления—торможения» или «+ - - взаимодействия».

Наличие антагонистической регуляции функций подтверждают и повседневные наблюдения в клинической и экспериментальной практике. Они свидетельствуют о том, что величина просвета сосуда, необходимая для оптимального кровотока, поддерживается непрерывной «игрой» между усилением и ослаблением тонуса его стенки. Уровень глюкозы и других веществ в крови колеблется в зависимости от соотношения процессов, обеспечивающих их распад и синтез. Секреторная деятельность многочисленных желез организма то резко усиливается, то столь же резко угнетается и т. д.

Вместе с тем структурные основы антагонистической регуляции функций в полном виде до середины XX в. раскрыты не были. А коль скоро оставалось неясным, какими клеточными элементами и как обеспечивается то усиление, то ослабление функций органов, откуда исходят эти усиливающие и ослабляющие влияния и какова их структурная основа, не представлялось возможным перейти от частных наблюдений в этой области к формированию цельных и достаточно обоснованных теоретических положений. Возможность таких теоретических обобщений появилась только в 50-х годах нашего столетия, когда благодаря успехам современной морфологии, гистохимии, иммуногистохимии, люминесцентной и электронной микроскопии и электронно-микроскопической радиоавтографии открылись перспективы дальнейшего углубленного морфологического анализа

антагонистической регуляции функций организма. Говоря об этих успехах морфологии, следует иметь в виду, во-первых, значительное расширение представлений о клеточных элементах, участвующих в осуществлении двойной регуляции функций, и, во-вторых, становящиеся все более ясными и конкретными связи этих клеток с соответствующими нервными центрами. Все это в целом способствует постепенному раскрытию сложнейшей анатомо-функциональной системы самоуправления организма, основанной на балансировании антагонистических влияний, а в конечном итоге — на их взаимодействии.

Использование комплекса современных методов морфологического исследования позволило установить функциональное значение ряда клеточных элементов организма, существование которых до сих пор не было известно, или таких, о которых знали только по их формально морфологическим описаниям, в то время как роль этих клеток в общей работе организма оставалась загадочной. К таким элементам относятся тучные и плазматические клетки, своеобразные, ранее неизвестные клетки многих желез внутренней секреции, слизистой оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта, интерстициальной ткани почек и др. Оказалось, что все эти клетки вместе с известными ранее представляют собой важное структурное звено сложной системы антагонистической регуляции функций, расположенное на пути от нервных центров к клеткам-исполнителям. Ограниченность сведений об этом звене была одним из наиболее серьезных пробелов в теории двойной регуляции функций. Упомянутые морфологические исследования, направленные на функциональную идентификацию ряда клеточных элементов, существенно восполнили указанный пробел. В качестве примера приведем β -клетки островков поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, и α -клетки тех же островков, вырабатывающие контринсулярный гормон (антагонистическая регуляция уровня глюкозы крови); клетки околотитовидной железы, усиление функции которых сопровождается повышением содержания кальция в крови, и С-клетки щитовидной железы, снижающие его уровень; «гастриновые» клетки желудка и D-клетки двенадцатиперстной кишки, которые антагонистически влияют на выработку хлористоводородной кислоты обкладочными (париетальными) клетками желудочных желез; свертывающая и противосвертывающая системы крови, равновесное соотношение которых обеспечивается, с одной стороны, тромбоцитами, гепатоцитами и другими клетками, вырабатывающими свертывающие кровь вещества (протромбин, фибриноген и др.), а с другой стороны, тучными и эндотелиальными клетками, продуцирующими препятствующие тромбообразованию вещества (гепарин, антитромбин III); гипертензивный эффект деятельности гранулированных

клеток юкстагломерулярного комплекса почек и гипотензивный — так называемых интерстициальных клеток мозгового вещества почек; тормозные и возбуждающие синаптические аппараты нервной системы и здесь же — тормозные (ГАМК, глицин) и возбуждающие (глутамат и аспартат) медиаторные аминокислоты; остеобласт и остеокласт в поддержании структурно-функционального гомеостаза костной ткани; клетки клубочковой зоны надпочечников (гломерулярные), стимулирующие воспалительную реакцию, и клетки их пучковой зоны (спонгиоциты), угнетающие ее; Т-хелперы и Т-супрессоры как клетки-антагонисты, участвующие в иммунных реакциях; биологически активные вещества (пептиды), играющие важную роль в работе различных систем организма и оказывающие противоположное (усиливающее или ослабляющее) действие на его функции; натрийуретический фактор, локализующийся в специфических гранулах кардиомиоцитов предсердий и являющийся антагонистом системы ренин—ангиотонин—альдостерон; кейлоны и антикейлоны, выделяемые клетками различных органов и тканей и противоположно влияющие на интенсивность пролиферативных процессов; мышцы-антагонисты и др. Важную роль в регуляции количества межклеточной ткани играют антагонистические взаимоотношения между клетками паренхимы и стромы органов. В настоящее время с достаточным основанием паренхиматозным клеткам, например, печени, приписывают коллагенолитическую (десмолитическую) функцию, а фибробластам — десмопластическую. Конкурентным отношениям этих противоположных влияний придается важную роль в развитии склероза (преобладание десмопластических процессов) или, наоборот, в механизмах его «обратного развития», когда преобладает десмолитическая активность паренхимы.

Получены достаточно многочисленные данные, свидетельствующие о том, что во внутриклеточных процессах участие антагонистических влияний не менее велико, чем в упомянутых межклеточных и межорганных взаимоотношениях. Так, утверждают, что каждая клетка синтезирует «матрицы» и «антиматрицы», находящиеся между собой в антагонистических отношениях: «матрицы» действуют как катализаторы, а «антиматрицы» подавляют образование «матриц». Это согласуется с современными данными о наличии в клетках не только ферментов-катализаторов, ускоряющих биохимические реакции, но и ферментов, действующих противоположно, т. е. тормозящих эти реакции. Полагают, что фибробласт продуцирует не только вещества, необходимые для коллагеногенеза, но и сам регулирует этот процесс, вырабатывая одновременно и коллагеназу. Непрерывное балансирование обоих этих противоположно направленных биологических процессов обеспечивает оптимальное количество во-

локнистой межклеточной субстанции при различных режимах функциональной активности ткани. В настоящее время большое внимание уделяют, с одной стороны, нарушениям в системе биологического окисления, выражающимся в образовании свободных радикалов кислорода и перекисном окислении липидов, что приводит к дистрофии и гибели клеток, а с другой — стимуляции в качестве приспособительной реакции антагонистически действующих антиоксидантных ферментных и неферментных систем.

Важным достижением в области онкологии следует считать открытие не только онкогенов, способных вызывать развитие опухоли, но и генов-«ракоподавителей», тормозящих действие онкогенов и предупреждающих малигнизацию клеток. Роль этих генов в нормальных условиях состоит не в том, чтобы вызывать пролиферацию, а, напротив, в том, чтобы подавлять ее. Если клетка утрачивает такие гены, снимаются нормальные ограничения ее роста и размножения. Полагают, что потеря антионкогенов (или генов супрессии рака) является важным фактором развития опухоли. Установлено, что слиянием нормальных клеток, т. е. имеющих и онкогены, и антионкогены, с опухолевыми, в которых антионкогены отсутствуют, можно добиться нормализации контроля размножения опухолевой клетки. Накапливается все больше фактических данных, свидетельствующих о том, что не только упомянутая «онкогенная группа» генетического аппарата, но и вся его сложнейшая система работает на основании саморегуляции и принципа антагонистических отношений.

Необходимо еще учитывать, что одно и то же вещество, вырабатываемое клеткой, может оказывать не одно, а целую гамму усиливающих или ослабляющих влияний на разные функции организма. Например, адреналин повышает АД, угнетает митотическую активность клеток, способствует мобилизации глюкозы из печени в кровь, тормозит выделение фолликулостимулирующего гормона передней доли гипофиза; серотонин способствует повышению АД, усиливает перистальтику кишечника, тормозит моторику желудка, угнетает секрецию хлористоводородной кислоты, а в последнее время стало известно, что он участвует и в регуляции функции щитовидной железы; гастрин стимулирует желудочную секрецию и секрецию поджелудочной железы, усиливает сокращение желудка, стимулирует прохождение желчи по желчным путям, понижает АД и др.

Известно, что один и тот же гормон в зависимости от дозы может оказывать на ту или иную функцию усиливающее или ослабляющее действие. Например, серотонин в больших дозах повышает АД, а в малых — снижает его; прогестерон в больших дозах тормозит выделение лютеинизирующего гормона гипофиза, а в малых — стимулирует этот процесс.

В свете современных данных о «клетках-антагонистах», открываемых все в большем числе в различных органах и тканях, особый интерес представляет выяснение динамики формирования этих типов клеток в филогенезе как показателя постепенного совершенствования системы двойной регуляции функций. Эти работы еще впереди, но и в настоящее время уже можно утверждать, что клетки, участвующие в регуляции гомеостаза, существуют не только в органах «классической» эндокринной системы (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники и др.), но и в форме элементов, как бы вкрапленных в ткани других внутренних органов, причем не только «стационарных» (энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки тонкой кишки), но и обладающих известной мобильностью (тучные и некоторые другие клетки рыхлой соединительной ткани). Сведения о клетках, обладающих секреторной активностью и участвующих в регуляции различных функций организма, увеличиваются столь стремительно, что сегодня уже говорят о своеобразной системе этих клеток, локализованных в различных органах и тканях. Эту систему обозначают как APUD-систему. Она, по-видимому, уже сейчас по своей общей массе и структурно-функциональному разнообразию клеточных элементов может конкурировать с классической системой эндокринных желез.

Касаясь физиологического значения такого разнообразия системы обеспечения гомеостаза, можно допустить, что организм нуждается не только в четко сформированных эндокринных органах, находящихся в стабильной анатомической связи с нервной системой, но и в таких аппаратах поддержания гомеостаза, которые функционируют регионарно, обеспечивая физиологические процессы преимущественно в данной анатомической области (эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта, гломерулы, регулирующие местное АД, клетки юкстагломерулярного комплекса почек, осуществляющие регуляцию внутрипочечного кровотока) или, будучи мобильными, служащие для развертывания местных защитных реакций, которые быстро ликвидируют очаги тканевых повреждений. Примерами последнего могут служить клеточные реакции при тромбообразовании и воспалении. Показательно, в частности, что в основе нормального течения воспалительной реакции и строгой последовательности смены ее фаз лежат антагонистические (стимулирующие и тормозные) биохимические взаимоотношения между подвижными клеточными элементами (лейкоциты—макрофаги), а также биологически активными веществами и гормонами (медиаторы—анти-медиаторы воспаления, про- и противовоспалительные гормоны).

Филогенетическое развитие и совершенствование клеточных систем, продуцирующих биологически активные вещества — антагонисты, несомненно, проходило в тесной зависимости от

развития и совершенствования нервной системы как аппарата, интегрирующего функции организма и обеспечивающего его существование как единого целого. В настоящее время стала вполне очевидной роль нервной системы как центрального источника антагонистической регуляции постоянства внутренней среды организма, функций различных органов, динамики приспособительных процессов — пролиферации, воспаления, иммунных реакций. Благодаря данным, полученным с помощью современных морфологических методов, постепенно вырисовываются все новые детали и промежуточные звенья сложной системы регуляции гомеостаза. Начало этой системы находится в ЦНС, а конечные звенья — на «далекой периферии». Эндокринные органы и клетки, вырабатывающие биологически активные вещества, в этой системе представляют собой аппараты, «вставленные» между ЦНС и клетками-эффекторами, непосредственно обеспечивающими ту или иную функцию организма.

Если главным регулятором адаптации организма к внешней среде является ЦНС, физиология высших отделов которой ограничивается по существу соотношением только двух основных процессов — торможения и возбуждения, то каким образом с помощью этих двух процессов регулируется деятельность сложнейшей нижестоящей системы обеспечения гомеостаза, состоящей из разнообразных специфически работающих органов внутренней секреции и диффузно рассеянных клеток, которые продуцируют различные биологически активные вещества? Чтобы ответить на этот центральный вопрос, обратим внимание на то, что при всем структурно-функциональном разнообразии желез внутренней секреции и многочисленных других клеточных групп, контролирующей работу органов, конечное действие всех этих регуляторных аппаратов в принципе всегда сводится к одному и тому же эффекту — усилению или ослаблению соответствующей функции. Другими словами, налицо явное «несоответствие» между исключительной сложностью и строго специфическим характером биохимических и функциональных связей органов и, казалось бы, предельной стереотипностью и простотой конечного результата этих связей и влияний. Нельзя при этом не отметить очевидное сходство конкурентных отношений между торможением и возбуждением в ЦНС и конечным эффектом действия любой нижестоящей регулирующей системы в виде усиления (возбуждения) или ослабления (торможения) той или иной функции.

Это сходство становится еще более отчетливым в связи с исследованием механизмов, лежащих в основе эффекта действия гормонов и биологически активных веществ на функцию клеток различных тканей и органов. Начало этим исследованиям было положено открытием структуры циклического аденозин-3',5'-мо-

нофосфата (цАМФ) и его важной роли в изменении функции клеток. В результате последующих многочисленных исследований был установлен чрезвычайно важный факт: многие гормоны и биологически активные вещества влияют на функцию той или иной клетки не непосредственно, а путем реакции, ограничивающейся поверхностью клетки. Дойдя до наружной мембраны клетки-мишени, эти вещества активируют рецептор и через него — локализирующуюся в клеточной мембране аденилатциклазу. Последняя в свою очередь приводит к увеличению второго (интраклеточного) передатчика, который непосредственно стимулирует специфическую деятельность клетки. Одновременно выяснилось, что существует внутриклеточный антагонист цАМФ — циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ), который на функцию клетки оказывает действие, противоположное эффекту, вызываемому цАМФ. Таким образом, идентифицированы два вещества-антагониста (цАМФ и цГМФ), которые реализуют все разнообразные гормональные и другие влияния на клетки в два простых конечных внутриклеточных эффекта — усиление и торможение функции (сокращение — расслабление; распад — синтез вещества; стимуляция — торможение пролиферации, иммунных реакций и т. д.).

В плане рассматриваемой проблемы важно отметить, что все известные простагландины, несмотря на их некоторые биохимические различия, по своему функциональному эффекту могут быть разделены на две группы: активирующие и подавляющие возбуждение, т. е. способствующие повышению либо снижению функциональной активности клеток той или иной ткани. Так, простагландины E_1 , E_2 и A снижают сократительную способность миометрия, действуют как бронхолитики, вазодилататоры, стимулируют секрецию хлористоводородной кислоты и пепсина, ингибируют опухолевый рост, действуют стимулирующе на холинергические структуры и угнетающе — на адренергические, в то время как простагландины F_1 , F_2 и G на те же структуры оказывают противоположное влияние.

Открытие простагландинов и того, что они вырабатываются различными клетками, интересно еще и в том отношении, что, по-видимому, практически все клетки организма в той или иной мере участвуют в антагонистической саморегуляции функций, и если раньше такие клетки были наперечет, то теперь, наоборот, трудно назвать клеточные элементы, которые так или иначе не участвуют в поддержании гомеостаза. Известно, например, что такой функцией обладают даже мышечные клетки предсердий, в цитоплазме которых обнаруживают специфические гранулы, содержащие катехоламины и другие биологически активные вещества, причем число этих гранул значительно варьирует в зависимости от соответствующих нервных импульсов.

Таким образом, все больше подтверждается прежняя гипотеза авторов, полагавших, что каждая клетка организма обладает двояким действием: кроме выполнения специфической функции, она производит еще особые «ферменты», которые служат для «гуморальной корреляции» (Ш.Броун-Секар). Интересно, что в дальнейшем в связи с развитием учения о железах внутренней секреции это положение было признано ошибочным и способность участвовать в общей регуляции функций организма стала считаться свойством только клеток этих желез. В результате новейших исследований монопольное свойство постепенно утрачивается органами классической эндокринной системы и все более справедливой становится отвергнутая в свое время гипотеза.

Концепция двухступенчатой передачи гормональных влияний на работу клеток представляет значительный интерес в плане обсуждаемой нами проблемы антагонистической регуляции функций. Эта концепция говорит об известной унифицированности и стереотипности не только начального звена антагонистических влияний (торможение и возбуждение соответствующих нервных центров), но и конечного звена, реализующего эти влияния непосредственно в клетках различных органов и тканей.

В связи с тем что межклеточное взаимодействие, строящееся на обмене антагонистическими, возбуждающими и тормозящими сигналами, в онтогенезе существует до возникновения нервной системы, можно считать, что возбуждение и торможение в ЦНС есть реализация на высшем уровне управления общей закономерности — принципа антагонистической регуляции функций. По мере развития организма клетки-антагонисты становятся теми «подстанциями», которые воспринимают и передают эти центральные влияния непосредственно на исполнительные органы. И. П. Павлов указывал, что «поведение животного складывается из балансирования раздражительного и тормозного процессов, приуроченных к различным агентам». В связи с этим не является ли сеченовское центральное торможение одним из важнейших проявлений высшего «ограничительного» контроля, осуществляемого нервной системой по отношению не только к нижележащим ее отделам, но и к работе внутренних органов на основе кортико-висцеральных связей, столь четко продемонстрированных в их физиологическом аспекте (К. М. Быков) и лишь теперь получающих все более определенное структурное выражение? Установление анатомо-функциональных связей нервной системы с клетками мозгового вещества надпочечников, щитовидной железой, гастриновыми и другими клетками, продуцирующими гормоны и биологически активные вещества, получает освещение в плане многоступенчатых путей проведения антагонистических влияний от центра к периферии. Свидетельством

сказанного является и то, что, как известно, индукция ферментных систем, развертывающаяся в качестве приспособительной реакции, часто является результатом не прямого, а опосредованного влияния нарушений гомеостаза через гипофизарно-адреналовую систему, которая в свою очередь тесно связана с нервной системой. В некоторых случаях ингибирующее влияние на гиперактивированные ферментные системы достигается и прямым воздействием на иннервирующие аппараты, примером чего может быть селективная проксимальная ваготомия при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Значение принципа двойного управления функциями состоит в том, что, «играя» антагонистическими влияниями как противовесами, живая система быстро восстанавливает оптимальное состояние своей внутренней среды, нарушенное в ту или иную сторону под влиянием чрезвычайных раздражителей. Следовательно, адаптация организма к действию среды осуществляется на основе структурно обеспеченных колебаний интенсивности его функционирования, и адекватность этих колебаний силе и частоте действия различных факторов является важнейшей биологической характеристикой практически здорового человека. Напротив, утрата способности к такому динамическому балансированию, более или менее длительное и ощутимое преобладание одного из противоположных начал жизненного процесса над другим имеют следствием «перекос» функции в ту или иную сторону с соответствующими клинико-морфологическими проявлениями в виде разнообразных симптомокомплексов и болезней (гипертония — гипотония; ахилия — гиперацидный гастрит; брадикардия — тахикардия; тиреотоксикоз — микседема; понижение свертываемости крови — тромбоэмболические ситуации; гигантизм — карликовость; остеосклероз — остеопороз и т. д.). Клинические проявления СПИД (хроническая диарея, необъяснимое уменьшение массы тела, длительная лихорадка неясной этиологии, лимфоцитопения и др.) обусловлены дефицитом Т-клеточного иммунитета, а именно: нарушением соотношения (дисбалансом) хелперных и супрессорных клеток, уменьшением числа первых и повышением (не всегда) количества вторых. Все это касается не только СПИД: в настоящее время в клинической практике аутоиммунные заболевания рассматриваются как следствие нарушений сбалансированного состояния иммунорегуляторных клеток, находящихся в антагонистических взаимоотношениях.

Принципиально важным для понимания гомеостатического значения антагонистической регуляции является то, что баланс между возбуждательными и тормозными нейронами ЦНС, а также соответствующими клетками более низкого уровня изменяется не только при непосредственном действии на них того или другого фактора, но и сигнально, т. е. рефлекторно, под влиянием

афферентных импульсов. Афферентные влияния позволяют практически мгновенно перестроить этот баланс и включить защитно-приспособительные реакции, предупреждающие возникновение серьезных нарушений в организме при действии болезнетворных факторов среды либо тех или иных отклонений в организме. Первичные нарушения афферентного контроля могут стать основой нарушений центральных и периферических механизмов антагонистической регуляции и приводить к развитию грозных форм патологии, как это имеет место, например, при травматическом или инфекционном поражении депрессорных нервов, приводящем к рефлексогенной гипертонии, при фантомных болях и каузалгии, синокаротидном синдроме, ортостатическом коллапсе и др.

Как стало известно, при паркинсонизме нарушается равновесие связанных между собой антагонистических медиаторных систем — дофамина и серотонина, с одной стороны, и ацетилхолина и гистамина — с другой, причем главным является нарушение равновесия системы дофамин — ацетилхолин в сторону резкого понижения концентрации дофамина и относительно избытка ацетилхолина. На основе этого разработана заместительная терапия паркинсонизма, основанная на применении стимуляторов образования дофамина. Установлено, что судорожный приступ при столбняке обусловлен избирательной блокадой токсинном тормозных синапсов мотонейронов и наступающей в связи с этим «бесконтрольной» активностью возбуждающих синапсов. Под этим же углом зрения патогенез эссенциального кардиоспазма объясняют выпадением влияний блуждающих нервов и преобладанием вследствие этого симпатической иннервации. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что гиперфункция может быть следствием не только усиления возбуждающих, но и ослабления тормозных влияний. При гипоксии нарушается равновесие между продукцией коллагена фибробластами и соразмерным с ней разрушением коллагена коллагеназой. В этих условиях фибробласты беспрепятственно «нарабатывают» огромные количества коллагена и развивается склероз органа с соответствующими клиническими проявлениями.

Примерами болезней, возникающих в результате нарушения рассматриваемого равновесия в биологических системах на молекулярном уровне, служат различные энзимопатии. В частности, при охронозе в тканях накапливаются продукты промежуточного обмена тирозина, особенно гомогентизиновая кислота, деструкции которой не происходит из-за отсутствия ее антагониста гомогентиназы. Клиническая картина многих болезней человека бывает обусловлена нарушением «гармонии» антагонистической регуляции функций, возникающей в результате избирательного усиления или, наоборот, снижения продукции того

либо иного биологически активного вещества в результате опухолевого роста, деструктивных, атрофических и воспалительных процессов (акромегалия, тиреотоксикоз, болезнь Иценко—Кушинга, аддисонова болезнь, паратиреоидная остеодистрофия, феминизирующие и маскулинизирующие опухоли яичников и др.). Большую группу болезней человека, включая значительное число опухолевых процессов и так называемых предопухолевых изменений тканей, в настоящее время рассматривают в качестве дисгормональных, т. е. развивающихся в результате неконтролируемого усиления или ослабления функции того или иного звена в сложной цепи антагонистических влияний желез внутренней секреции на работу различных органов.

Нередко за последовательно развивающимися клинико-морфологическими изменениями бывает трудно различать лежащие в их основе нарушения антагонистической регуляции функций. Например, некоторые исследователи считают первопричиной холецистита не воспаление желчного пузыря, а нарушение нервной регуляции работы сфинктера желчных путей (спазм—расслабление), приводящее к нарушению дренажной функции последних, застою желчи, гипертрофии мышечной оболочки стенки желчного пузыря, камнеобразованию и инфицированию желчи. Пристальный анализ патогенеза многих заболеваний также позволяет обнаружить в динамике их развития некомпенсированные нарушения «гармонии» тех или иных антагонистических влияний. Эти нарушения локализуются в различных узлах регуляторных систем («места поломки», по И. П. Павлову), маскируясь той или иной вторично развивающейся патологоанатомической картиной, которая нередко необоснованно рассматривается в качестве основного материального субстрата болезни. В соответствии с представлением об антагонистической регуляции функций деятельность, например, париетальной клетки слизистой оболочки желудка находится под контролем антагонистических влияний, исходящих от ряда других клеток. Поэтому возможна и такая ситуация, когда нарушение функции данной париетальной клетки возникает не в связи с тем, что повреждена она сама как таковая, а вследствие первичного нарушения функции одной из тех эндокринных клеток, которые регулируют ее работу. В этом случае следует говорить не о патологии этой в принципе вполне нормальной париетальной клетки, а о «патологии ее регуляции», что потребует и соответствующих терапевтических мероприятий, может быть, вовсе не затрагивающих саму эту клетку. Такого рода первичные нарушения регуляторных влияний в системе целостного организма, имеющие, как теперь стало известно, четкую структурную основу, несомненно, являются очень важным звеном патогенеза различных болезней человека.

Клиницист в своей повседневной практике чаще всего встречается с болезнями, являющимися результатом нарушения биологического равновесия в сторону усиления той или иной функции. Причем эти состояния представляют и наибольшие трудности для терапии (гипертоническая болезнь; гиперацидный гастрит — язва желудка; гиперхолестеринемия — атеросклероз; гиперпролиферация — опухоли и др.). Возможно, это следует объяснить тем, что сущность многих адаптивных реакций организма в принципе состоит в усилении интенсивности биологических процессов. Многие защитные реакции (воспаление, регенерация), активация сократительной деятельности мышц (в связи с обороной или бегством и др.) выработались в процессе эволюции на основе усиления биосинтетических процессов как важной тенденции к совершенствованию приспособительных реакций на внешние воздействия. Впрочем, как уже отмечалось, нельзя исключить, что «перекос» той или иной функции в сторону ее усиления может возникнуть и на основе другого механизма, а именно — ослабления тормозных влияний. В этом случае развитие, например, гипертонической болезни следует трактовать как срыв тормозных процессов, который произошел вследствие их постоянного высокого напряжения, обусловленного необходимостью длительного уравнивания различных возбуждающих влияний, интенсивной функциональной активности и др.

Приведенные фактические данные позволяют с достаточным основанием утверждать, что нарушение антагонистической регуляции функций является одним из важнейших патогенетических звеньев любой болезни человека и анализ этих нарушений в каждом конкретном случае открывает перспективные пути стимуляции компенсаторно-приспособительных реакций и изыскания эффективных методов профилактики и лечения.

Принцип антагонистической регуляции функций интуитивно, а именно, на основе правила «действуй противоположным», давно уже находит применение при лечении различных болезней: в случаях, в которых очевидна гиперактивность той или иной системы, стараются снизить ее, при установлении недостаточности функции предпринимают меры к ее усилению. Так, более полувека назад делали попытки снизить высокое АД путем хирургических вмешательств на различных отделах нервной системы (Д. Крайль, В. А. Оппель), однако эти попытки оказались неэффективными. Сегодня, когда установлена активация β -адренергической иннервации в генезе артериальной гипертонии, для борьбы с этой болезнью успешно применяют блокаторы β -адренорецепторов. Современные методы лечения гиперацидных состояний, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки основаны на использовании препаратов, действующих как

антагонисты, — блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, M_1 -, M_2 -холинорецепторов, кальциевых каналов. Все эти и многие подобные лечебные мероприятия имеют целью восстановление гомеостаза путем уравнивания «перекосившихся» антагонистических влияний в той или иной системе.

Характерно, что лечение болезней, особенно приобретенных, являющихся результатом той или иной формы патологической гиперфункции, до сих пор для теоретической и практической медицины представляет значительно большие трудности, чем лечение болезней, связанных с выпадением функций. Так, в восстановлении нарушенного равновесия заместительная терапия при гипофункции (сахарный диабет, микседема, аддисонова болезнь, паркинсонизм, авитаминозы и др.) пока более эффективна, чем подавляющая, например при повышении сосудистого тонуса, злокачественной пролиферации клеток и др. Другими словами, восполнить недостающее звено оказалось проще, чем притормозить биосинтетическую активность при патологическом ее усилении. Впрочем, в обоих случаях достигается лишь более или менее длительное пролонгирование патологического процесса, но не излечение больного, поскольку этиологический фактор остается не вполне или совсем не ясным и продолжает действовать.

Итак, становится очевидным, что уровень каждого из показателей внутренней среды организма и различных проявлений его жизнедеятельности находится под постоянным контролем соответствующих противоположно действующих клеток. Сущность такого контроля состоит в том, что одно из пары биологически активных веществ оказывает стимулирующий эффект на ту или иную систему, другое — тормозящий, и непрерывная и тонкая конкурентная «игра» и «взаимное ограничение» (И. П. Павлов) этих эффектов позволяют организму стойко поддерживать уровень функциональной активности ткани или быстро менять его соответственно новым условиям внешней среды. Принцип поддержания гомеостаза на основе антагонистических воздействий служит частным проявлением закона единства и борьбы противоположностей применительно к процессам жизнедеятельности, в частности, к регуляции их основного внутреннего противоречия — распада и синтеза веществ — в системе целостного организма. Этот принцип представляет значительный интерес в плане иллюстрации диалектического единства исключительного разнообразия структур и функций организма, с одной стороны, и предельно простого механизма регуляции работы всей этой сложнейшей системы — с другой. Действительно, организм высших животных характеризуется большим разнообразием составляющих его клеток, их функций и вырабатываемых ими биологически активных веществ, а эффект действия последних, кроме их физиологического значения, сводится к стереотип-

ному результату в виде усиливающего и ослабляющего влияния на ту или иную функцию. Так, с помощью бесконечного разнообразия форм и конструкций ключей и замков осуществляют два одних и тех же противоположных действия — открывание и закрывание дверей.

И. П. Павлов подчеркивал, что «все совершенство, вся тонкость жизни — все это осуществляется при помощи торможения. И если вы отнимете эту половину нервного механизма, а оставите лишь одно раздражение, то станет хаос, который уничтожит все совершенство жизни, все соответствие животного с окружающим миром. Таким образом, надо признать как истинный закон жизни, подобно закону тяготения, что жизненная деятельность состоит из двух половин, из двух проявлений: из свободы раздражения и из торможения, дисциплины, узды». Вместе с тем в силу того, что научные интересы И. П. Павлова в последние десятилетия его жизни были сосредоточены почти исключительно на изучении механизмов высшей нервной деятельности, а также учитывая состояние биохимии, цитологии, эндокринологии и других наук того времени, возбуждение и торможение продолжали традиционно считать специфическими элементами функционирования нервной системы. И только в последние 20—30 лет в связи с приведенными многочисленными и все умножающимися сведениями о клетках-антагонистах и осуществляемых ими противоположных влияниях на различные функции организма стало вполне очевидным, что возбуждение и торможение, усиливающие и тормозящие влияния, непрерывно испытываемые каждым органом, каждой тканью и каждой ее клеткой, представляют собой механизм работы организма, свойственный не только нервной, но и всем другим его системам. Таким образом, успехи морфологии и биохимии способствовали распространению представлений о возбуждении и торможении за пределы нервной системы, объединению их с данными о роли антагонистических (усиливающих и ослабляющих) влияний в работе эндокринных желез, паракринной системы, а также каждой клетки организма. Это не только не нанесло ущерба павловскому учению о высшей нервной деятельности в смысле лишения нервной системы «привилегии на владение» процессами возбуждения и торможения, но, напротив, избавило это учение от своеобразной кастовости и тем самым придало ему несравненно большую значимость для дальнейшего развития представлений о механизмах жизнедеятельности организма в условиях нормы и патологии.

Применительно к человеку И. П. Павлов понимал антагонистические влияния значительно шире. Так, обращая внимание на то, что «все совершенство жизни, все тонкое соответствие с действительностью есть следствие тормозного процесса» и «высшее

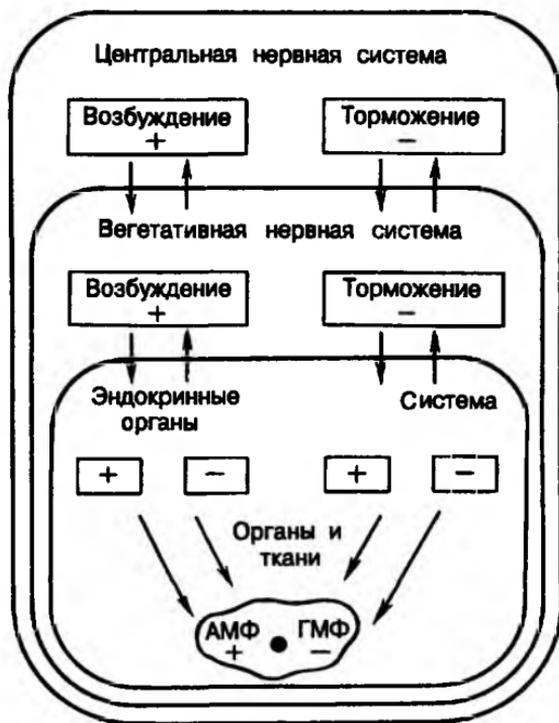
совершенство жизни, культура животного связана с равновесием этих двух половин» (торможение и возбуждение), он подчеркивал, что «это фундаментальный закон и для человека, только для него он еще более притягателен, более необходим, потому что и условия жизни человека более сложны. Так же, как и животные, различаются между собой в этом отношении и люди, и нации. Мы знаем хорошо, что в человеческой жизни практикуются, и нарочно, сознательно, масса тормозов. Тормоза эти известны. Они представлены, во-первых, религией, божьим законом, властью, далее воспитанием, обычаями, привычками. Это все тормоза... им придают такое же значение торможения, узды, как и проявлению деятельности, свободы. Идеал состоит в равенстве того и другого, когда рядом с торможением обеспечиваются и законные пределы свободы». Из этого следует, что приложимость принципа антагонистической регуляции И. П. Павлов не ограничивал вегетативными функциями, а применительно к человеку распространял его и на сферу социальных отношений, причем в качестве одного из наиболее важных. С этим принципом мы сталкиваемся постоянно и в повседневной жизни. Достаточно вспомнить хотя бы те легкие, едва заметные движения шофера, которые он непрерывно совершает руками, держащими руль, чтобы сохранять прямолинейный ход машины. И не ту же ли, в принципе, но несравненно более сложную роль антагониста играет оппозиционная партия в ее взаимоотношениях с правящей, поддерживая этим относительное равновесие в общественных силах и предотвращая «перекос» этого равновесия в сторону единовластия и диктатуры или в сторону анархии и хаоса?

Еще И. М. Сеченов в своем классическом труде «Рефлексы головного мозга» уделил много внимания вопросу о роли, которую играет взаимоотношение возбуждения и торможения в проявлениях эмоций человека. Этого вопроса в дальнейшем касались многие исследователи. Одно из наиболее ярких освещений он получил в работах В. Кеннона, который связывал антагонизм эмоций с антагонизмом между различными отделами нервной системы и контролируруемыми этими отделами железами внутренней секреции: «Естественный антагонизм между двумя процессами в организме — между сбережениями и тратой, производством и потреблением, анаболизмом и катаболизмом и соответствующий антагонизм центральной иннервации являются основой антагонизма эмоциональных состояний, нормально сопровождающих эти процессы. Сильное желание есть, смакование еды, все наслаждение убранством стола пропадают под влиянием гнева или заботы».

Многое, таким образом, свидетельствует о том, что, во-первых, роль «верховного» регулятора работы многочисленных антагонистически действующих аппаратов принадлежит нервной

Схема 2

Варианты антагонистической регуляции функций с включением ЦНС, а также осуществляющейся регионарно в группах органов независимо от высших отделов нервной системы (сознания)



системе и, во-вторых, значение последней особенно возрастает у человека. Исключительное развитие высшей нервной деятельности человека несравненно повышает определяющее значение центральных усиливающих и тормозных влияний на функцию нижестоящих регуляторных систем и динамику адапционных реакций как по отношению к физическим, химическим и другим влияниям среды, так и (особенно) в сфере социальных отношений. По мере дальнейших исследований структурно-функциональной организации антагонистической регуляции функций эта важная роль нервной системы в общей работе организма, надо полагать, будет вырисовываться все более четко.

Принципиально важно, что роль ЦНС в осуществлении антагонистической регуляции функций не следует понимать догматически, а именно в том плане, что эта регуляция возможна всегда только с участием высших отделов нервной системы. Несомненно, что антагонистические влияния являются основой

работы и отдельных групп органов, осуществляемой автономно, исключительно в рамках их региона, независимо от высших отделов нервной системы (сознания) и, в свою очередь, не подвергаясь их непосредственному влиянию (схема 2). Скорее всего, это в большей степени свойственно жизнедеятельности организма в нормальных условиях существования. В экстремальных ситуациях, когда на первый план (особенно у человека) выдвигается роль центральных нервных влияний, активируются все звенья антагонистической регуляции функций, и тогда эта регуляция предстанет во всем своем многообразии.

Не вызывает сомнений, что теперь, когда все больше раскрывается роль, которую играет антагонистическая регуляция функций в жизнедеятельности организма, правильнее рассматривать ее не просто как один из механизмов поддержания гомеостаза, а вслед за И. П. Павловым придавать ей значение фундаментального закона биологии. Можно говорить не только о том, что существует нервная, гуморальная, гормональная, иммунная регуляция функций организма, но и о том, что все они, тесно переплетаясь, подчиняются стоящему над всеми ними еще более общему, универсальному принципу саморегуляции — принципу антагонистических отношений.

Антагонистическая регуляция функций приобрела столь важное значение в жизнедеятельности организма потому, что, основанная на балансировании взаимно противоположных влияний, она в процессе эволюции оказалась эффективнее всех других в отношении поддержания равновесия во внутренней среде организма и обеспечения той исключительной слаженности в работе различных его систем, которую И. П. Павлов образно назвал «художественной гармонией». По-видимому, вообще в природе антагонистическая регуляция функций является универсальным механизмом сохранения равновесия сил в меняющихся условиях среды. Нарушение этого равновесия, прекращение борьбы противоположностей или ослабление одной из сторон в этой борьбе имеют неминуемым результатом ломку «художественной гармонии», грубые отклонения от оптимального варианта развития и, как следствие этого, возникновение различных уродливых явлений в природе вообще и болезней человека в частности.

Различная степень подвижности механизма регуляции гомеостаза отражает индивидуальную реактивность организмов, их неодинаковую способность приспособливаться к действию того или иного раздражителя. Несвершенство этой способности, выражающееся, например, в асинхронности антагонистических влияний на ту или иную функцию, в запаздывании стимулирующих влияний при активации тормозных и наоборот, приводит к нарушению гармонии в работе того или иного органа и выражается клинически в форме единичного признака, симптомо-

комплекса или болезни. Прогресс в разработке центральной проблемы клинической медицины — проблемы адаптации и компенсации нарушенных функций — в значительной мере определяется дальнейшим расширением сведений о «клетках-антагонистах» и регуляции их взаимоотношений в целостном организме.

Данные, свидетельствующие о том, что расстройства регуляции жизнедеятельности организма являются важным патогенетическим механизмом в возникновении и развитии болезней человека, послужили поводом к появлению в литературе понятий о «патологии регуляции» и «болезнях регуляции». Оба эти понятия не могут не вызвать принципиальных возражений.

Выше (см. главу 5) говорилось о том, что всякая болезнь, во-первых, начинается с повреждения и, во-вторых, сущность ее патогенеза состоит в единстве структурно-функциональных изменений, причем динамику первых следует называть *морфогенезом*, а вторых — *функциогенезом*. Нетрудно понять, что последний и представляет собой нарушение регуляции процессов жизнедеятельности, в основе которых лежит повреждение тех или иных структур, и, следовательно, *никакая болезнь не может начаться с нарушений регуляции*. Подобные нарушения всегда являются производным от предшествующих им структурно-функциональных повреждений клеток, тканей, органов, системы органов и т. д. Именно с повреждения тех или иных структур и их функций начинается патогенетическая цепь всех без исключения болезней, приводящая к нарушениям регуляторных процессов на уровне организма как целого. При этом, так же как в морфогенезе, параллельно с повреждением тканей включаются противоположно им направленные приспособительные структурные реакции (регенерация, гиперплазия и др.), и в функциогенезе в ответ на функциональные нарушения начинают действовать реакции, нейтрализующие эти нарушения.

Придерживаться иной точки зрения, а именно: допускать, что болезнь может начаться с нарушений регуляторных процессов (а только в этом случае и можно говорить о «болезнях регуляции»), — это значит отойти от материалистических позиций в учении о болезни и в противоречии с принципом единства структуры и функции утверждать, что инициальным звеном болезни может быть первичное повреждение той или иной функции.

Помимо чисто фактической ошибочности такого рода представлений, они вполне соответствуют виталистическим, т. е. идеалистическим установкам в отношении сущности патологических процессов. В результате грандиозных успехов научной медицины позиции современных виталистов, утверждающих, что высшим началом, руководящим всеми процессами жизнедеятельности, является всемогущая и всезнающая жизненная сила (*vis*

vitalis), оказались сильно поколебленными. Теперь их оплотом, т. е. местом, где еще удерживается полностью не вытесненная научной мыслью мифическая жизненная сила, остались такие проблемы общей патологии, как проблемы *целостности организма, целесообразности* его реакций на внешние воздействия и *саморегуляции функций*. Но и здесь научная материалистическая мысль все активнее теснит антинаучные идеалистические домыслы. Так, способность организма к саморегуляции покоится на вполне реальных принципах *сигнальности, обратной связи и антагонистических отношений*. Установлено, что эти принципы реализуются с помощью нервной, эндокринной и иммунной систем. Стало очевидным, что не только органы, ткани, но и практически каждая клетка организма принимает участие в этой регуляции, в частности в сложных межклеточных отношениях. Прежнее мнение о высокой целесообразности приспособительных и регуляторных реакций, граничащее с телеологическим, оказалось преувеличенным вследствие ставшего вполне очевидным относительного характера этой целесообразности. Наконец, становится все более понятной структурная основа, на которой осуществляются эти необыкновенно сложные и разнообразные нервные, эндокринные, иммунные и другие внутриорганизменные корреляции.

Итак, для постановки вопроса о самостоятельном значении «патологии регуляции» и тем более «болезней регуляции» нет никаких оснований: как таковых, т.е. первичных и существующих как бы сами по себе, их в принципе быть не может. Нарушения регуляции всегда возникают только как вторичные явления после повреждения и развертываются как следствие возникающих при этом структурно-функциональных изменений. Другими словами, можно говорить о «патологии регуляции» при той или иной болезни, но не о «патологии регуляции» как первопричине болезни. Лучшим доказательством этого является то, что те, кто говорит о «патологии регуляции», не приводят в качестве конкретного примера ни одного патологического процесса, сущность которого можно было бы назвать «патологией регуляции», а сам процесс «болезнью регуляции»: в номенклатуре болезней человека такая нозологическая форма отсутствует.

Другое дело, что нарушения регуляции, сопровождающие болезнь, составляют труднейшую и до сих пор наименее изученную сторону проблемы патогенеза. Можно сказать, что решение этой проблемы является важнейшей задачей, стоящей перед медицинской наукой. Исследователю предстоит познать почти беспредельно сложную и доведенную до высочайшего совершенства регуляторную систему организма. Именно это совершенство и послужило главной причиной того, что виталисты выдвинули тезис о сверхъестественной силе, ответственной за это совершен-

ство и недоступной человеческому познанию. Но познание это неудержимо идет вперед: каждый новый успех науки отрывает все новые куски от этой быстро уменьшающейся шагреновой кожи непознанного. Проникновение в сокровенные тайны регуляторных реакций организма, делающих его исключительно цельной и совершенной системой, полезно не только для биологии и медицины, но и для социологов. Хорошо об этом сказал М.Ферворн: «Сравнение организма с политической государственной единицей не ново. При развитой до мельчайших деталей, я бы сказал, совершеннейшей аналогии и при наличии того факта, что клеточное государство животного и человеческого тела является положительно идеальным государством, — глубокое изучение организации клеточного государства должно иметь огромное значение для политико-государственного исследования, ибо здесь мы можем найти полную аналогию человеческим отношениям и, что важнее всего, здесь практически блестяще разрешены все проблемы государственной науки. Всякий законодатель должен в качестве основы своего государственно-научного развития стремиться приобрести возможно более глубокое знакомство с идеальным государством, практически реализованным в клеточном государстве человека. Мне представляется, что к государственным наукам ближе всего стоит физиология. Объекты познания их имеют, во всяком случае, много общего». При всей условности этого высказывания многие специалисты найдут в нем богатейший материал и неистощимый источник для новых и интересных направлений исследований.

Глава 10 | ПРОБЛЕМА ЧАСТИ И ЦЕЛОГО, МЕСТНОГО И ОБЩЕГО В ПАТОЛОГИИ

В процессе эволюции в связи с нарастающими специализацией и разнообразием функций организм оказался разделенным на множество «частей» — органов, тканей, клеток, характеризующихся своей структурно-функциональной спецификой. Вместе с тем все эти разнообразные «части» и их функции неразрывно связаны (взаимодействие) между собой, обеспечивая целостность организма. Последний, следовательно, *разделен и един одновременно*. Эта философская сущность проблемы части и целого, местного и общего сделала ее одной из центральных проблем не только биологии, но и патологии. В самом деле, вопрос о том, что, исходя из одновременной расчлененности и монолитности организма, должно быть главной целью лечения — воздействие на весь организм или только на больной орган, как соотносятся между собой эти воздействия, каково их взаимное влияние и удельный вес в общем положительном эффекте врачебного вмешательства — вполне обоснованно имеет принципиальное и со временем все возрастающее значение для теоретической и практической медицины.

В далеком прошлом, когда практически ничего не было известно ни о сущности болезней человека (кроме травматической), ни об их причинах и тех изменениях внутренних органов, которыми сопровождается каждая из болезней, эта проблема местного и общего выглядела крайне упрощенно: следует с помощью различных манипуляций и снадобий изгнать из организма вселившегося в него злого духа. Здесь главная задача состояла прежде всего в воздействии на организм в целом.

По мере прогресса научной медицины, развития нозологии, расширения и углубления знаний об этиологии и патогенезе болезней человека все острее и конкретнее вставала задача направленного врачебного вмешательства не вообще на организм, а прежде всего на наиболее поврежденные при данной болезни органы и ткани. Уже во время первого (анатомического) периода развития патологической анатомии (Дж.Б.Морганьи, К.Ракитанский) стало очевидным, что при той или иной болезни имеют место не равномерное повреждение всех частей тела, а характерные только для нее патологические изменения одних органов и тканей при видимой сохранности других. Нередко эти изменения столь типичны, что, даже не имея клинических дан-

ных, можно достаточно уверенно сказать, чем умерший страдал при жизни и от чего он скончался. На основе этого возникло представление о *locus morbi* или о *sedes morbi*, т.е. о «месте болезни», ее локализации.

Дальнейший мощный стимул развитию учения о *locus morbi* придала «целлюлярная патология» Р. Вирхова, положившая начало микроскопическому периоду в истории патологической анатомии. В результате многочисленных патогистологических исследований представления о материальном субстрате болезней человека существенно расширились и углубились, будучи приуроченными уже не только к органам, но и к отдельным клеткам.

Во второй половине XIX в. наметилось «содружественное» и очень быстрое развитие патологической анатомии и учения о причинах и условиях возникновения болезней (этиологии), что было обусловлено прежде всего успехами микробиологии. Это в значительной мере способствовало формированию мнения о том, что для победы над той или иной болезнью необходимы два новых условия: во-первых, следует установить причину болезни и научиться ее ликвидировать, а во-вторых, нужно знать «место болезни» и разработать методы восстановления структуры и функции поврежденных клеток и тканей.

И действительно, анализ грандиозных достижений лечебной медицины в течение последних 70—80 лет свидетельствует о том, что они объясняются установлением причины возникновения болезни, ее локализации и разработкой эффективных методов лечения. Эта тенденция прослеживается в различных областях клинической медицины.

Что касается, например, хирургии, то курс на сосредоточение лечебных мероприятий в «месте болезни» (резекции, полное удаление, реконструктивные операции и др.) является практически господствующим. Может быть, это в еще большей мере относится к трансплантологии, которая основной задачей ставит замену больного органа здоровым. Во многом аналогичная ситуация имеется при так называемой заместительной терапии в эндокринологии, когда местное повреждение (отсутствие или тяжелые структурные изменения органа) компенсируется введением биологически активного вещества, которое орган вырабатывает. В онкологии основные лечебные мероприятия сводятся к удалению опухоли, химиотерапевтическому или лучевому (т.е. к местному) воздействию на нее. Научные изыскания в значительной мере сосредоточены на поисках все более эффективных методов этого местного воздействия путем изучения природы раковой клетки и разработки новых химиотерапевтических препаратов. В процессе этих исследований ученые все больше углубляются в изучение тончайших механизмов работы опухолевой клетки на уровне молекулярных реакций в ее ядре и цито-

плазме с целью коррекции этих ультраструктурных и молекулярных изменений (онкогены, антионкогены и др.).

Не только хирург, но и терапевт стремится прежде всего к познанию местных изменений и изысканию способов воздействия на них. Здесь также прослеживается стремление углубиться в понимание причин сложнейших внутриклеточных патологических процессов с целью их ликвидации. Так, терапевтические мероприятия при гипертонической болезни прошли эволюцию от эмпирических поисков средств, снижающих АД, и разнообразных, но оказавшихся малоперспективными хирургических методов борьбы с этой болезнью (симпатэктомия и др.), к разработке препаратов, действующих на тончайшие клеточные структуры (например, β -адреноблокаторы и др.). Борьба с нарушениями ритма сердца научились не только с помощью фармакологических препаратов, но и хирургическим путем, удаляя очаг патологической импульсации в миокарде. Серьезные успехи в лечении некоторых психических и нервных болезней достигнуты в результате фармакологических воздействий, направленных на коррекцию метаболических процессов в отдельных группах нейронов, ответственных за ту или иную специфическую функцию (базальные ганглии при паркинсонизме и др.). Выяснение того, что сущность клинических и патологоанатомических изменений при СПИД состоит в избирательном воздействии вируса не вообще на лимфоциты, а только на один из нескольких типов этих клеток (Т-хелперы), во многом определило направление, в котором ведется разработка методов борьбы с этой болезнью. Фармакологи в поисках терапевтических препаратов все более проникают в глубь клетки, добиваясь повышения эффективности этих средств путем избирательного действия на функциональное состояние тех или иных ультраструктур ядра и цитоплазмы.

Множество подобных примеров не могли не создать впечатления о том, что исследовательская мысль «нащупала» универсальный принцип, следуя которому, можно добиться полной победы над любой болезнью. Однако со временем становилось все более очевидным, что этот принцип не столь уж универсален и имеет свои теневые стороны.

Еще на рубеже XIX и XX вв. возникло и стало бурно развиваться учение об аллергии. Оно было основано на клинических и экспериментальных наблюдениях, свидетельствующих о широком варьировании остроты (силы) ответных реакций разных организмов на одно и то же воздействие среды. Это учение стало дальнейшим развитием представлений прежних авторов об индивидуальности реакций организма и необходимости учета этого фактора в процессе лечения.

На основании углубленного изучения механизмов разнообразных аллергических реакций и других особенностей индивидуаль-

ных ответов здорового и больного организма на различные воздействия, в том числе применяемые с лечебной целью, сформировалось представление о реактивности организма, т. е. о его ответах на внешние воздействия как целостной системы. Выяснилось, что в интеграции различных частей организма в единое целое важная роль принадлежит эндокринной, иммунной и особенно (и в первую очередь) нервной системам. В свете этих данных бывшие по преимуществу эмпирическими прежние представления об индивидуальности реакций организма и о том, что любая болезнь есть «болезнь всего организма», получили новое, научно обоснованное звучание.

По мере дальнейших исследований проблем общей и индивидуальной реактивности организма, конституции, наследственности и других становилось все более очевидным, что результат лечебного воздействия на *locus morbi* существенно зависит и от общих закономерностей работы организма как единого целого. Эта зависимость может быть столь значительной, что эффект одного и того же врачебного мероприятия, высокий в одних случаях, может оказаться менее значительным в других случаях. Это объясняется тем, что любой частный процесс, развертывающийся на молекулярном, ультраструктурном и клеточном уровнях, интимно «вплетен» в общую индивидуальную схему жизнедеятельности данного организма и в той или иной мере подчиняется ей. Такая интеграция бесконечного разнообразия «мелких» и «мельчайших» биологических процессов представляет собой основу поддержания гомеостаза и уравнивания состояния организма с внешней средой.

Учитывая изложенное, надо более осторожно оценивать достижения современной молекулярной биологии и патологии в плане их значения для клинической медицины. Действительно, нет необходимости подробно останавливаться, например, на том, сколь важное значение имело использование современных методов морфологического исследования (особенно электронной микроскопии) для расширения и углубления представлений о структурных основах различных патологических процессов в миокарде. Можно без преувеличения сказать, что исследователю открылся новый мир явлений, происходящих в мышечной клетке сердца при гипертрофии, пороках клапанов, дистрофических и воспалительных изменениях. Естественно, что эти новые возможности были использованы и для того, чтобы постараться раскрыть первопричину сердечной недостаточности — одной из важнейших проблем клинической медицины. Причем было получено много принципиально новых фактических данных, имеющих важное теоретическое и практическое значение. Вместе с тем в процессе этих исследований довольно отчетливо стала проявляться тенденция непосредственно связывать патогенез

недостаточности сердца с обнаруженными в нем ультраструктурными, гистохимическими, гистоферментативными и другими изменениями миоцитов при их гипертрофии.

Ценность электронно-микроскопических исследований гипертрофированного миокарда заключается в том, что они позволили значительно глубже проникнуть в сущность структурных изменений мышечных клеток, возникающих на различных этапах развития сердечной недостаточности, и теснее увязывать их с биохимическими изменениями. Однако традиционный взгляд на патогенез сердечной недостаточности от этого не изменился. Объясняя слабость миокарда прогрессирующей дистрофией мышечных клеток, как раньше, так и сейчас указывая на деструктивно измененные митохондрии активности ферментов, причину срыва деятельности сердца стараются увидеть «внутри него», с той лишь разницей, что теперь — в еще более мелких деталях. На таком подходе к решению проблемы сердечной недостаточности лежит отпечаток узкого морфологизма, т. е. попытки свести сущность биологического явления к одной из его частных структурных деталей. Такая попытка методологически ошибочна, поскольку в организме любое явление в принципе всегда шире тех или иных локальных морфологических изменений и не может быть точно «приурочено» к ним, являясь производным от совокупности связанных между собой изменений различных органов и систем. Справедливость этого положения применительно к рассматриваемому вопросу о причинах недостаточности гипертрофированного сердца подтверждается тем, что степень выраженности ультраструктурных изменений мышечных клеток может не соответствовать (и, в частности, быть меньше) степени развития гипертрофии миокарда и тяжести клинической картины сердечной недостаточности.

Сказанное не является чем-то принципиально новым — оно лишь с новых позиций современной молекулярной патологии освещает и расшифровывает наблюдения прежних авторов. Так, С. П. Боткин писал: «... при спокойном и внимательном наблюдении оказалось, что нередко вы получаете на вскрытии довольно значительное изменение сердечной мышцы в смысле ее жирового перерождения, а клинические-то явления при жизни были очень незначительными, и, наоборот, чрезвычайно резкие изменения функции сердца и его объема могут протекать без резких анатомических изменений мышцы», «патологоанатомические наблюдения над субъектами, умершими в припадках расстройства компенсации, положительно говорят в пользу того, что клиническая картина ослабления сердечной деятельности далеко не прямо пропорциональна степени жирового перерождения». Касаясь этих высказываний С. П. Боткина, Д. Д. Плетнев отмечал: «... изменения функции сердца при недостаточной анатомичес-

кой подкладке находятся в зависимости от центральных нервных аппаратов, состояние которых в свою очередь зависит во многом от условий окружающей среды». Все это свидетельствует о том, что недостаточность гипертрофированного сердца может наступать не только в том случае, когда сердце полностью исчерпало свои материальные ресурсы, но и раньше этого вследствие каких-то общих причин, лежащих вне мышечных клеток и блокирующих их работу еще задолго до «истощения» их работоспособности. Известно, в частности, что сердечная недостаточность развивается в весьма широком диапазоне выраженности гипертрофии миокарда: в одних случаях (чаще) она возникает при массе сердца 500—600 г, тогда как в других — при массе 1000 г и более. Это свидетельствует о том, что потенциально в мышце сердца заложены огромные возможности для расширения ее материальной базы, но реализуются они в полной мере (масса до 1500 г) чрезвычайно редко и как исключение, потому что существуют и другие механизмы, обуславливающие наступление сердечной недостаточности задолго до того, как будут полностью исчерпаны материальные ресурсы миокарда. В связи с этим неоднократно подчеркивалось важное значение общих экстракардиальных факторов в происхождении недостаточности гипертрофированного сердца.

Итак, следует с осторожностью относиться к упомянутой тенденции видеть причины сердечной декомпенсации главным образом в тонких нарушениях архитектоники мышечных клеток. Надо столь же критически воспринимать ставшее весьма популярным представление о том, что сущность декомпенсации гипертрофированного сердца «лежит в нем самом». Как бы глубоко ни проникли мы в сущность биологических процессов, совершающихся внутри сердечной мышечной клетки, нам не удастся вскрыть механизм декомпенсации сердца как органа до тех пор, пока мы будем стараться найти их только в нарушениях нормальных соотношений различных компонентов клетки, особенностях ферментативных реакций в ее цитоплазме, в так называемом комплексе изнашивания структур и т.п. Именно недостаточным знанием общих коррелятивных изменений на больное сердце со стороны различных систем организма объясняются известные трудности прогноза болезней сердца в каждом конкретном случае. Нередко сердце, более гипертрофированное, находящееся в состоянии большей дилатации и дистрофии, с худшими функциональными показателями неожиданно работает дольше того сердца, в котором все эти отклонения выражены меньше, и в связи с этим более благоприятное прогностическое заключение по отношению к нему, чем к первому, в дальнейшем не оправдывается.

Критическое восприятие тезиса «энергетическая необеспечен-

ность миокарда есть клеточная проблема» не состоит, конечно, в том, чтобы пренебрегать или не придавать должного значения изменениям мышечных клеток и других тканей сердца. Оно лишь мобилизует внимание на то, что эти изменения не автономны и в существенной мере определяются нарушением нейрогуморальной (в том числе трофической) регуляции деятельности органа. Феномен Орбели—Гинецинского, относящийся к скелетной мышце, свидетельствует о том, что утомленная, казалось бы, истощившая свои возможности мышца начинает интенсивно работать после раздражения иннервирующего ее симпатического нерва. Многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о нарушении нейротрофической регуляции деятельности гипертрофированного сердца, подтверждаются наличием серьезных структурных изменений различных отделов нервной системы при гипертонической болезни, ревматизме и др. Современные данные говорят о том, что глубокая мысль И. М. Сеченова: «Источник ощущения усталости помещают обыкновенно в работающие мышцы, я же помещаю его ... исключительно в центральную нервную систему», — сформулированная на основании его классических исследований физиологии скелетной мышцы, справедлива и для работы миокарда.

Аналогичную ситуацию можно наблюдать в настоящее время в онкологии. Нет необходимости еще раз останавливаться на огромных достижениях в изучении ультраструктуры клеток злокачественных опухолей, биохимических, иммунологических, генетических и других аспектов проблемы опухолевого роста. Но обратим внимание еще и на то, что исследовательская мысль сосредоточена преимущественно на тонком цитологическом анализе уже «готовой» опухолевой клетки, т. е. конечного этапа процесса канцерогенеза. Другими словами, мы обладаем более обширными сведениями в отношении структурно-функциональной характеристики раковой клетки, чем о том, как и почему нормальная ткань превращается в опухолевую. Если первый вопрос, хотя и с оговорками, может быть отнесен к преимущественно клеточным аспектам проблемы опухолевого роста и соответственно решаться в этой плоскости, то второй переносит нас в область изучения канцерогенеза с позиций общих регуляторных механизмов и принципов поддержания гомеостаза в системе целостного организма. И здесь, как и в проблеме сердечной недостаточности, мы наблюдаем серьезную диспропорцию между интенсивным изучением «внутреннего хозяйства» раковой клетки и более замедленным и менее успешным продвижением по пути раскрытия общих патогенетических механизмов опухолевого роста.

Между тем есть достаточно оснований считать, что это очень важная, если не важнейшая, проблема современной онкологии.

В самом деле, становится все более очевидным, что «опухолевая ситуация» может складываться задолго до появления опухоли или даже многократно возникать и исчезать, не реализуясь клинически и анатомически в опухолевый рост. А. А. Богомолец писал: «Нужно думать, что очень много раков возникает и погибает, не достигая клинического развития, вследствие энергичной реакции со стороны активных элементов соединительной ткани, уничтожающих опухоль в зачаточном состоянии».

Эта концепция перманентного появления опухолевых клеток и их уничтожения нормально функционирующей системой иммунитета, подтвердившаяся в современных исследованиях, точка зрения о возможности пребывания в организме онкогенных вирусов в латентном состоянии и реализующих свои онкогенные потенции лишь при определенной ситуации, известные факты гематогенного и лимфогенного разноса опухолевых клеток без формирования метастазов, а также наблюдения длительного существования последних как бы в застывшем, «дремлющем» состоянии свидетельствуют о наличии в организме «службы безопасности». Эта «служба» во многом определяет, а может быть, и решает вопрос о том, выльется ли возникшая опухолевая ситуация в ту или иную клинико-анатомическую форму злокачественного роста или она будет «погашена» до того, как станет объектом внимания ее носителя. В этом плане появление самых начальных очагов злокачественного роста, строго говоря, есть не начало патологического процесса, а уже стадия декомпенсации регуляторных систем организма, т. е. состояние, когда организм уже теряет способность контролировать и нейтрализовывать с помощью приспособительных реакций действие онкогенных факторов. Следовательно, можно и нужно говорить об инкубационном периоде по отношению не только к инфекционным болезням, но и к так называемым соматическим и, в частности, к злокачественным новообразованиям. Отсюда следует, что по существу центр тяжести проблемы канцерогенеза лежит не только, а может быть, даже не столько в раковой клетке, сколько вне ее, а именно в выяснении суммы условий, в результате которых такая клетка, раз появившись, дает начало опухолевому росту. Ситуация, как видим, сходна с рассмотренным выше примером из области патологии сердца. В практическом отношении это положение со временем перенесет вопрос о профилактике злокачественных опухолей на более строгую научную основу, а именно переместит центр тяжести последней не только на выявление ранних стадий развития рака, но и на помощь организму в предупреждении и ликвидации ситуаций, которые при соответствующих условиях могут явиться основой для возникновения злокачественной опухоли.

Нет необходимости подчеркивать огромное теоретическое и

практическое значение достижений современной генетики, в результате которых стала очевидной наследственная природа многих болезней человека. Эти болезни возникают в результате мутационного изменения генов, обеспечивающих те или иные звенья биосинтетических, формообразовательных процессов и поэтому нередко обозначаются как молекулярные. Ставится вопрос о важной роли генетической программы человека в его индивидуальных реакциях на действие различных факторов среды и, в частности, на предрасположенность к развитию болезней ненаследственного характера и на особенность их течения в каждом случае (Н. П. Бочков, Н. П. Дубинин). Но, по-видимому, и в этом, казалось бы, «чисто» молекулярном разделе патологии радикально решить проблемы (особенно в профилактическом плане) нельзя без учета все тех же представлений об организме как о едином целом, о его регуляторных системах и др.

В настоящее время известно, что в основе некоторых патологических процессов (например, галактоземии, фенилкетонурии и др.) лежат ферментопатии наследственного характера, и, скорее всего, по мере успехов генетики эта группа болезней человека будет расширяться за счет включения в нее патологических процессов пока неясной этиологии. Вместе с тем, учитывая общепатологические закономерности, можно с достаточным основанием считать, что различные ферментопатии «выливаются» в конкретную форму той или иной нозологической единицы реже, и, может быть, значительно реже, чем они встречаются вообще, т.е. в виде аномалий, не имеющих существенного значения или вообще не проявляющихся клинически. То же относится и к наследственным болезням: носителями тех или иных генетических нарушений, по-видимому, является значительно большее число людей, чем зарегистрированных как больные. Речь во всех этих случаях идет, конечно, не только о слабой степени выраженности той или иной аномалии, но главным образом о купировании нарушений соответствующими адаптационными реакциями организма. Особый интерес в плане изучения взаимоотношений аномалий с регуляторными системами организма представляют наследственные болезни, проявляющиеся в позднем возрасте (стриарные синдромы, атрофические процессы в коре головного мозга и др.).

Нельзя, наконец, не учитывать, что факторы внешней и внутренней среды организма действуют на ту или иную структуру, в данном случае на ядро клетки, не непосредственно, а всегда через сложную систему регуляторных механизмов, в первую очередь механизмов нейрогуморальной природы. Не случайно в связи с этим Н. П. Дубинин указывает на «крайнюю необходимость синтеза генетики с медициной и общим учением о человеке. Духовный мир человека во многом является ключом к

пониманию основ его здоровья и причин его патологии. Это приводит проблему генетики и патологии к синтезу с психологией, социологией и к философским аспектам».

Трудно назвать другую проблему медицины, которая разрабатывалась бы столь длительное время и столь же интенсивно в научно-исследовательских учреждениях всего мира, как проблема атеросклероза. Но, пожалуй, самым примечательным в истории этого вопроса является почти исключительное сосредоточение внимания и усилий исследователей на изучении местных изменений, локализующихся в сосудистой стенке. В патолого-анатомических наблюдениях Ф. Маршана, выполненных в прошлом веке, в классических исследованиях С. С. Халатова по обмену холестерина, в последующих исследованиях Н. Н. Аничкова и его школы, получивших всемирную известность и продолженных во многих странах, наконец, в интенсивно проводящихся современных исследованиях, выполняемых в области молекулярной патологии (биохимия, гистохимия, электронная микроскопия и др.), в центре внимания неизменно находится стенка сосуда и прежде всего эндотелий и средняя оболочка. Трудно переоценить значение результатов этих исследований, но исчерпывается ли ими проблема атеросклероза как болезни всего организма и проливают ли они свет на общие закономерности ее возникновения и развития? Этот вопрос в острой полемической форме в свое время был поставлен И. В. Давыдовским в его глубоком общепатологическом и историческом анализе проблемы атеросклероза. К сожалению, за исключением нескольких критических замечаний, сделанных опять-таки с узко локалистических позиций, этот вопрос фактически остается без ответа. Между тем И. В. Давыдовский вполне правомочно сомневался в том, может ли даже самым тщательным образом изученный морфогенез атеросклероза, т.е. динамика местных структурных изменений стенки сосуда, подменить собой его патогенез как значительно более общий и сложный процесс, обусловленный влиянием многих внешних и внутренних факторов, индивидуальными реакциями организма и т. д.

В настоящее время достигнуты крупные успехи в понимании тонких молекулярных изменений, играющих важную роль в механизмах повышения АД. К ним относятся, например, такие изменения, происходящие в наружных мембранах клеток (в частности, эритроцитов), как нарушения функции их натриево-кальциевых каналов и др. Но сводим ли мы к этому патогенез становящейся все более распространенной так называемой эссенциальной гипертонической болезни или это лишь отдельные звенья, включенные в сложную цепь патогенетических механизмов данной болезни? Скорее всего, речь идет именно о втором, поскольку, несмотря на понимание этих мембранных механизмов и разработку высокоэффективных фармакологических средств,

снижающих высокое АД, мы пока точно не знаем пусковых факторов эссенциальной гипертонии, сложнейшего комплекса реакций различных органов и систем, развертывающихся в ответ на действие этих факторов. В результате сегодня мы можем только притормаживать развитие болезни, т. е. лечить, но не излечивать.

Под впечатлением успехов молекулярной биологии и патологии создается ложное мнение об автономности внутриклеточных процессов, о том, что они могут протекать без участия нервной и других систем, и поэтому здесь, на внутриклеточном уровне, на основании все более глубокого проникновения в сущность ядерно-цитоплазматических отношений могут быть решены все главные проблемы медицины и, в частности, намечены рациональные пути терапевтического вмешательства при различных патологических процессах. Прямым следствием таких представлений явилось широкое распространение термина «клеточная проблема» применительно к ряду важнейших проблем клинической медицины. Конечно, проблемы рака, сердечной недостаточности, мутационных изменений и др., в принципе, суть проблемы клеточные. Важнее другое, а именно понимание того, что применительно к сложным организмам все эти проблемы являются *одновременно и неклеточными*. Такое диалектическое понимание этих «клеточных проблем» объясняется тем, что любые местные изменения, в том числе молекулярные, жестко корректируются регуляторными системами организма и в огромном большинстве случаев блокируются (подавляются) его адаптационными реакциями: *субклеточные изменения, как правило, не «выходят» прямо в ту или иную клиническую картину*.

Одно из важнейших проявлений общей реакции организма на местно развертывающийся патологический процесс состоит не только в стимуляции его защитных реакций, но и в отграничении этого процесса от остальных органов и тканей, тем самым в предотвращении «расползания» его и захвата все новых и новых территорий. Напротив, утрата организмом этой способности чревата генерализацией патологического процесса и резким ухудшением прогноза.

Ярко проявляется способность организма как целостной системы к локализации, отграничению патологического процесса, превращению его из общего в местный при инфекционных болезнях. При очень многих из них за моментом внедрения инфекта следует фаза генерализации инфекционного процесса, а за ней в случае его благоприятного течения — локализация инфекта в том или ином органе с развитием клинико-анатомических изменений, типичных для данной болезни. Если, однако, этого не случится, возникает худший вариант течения любого инфекционного процесса, именуемый сепсисом — это тяжелая генерали-

зованная форма болезни с выраженной токсемией, циркулирующей инфекта в крови и развитием во внутренних органах гнойных очагов. Именно отсутствием достаточно точных данных о том, с помощью каких механизмов организму удастся превращать общий процесс в местный и почему иногда он этого сделать не может, объясняются трудности борьбы с инфекционными болезнями в тех случаях, когда они принимают септический характер. Мы узнали много нового о микробиологической, иммунологической, морфологической и других конкретных сторонах этого тяжелого состояния организма, но за десятки лет значительно не продвинулись в понимании сущности этого состояния, поскольку до сих пор не конкретизировано то, что при обсуждении проблемы сепсиса по-прежнему фигурирует не более чем в виде неопределенного понятия об «изменении реактивности организма». В результате, имея мощные антибактериальные и другие лечебные средства, мы и сегодня стоим перед фактом мало снижающейся смертности от этой болезни.

Особенно четко вырисовывается значение общей реакции организма при рассмотрении проблемы сепсиса в эволюционном плане. Известно, что различные инфекционные болезни протекают наиболее тяжело, в форме быстротечных генерализованных процессов, т.е. сепсиса, в тех популяциях людей, которые встречаются с данным инфектом впервые. Это следует объяснить неспособностью их организма к локализации инфекционного процесса и оформления его в ту или иную конкретную нозологическую форму вследствие «незнакомства» организма с данным инфектом и отсутствием исторически отработанных механизмов его локализации, а затем уничтожения. Именно так, в форме сепсиса, протекали различные болезни (сифилис, туберкулез и др.) при занесении их в области, где они ранее не встречались. Поэтому некоторые исследователи (И.В.Давыдовский) вполне правомочно рассматривают сепсис как проявление древней формы реакции организма на инфект, когда еще не приобретены общие защитные реакции систем организма для локализации инфекции после фазы первичной бактериемии.

Инфекционные болезни вообще и болезни, протекающие в форме сепсиса, особенно представляют значительный интерес еще и в том отношении, что при них очень ярко проявляется роль реакции макроорганизма на течение местных реакций. В частности, течение и эффективность одной из важнейших местных реакций при инфекционном процессе — фагоцитоза микроорганизмов лейкоцитами и их уничтожения — в решающей степени зависит от присутствия и качественного состава сыворотки крови, которая содержит различные биологически активные вещества (антитела, опсоины и др.), являющиеся «продуктом» функционирования клеток различных организмов и систем.

Не менее демонстративно, чем в условиях нормальной жизнедеятельности и в процессе болезни, определяющая роль организма как целого проявляется при угасании жизнедеятельности и смерти. Действительно, из того факта, что в подавляющем большинстве случаев, за исключением тех, когда имеется несовместимое с жизнью повреждение (обширная травма, острая токсическая дистрофия печени, тотальный отек легкого и др.), смерть наступает до того, как наиболее поврежденный орган полностью «вышел из строя», вытекает, что организм как целое перестает существовать раньше прекращения жизнедеятельности каждой из своих частей. Известно, что после смерти организма клетки различных органов еще длительное время сохраняют жизнеспособность и, по данным радиоавтографии, проявляют биосинтетическую активность. Да и возможна ли была бы вообще реанимация, если бы клиническая смерть сопровождалась гибелью органов и тканей? Сущность реанимации, следовательно, состоит не в оживлении органов и тканей, которые и без того живы, а в восстановлении связей между ними, интеграции «разрозненных» частей организма и восстановлении его как единого целого.

Таким образом, *биологическая система гибнет как система* раньше, чем полностью истощаются материальные ресурсы ее составных элементов, и чем сложнее эта система, тем, очевидно, рельефнее должен вырисовываться этот принцип. Следовательно, и в проблеме танатогенеза на первый план выступает все тот же фактор интеграции, т. е. фактор связей, делающих систему единым целым. Этот момент подчеркивал С. С. Вайль в своем определении понятия «смерть»: «Под смертью надо понимать необратимое прекращение функций организма, делающее невозможным существование его как единой, целостной системы». Он писал также о том, что «смерть человека возникает не столько в результате совокупности изменений отдельных органов, сколько от того, что и вполне жизнеспособные (каждый в отдельности) органы не могут функционировать содружественно, так как нарушена интеграция их функций, осуществляемая нервной системой». Бывают случаи, когда фактор интеграции предстает перед нами как бы в обнаженном виде: мгновенная смерть от сверхсильных эмоций (например, от страха) может наступать при полной сохранности структурно-функциональных потенций каждого органа.

Итак, для сохранения внутренних связей биологической системы, обеспечивающих ее целостность, требуется, по-видимому, больший запас материальных ресурсов в каждом органе этой системы, чем тот его минимальный уровень, который еще может поддерживать их «самостоятельную» жизнеспособность. А поэтому и распад системы наступает, как правило, раньше гибели отдельных ее частей.

Разработка проблемы местного и общего, части и целого традиционно проводится в плане изучения закономерностей взаимодействия органов и систем в различных условиях жизнедеятельности организма, т. е. обычно она познается через *утверждение целостности организма*. В аспекте танатогенеза те же целостность организма, взаимоотношение общего и местного, части и целого становятся объектом нашего внимания как бы с противоположного полюса, а именно не в плане их утверждения, а, наоборот, отрицания. Оба этих, казалось бы, взаимоисключающих подхода к решению проблемы на самом деле существенно дополняют друг друга и должны способствовать более плодотворной ее разработке.

Связь местного и общего при патологии осуществляется не с помощью каких-то особых механизмов: это взаимодействие обусловлено включением обычных интегративных связей, к которым следует отнести рефлекторные, эндокринные, гормональные и метаболические акты. Связь местного и общего подчинена основным закономерностям саморегуляции. Местное повреждение формирует сигнал о дефекте, который реципрокно активизирует деятельность одних и тормозит деятельность других структур, предупреждая усугубление местных и возникновение общих нарушений в организме и способствуя сохранению гомеостаза. Интегративные связи, определяющие целостность организма, служат узловым механизмом формирования при патологии защитных, восстановительных и компенсаторных процессов.

При патологии всегда имеется нарушение интегративных связей того или другого характера и на том либо другом уровне, что может играть важную роль в возникновении и развитии патологического процесса. Во-первых, возможны инактивация, разрыв интегративных связей. Уменьшение, например, выработки в нейронах гипоталамуса кортиколиберина приводит к ослаблению прямой положительной связи в системе АКТГ — глюкокортикоиды и развитию гипоталамической формы аддисоновой болезни. С другой стороны, например, при климактерической атрофии яичников выпадение отрицательной обратной связи приводит к усилению продукции не только гонадотропных гормонов, но и АКТГ, и тиреотропного гормона, что становится важным механизмом развития климактерической гипертонии. Во-вторых, возможна и чрезмерная активация тех или иных связей, что также приводит к нарушениям жизнедеятельности. Так, на основе физиологических межсистемных связей развиваются такие грозные патологические рефлексы, как пульмокоронарный, холецистокоронарный, гастрокардиальный и другие, создавая опасность коронарной недостаточности и асистолии. В-третьих, возможно появление новых, ненормальных связей. Так, при патологии ранее индифферентный условный раздражитель может

вызвать приступ стенокардии или бронхиальной астмы. При бронхогенном раке легких вследствие продукции эпителием бронхов гормонов между этим органом и эндокринными железами устанавливаются иные связи, не имеющиеся в норме, при иммунопатологическом процессе вследствие мутации иммунных клеток между ними и клетками других тканей устанавливаются нетолерантные отношения и т. п.

«Организирующая» роль в реализации реакций организма как единого целого принадлежит нейрогуморальной и иммунной системам как материальной основе, на которой строится и «держится» целостность организма. Поэтому если в настоящее время в качестве важнейшего выдвигается тезис об интеграции почти бесконечного числа молекулярных реакций в единую реакцию целостного организма, то центральная роль в этом должна быть отведена нервной системе как системе, с помощью которой осуществляется структурно-функциональная связь всех частей организма и последнего с внешней средой. Особенно демонстративно эта роль нервной системы была показана в многочисленных экспериментальных исследованиях школы В.С.Галкина. Эти исследования свидетельствуют о предотвращении развития различных патологических процессов в тех случаях, когда патогенный фактор действует в условиях глубокого наркотического торможения ЦНС.

Нередко фактор интеграции, системности, «относят» исключительно или почти исключительно к сложному организму, из чего вытекает, будто этот фактор появляется только на определенном этапе эволюции. Правильнее, несомненно, другая постановка вопроса: фактор интеграции, целостности, в принципе должен существовать уже в той системе, которая состоит не менее чем из двух частей, т.е. практически в простейшей. Но по мере усложнения системы и увеличения числа составляющих ее элементов соответствующим образом возрастают «сложность» и «сила» данного фактора, выражающиеся во все более самодавлении влиянии его на каждую из частей и все большем подчинении их деятельности «интересам» всего организма.

Строго говоря, в животном организме мы имеем две замкнутые системы, одна из которых «вставлена» в другую — клетку (клетки) и организм в целом. Последний в свою очередь имеет свои подсистемы — нервную, эндокринную, ретикулоэндотелиальную и другие, но это скорее не подсистемы как самостоятельные, автономные, структуры, а составные части организма. А клетка — система, хотя и подчиняющаяся общим коррелятивным влияниям и связям, но одновременно работающая и по своим собственным законам и в ряде случаев (особенно в условиях патологии) выходящая из-под контроля этих общих коррелятивных влияний и даже способная существовать и размно-

жаться, будучи выделенной из организма (культура клеток). Конечно, не следует этот вопрос упрощать до такой степени, как это в свое время сделал Р.Вирхов: «... то, что представляет собой организм в большом масштабе, то клетка представляет в малом». И тем не менее, в принципе, в общей схеме построения организма и клетки, взаимодействии и взаимовлиянии их составных частей и т.д. есть много общего. Не случайно некоторые авторы (А. П. Авцын, В. А. Шахламов) пытались провести параллели между общепатологическими процессами, развертывающимися на уровне организма, и процессами внутри клетки (некроз, дистрофия, отек, регенерация, гиперплазия, внутриклеточная компенсация нарушенных функций). В таких попытках есть элементы и рациональные, справедливые и одновременно спорные. Действительно, клетка, как и организм, представляет собой систему, состоящую из множества собственных «внутренних органов», которые находятся в строгом взаимодействии по типу «внутриклеточного конвейера» и т.д. Вместе с тем в клетке мы не видим признаков воспаления, тромбоза, многих других реакций, обусловленных *межклеточными отношениями*, возникающими только на определенном этапе эволюции, когда совершался переход от одноклеточных систем к многоклеточным. Поэтому правильнее рассматривать клетку как систему, сходную и одновременно существенно отличную от системы, которую представляет собой организм.

Может показаться, что, говоря об интеграции, мы оперируем каким-то нематериальным фактором, не улавливаемым имеющимися в нашем распоряжении средствами исследования, как бы стоящим выше и вне них. Приняв такое положение, мы встали бы на позиции витализма, т. е. признания непознаваемой жизненной силы, энтелехии и т.п. Но это лишь один, идеалистический, путь решения проблемы, вернее, вариант, заранее исключающий вообще какое-либо конкретное ее решение, обрекающее ее на вечную неопределенность. Другой путь, которым пойдет опытная наука, состоит в том, чтобы, признавая наличие этого пока во многом еще таинственного фактора, постараться расшифровать его материальную основу и, таким образом, получить возможность точно его учесть и регулировать. Плодотворное решение этой сложной и очень важной в практическом отношении задачи, несомненно, будет происходить по ходу установления все более тонких структурно-функциональных изменений различных частей организма и непрерывного расширения представлений о *бесконечно сложных связях* между ними — связях, о которых мы пока, строго говоря, имеем весьма скудные сведения.

До настоящего времени взаимоотношения местного (части) и общего (целого) при различных патологических процессах фи-

гурировали в основном в виде общеизвестной формулы «всякая болезнь есть страдание всего организма». Она стала незыблемым и обязательным постулатом, вошедшим во все энциклопедии, руководства, учебники. Им подчеркивались единство организма как целостной системы и неразрывная связь общего и местного. Сегодня на эту связь мы смотрим по-иному: более глубоко в диалектическом отношении. Дело заключается не только в отрицательном влиянии местного патологического процесса на весь организм, не исключительно в болезни последнего, но одновременно и в сложной ответной «оборонительной» реакции его на это отрицательное влияние, направленной на активацию защитных сил и ликвидацию местных изменений. Основное место болезни, тот или иной поврежденный орган отрицательно влияет на другие органы и системы (интоксикация, нарушения кровообращения, нормальных эндокринных корреляций, нервной трофики и др.). Это, так сказать, негативная сторона влияний, исходящих из места болезни на весь организм. Но только этим дело далеко не ограничивается: отрицательные влияния со стороны больного органа являются одновременно и мощным стимулом для повышения функциональной активности здоровых органов «с целью» нормализации нарушенных функций и ликвидации патологического процесса. Другими словами, весь организм, все его органы и системы мобилизуются на борьбу за выздоровление: здоровые органы единой морфофункциональной системы с больным органом «берут на себя» нарушенную функцию последнего, активируются иммунологические реакции, интенсифицируются нервнотрофические влияния, усиливается секреторная активность эндокринных органов (общий адаптационный синдром Селье) и др. Если бы не было этого мощного противодействия со стороны органов, непосредственно не вовлеченных в «орбиту» болезни, и повреждаемые (поврежденные) органы были бы «брошены» организмом «на произвол судьбы», вряд ли было бы возможным выздоровление от более или менее серьезных болезней. Если уж говорить о том, что организм *болеет* *весь*, то нужно не забывать и того, что точно так же *весь* он и *борется* с недугом и выздоравливает. При этом мы в известной степени возвращаемся к мысли Р.Вирхова, высказанной им более века назад: «Я считал бы анахронизмом поднимать вопрос об общей болезни перед столь просвещенным собранием. Если бы кто-либо из присутствующих сохранил еще в затаенной складке своего ума воспоминание об универсальных болезнях, то при некотором размышлении он тотчас заметит, что у всякого больного человека сохраняется значительная, обыкновенно даже большая доля здоровой жизни, что больное или даже мертвое образует только часть тела. Кто этого не понимает, с тем невозможно говорить о патологии в смысле естественной науки.

Патологическая анатомия была призвана доказать это воочию: нет такого больного человека, который был бы изменен в каждой своей части. Таков смысл слов «*sedes morbi*», которые Дж. Морганьи поставил на заголовке как квинтэссенцию своих наблюдений».

Возвращаясь к этому тезису Р.Вирхова, мы, однако, и его не можем принять полностью, поскольку он столь же односторонен, как и постулат о том, что болеет весь организм: оба они антидиалектичны вследствие своей односторонности. Сегодня уже достаточно фактического материала, чтобы сказать: органы, прямо не «задетые» болезнью, испытывают ее отрицательные влияния и *одновременно* работают еще более интенсивно, мобилизуя все свои материальные ресурсы на борьбу со страданием. Да и в больном органе существуют аналогичные противоположно направленные процессы (дистрофия и регенерация и др.). Между прочим, и сам Р.Вирхов именно так, более широко, понимал эту проблему: «Даже по отношению к болезням, которые несколько фигурально названы более общими, т.е. охватывающими весь организм, все же существовала как бы молчаливая оговорка, что в организме остается более или менее значительный остаток здоровой жизненной силы. Вот этот-то остаток, как полагали, и производит «реакцию»: это он именно ведет борьбу с вторгнувшимся в организм «чужеземцем».

Сказанное возвращает нас к проблеме компенсации нарушенных функций, которую И.В.Давыдовский справедливо относил к «центральной проблеме как в патологии, так и в физиологии». Центральной потому, что на принципе компенсации нарушенных функций «держатся» все основные проблемы патологии: незаболеваемость, длительное течение хронических болезней человека, декомпенсация, выздоровление и др. Состояние компенсации нарушенных функций и приспособления организма к окружающей среде в широком смысле определяется не тем или иным органом с его специфическими реакциями, а гармоничным сочетанием разнообразных реакций многих органов в рамках организма как целой системы. *Проблема адаптации, приспособления и компенсации нарушенных функций — это прежде всего проблема работы организма как единого целого*, и реализуется эта работа на основе гармонического взаимодействия иммунной, эндокринной и особенно нервной системы как высшего аппарата интеграции и координации деятельности всех частей организма между собой и его связей с внешней средой. Все это диктует необходимость смены точки зрения о том, будто бы «нервная система не только принимает участие во всех патологических процессах, но и *организует* их» (А.Д.Сперанский), на противоположную: нервная система, сама испытывая действие патогенного фактора, организует не патологический процесс, а актива-

цию, координацию и интенсивность компенсаторных процессов, т. е. сопротивление действию патогенного фактора и выздоровление.

Регуляторные системы организма, обеспечивающие гомеостаз, несомненно, характеризуются значительно большей мощностью, чем это принято считать. Многовековой опыт клинической медицины не может дать представления о действительных возможностях этой системы, поскольку он основан исключительно или почти исключительно на изучении болезней человека, т. е. тех случаев, когда защитные силы организма оказались в той или иной мере несостоятельными и «показали» себя с отрицательной стороны. И действительно, известно ли, сколько раз в течение жизни тот или иной субъект не заболел при благоприятном для этого стечении обстоятельств? Можем ли мы поручиться, что ситуация, способствующая возникновению опухолевого роста или любой другой болезни, не складывается в жизни человека неоднократно, а заканчивается неблагоприятным исходом только раз, а еще чаще никогда. Иначе говоря, мы хорошо знаем, сколько раз мы болели, хуже знаем, почему и как болели, и совсем не представляем, как часто создавалось опасное для жизни стечение обстоятельств, когда мы могли заболеть, но этого не случилось. Периодически возникающие у каждого человека легкие недомогания, 1—2 дня не вполне хорошего самочувствия или беспричинно плохого настроения — не есть ли это симптомы ситуаций, не вылившихся в болезнь? Все это свидетельствует о том, что «многие болезни человека в индивидуальной его жизни под воздействием приспособительных актов вообще не реализуются в привычные для нас картины» (И. В. Давыдовский).

Мы остановились на том направлении медицинской науки, которое отражает стремление исследователей определить место болезни (*locus morbi*, или «место полома», по И. П. Павлову), установить ее причину и ликвидировать последнюю. Исторически главной тенденцией в этом направлении было непрерывное сужение поля деятельности исследователя в поисках *locus morbi*. В настоящее время оно ограничивается уже не органом, не тканью и даже не клеткой, а тончайшими структурами ядра, цитоплазмы и многочисленных мембран: *сосредоточение внимания исследователей на местном, частном быстро движется к своему «пределу», т. е. к атомарному уровню организации материи*. Одним из следствий этого было возникновение так называемых молекулярных направлений в ряде научных дисциплин (биохимии, физиологии, фармакологии, генетики, морфологии и др.), задачей которых являются выявление и устранение тончайших изменений на уровне внутриклеточных структур. На этом пути были достигнуты блистательные успехи. Это касается создания весьма эффективных фармакологических, химиотерапевтических,

антиоксидических, психотропных, антибактериальных и многих других средств. Впечатляют успехи реконструктивной хирургии, обусловленные использованием новейших достижений физико-химических и технических наук (лазеры, полимерные материалы и др.).

Вместе с тем эти достижения безупречны и заслуживают не только положительной оценки, но и критических замечаний, а точнее, более широкого взгляда на значимость их конечного результата и перспективы дальнейшего развития. Ведь все эти успехи в основной массе достигнуты не вследствие открытия причин и пусковых механизмов болезней, а посредством констатации уже вполне развившихся структурно-функциональных изменений органов и последующей их коррекции в условиях, как правило, продолжающего действовать пока еще неизвестного патогенного фактора. Иначе говоря, медицинская наука сделала значительно большие успехи в понимании того, *что* оказалось поломанным, чем *почему* произошла эта поломка, а без решения последнего вопроса не может быть полной победы над болезнью. Именно поэтому сегодня мы успешнее лечим болезни, чем излечиваем от них. При этом возрастающая эффективность современной терапии большинства болезней способствует все большему пролонгированию последних, увеличению времени ремиссий и урежению рецидивов, обеспечивая тем самым положительный баланс в пользу организма в непрерывной борьбе его защитных сил с продолжающей действовать причиной недуга, не ликвидируя, однако, данную причину. Весьма характерно, что значительно больших успехов медицинская наука добилась на пути возмещения утраты той или иной функции посредством, например, введения соответствующего гормона при повреждении или отсутствии вырабатывающей его эндокринной железы, нежели при необходимости подавления чрезмерно возросшей интенсивности той или иной функции (высокого АД, прогрессирующей гиперплазии клеток при опухолевом росте, нарастающего атеросклероза, гиперсекреции желудочного сока с целью предотвращения различных патологических процессов в этом органе и др.). Возмещение дефекта функции оказалось для науки делом более «легким», чем подавление ее патологически высокой активности.

Другой фактор, снижающий конечный результат действия даже весьма эффективных терапевтических средств, состоит в том, что эти средства, благотворно действующие в отношении болезни как таковой, часто не «вплетаются» в работу физиологических систем в точном соответствии с естественными ритмами их работы, непрерывными колебаниями их функциональной активности и т.п. Естественно, что в этих условиях всякое лечебное средство вызывает со стороны организма те или иные защитные противоборствующие реакции. В еще большей степе-

ни это касается химиотерапевтических и лучевых методов воздействия на опухолевый рост, когда их отрицательное влияние испытывают клетки не только опухоли, но и здоровых тканей. В связи с этим организм нередко «ощущает» и «расценивает» действие лечебных мероприятий вовсе не как помощь ему (это было бы телеологическим подходом к решению проблемы), а как внедрение чего-то инородного. Именно это служит причиной того, что наряду с благотворным влиянием лечебных мероприятий хорошо известны и такие отрицательные стороны их воздействия, как побочные явления, индивидуальная непереносимость того или иного препарата, его неэффективность у данного пациента, необходимость смены препарата вследствие привыкания к нему организма и т. д. Это еще раз иллюстрирует общее правило: защитные реакции организма, может быть, только кроме осознанных поведенческих у человека, «слепы», они действуют стереотипно при любых обстоятельствах, и поэтому их целесообразность относительна. Приведенные примеры свидетельствуют о том, что компенсаторно-приспособительные реакции могут разворачиваться не только против действия патогенных факторов, но в равной мере и против тех лечебных вмешательств, которые почему-либо «не устраивают» организм. Последняя ситуация встречается все чаще вследствие того, что обусловленные успехами науки возможности разнообразных вмешательств в работу организма (в том числе весьма радикальных и затрагивающих механизмы биологических процессов) в настоящее время намного превышают объем наших знаний о сущности этих процессов и закономерностях их естественного течения, а это в свою очередь нередко приводит не к «починке», а к «полому», к совершенно неожиданным отрицательным побочным эффектам. Имея в своем распоряжении все более мощные средства вторжения в процессы жизнедеятельности, нам начинает казаться, что мы можем смело менять их по своему усмотрению и даже усовершенствовать что-то на свой лад. При этом мы не учитываем, что живой организм представляет собой в высшей степени совершенную систему, еще очень далекую от нашего понимания и потому требующую крайне осторожного и бережного вмешательства в еще во многом не познанные механизмы его работы.

Таким образом, дальнейшее углубление только в механизмы внутриклеточных процессов на уровне ультраструктурных и молекулярных процессов без оценки их значения с позиций организма как единого целого может приводить лишь к относительным успехам. Вряд ли наблюдаемое в настоящее время все возрастающее стремление ученых в глубины «целлюлярной патологии» (за что в свое время так критиковали Р.Вирхова) является магистральным путем развития медицинской науки в ее борьбе

с болезнями человека. Столь же странным представляется и высказывание И. М. Сеченова о том, что «при настоящем состоянии естественных наук единственно возможный принцип патологии есть молекулярный». Оно тем более непонятно, поскольку сам же И. М. Сеченов упрекал Р. Вирхова в персонификации клетки, в том, что его «клеточная патология, в основе которой лежит физиологическая самостоятельность клеточки или, по крайней мере, гегемония ее над окружающей средой, — как принцип ложна. Учение это есть не более как крайняя степень развития анатомического направления в патологии».

Другое направление медицинских исследований делает ставку в борьбе с болезнями человека не столько на коррекцию нарушений молекулярных процессов, сколько прежде всего на стимуляцию общих защитных сил организма через воздействие на его регуляторные системы. Это направление со временем оформилось в систему взглядов о так называемой *неспецифической резистентности организма*. В отличие от первого направления, нацеленного непосредственно на *locus morbi*, основная ставка в борьбе с болезнями делается на оказание воздействия на весь организм как на целостную систему для повышения его устойчивости к патогенным воздействиям или, как говорят в этих случаях, повышение его неспецифической резистентности. Само определение «неспецифическая» уже подразумевает снижение внимания к патогенетическому и этиологическому факторам, т.е. к причинам болезни и механизмам его развития. Такой подход к ликвидации того или иного патологического процесса, используемый в «чистом виде», т.е. без учета специфического воздействия на его причину, малоперспективен и в настоящее время фактически полностью «вышел из употребления».

Вместе с тем отмеченная бесперспективность подхода к лечению болезней только путем повышения неспецифической резистентности организма с помощью воздействия на него как на целостную систему, но без учета этиологического фактора и направленного терапевтического влияния на *locus morbi* вовсе не исключает принципиального значения этого подхода в борьбе с болезнями человека в тех случаях, когда он используется в комплексе с другими методами. Более того, эти другие методы, в частности этиотропная терапия и воздействие на *locus morbi*, используемые изолированно, без влияний на организм как целое и его общие защитные реакции, как отмечено выше, также существенно проигрывают в своей эффективности, а то и вовсе утрачивают ее. Достаточно вспомнить, что такой, казалось бы, радикальный метод лечения, как замена больного органа здоровым, получил должное развитие только после сложнейших теоретических и клинико-экспериментальных исследований общих закономерностей функционирования иммунной системы и разра-

ботки методов, регулирующих ее активность и препятствующих отторжению пересаженного органа. В этом состоит принципиальная разница между заменой «сломанных деталей» в живом организме, с одной стороны, и в машине — с другой. Получившая «права гражданства» в лечении язвенной болезни селективная проксимальная ваготомия вместо резекции желудка является свидетельством того, что и в хирургии нарастает конкуренция между более прогрессивными патогенетическими методами лечения и традиционными методами, узко локалистическими по своему характеру.

Важное значение влияния на весь организм с целью увеличения его сопротивляемости патогенному фактору следует, во-первых, из того, что говорилось выше о соотношении *locus morbi* и других органов и систем. Если последние не только и даже не столько повреждаются в процессе болезни, сколько активируют свою работу для компенсации нарушенной функции больного органа, то ясно, что повышение реактивности неповрежденных органов и их защитных сил приобретает первостепенное значение и место в общем комплексе лечебных мероприятий. Следует, во-вторых, учитывать огромную, может быть, определяющую роль неспецифической резистентности организма в его *незаболеваемости* в условиях действия патогенного фактора. В этом случае мероприятия, направленные на «подъем» и активацию защитных сил организма, приобретают весьма важное *профилактическое значение*: они препятствуют возможности зарождения болезни.

Таким образом, на основании всего сказанного можно утверждать, что наиболее плодотворным подходом к борьбе с той или иной болезнью является комплекс мероприятий, направленных на *locus morbi*, с одной стороны, и на организм как целое — с другой. Однако это не вызывающее сомнений теоретическое положение еще далеко от своего воплощения на практике. Многолетний опыт исследований в области медицины свидетельствует о том, что быстрое развитие представлений о субклеточных и молекулярных основах болезней человека в настоящее время значительно опережает прогресс в изучении последних как целостных явлений, т. е. не рассматриваемых только через призму молекулярных реакций, а взятых в совокупности процессов, характерных для них на разных уровнях организации. Иначе говоря, познание частных сторон того или иного патологического процесса происходит быстрее, чем его освоение как целого. В результате этого на первом направлении, как отмечено выше, достигнуты замечательные (хотя и не полные) успехи, а второе в значительной мере «топчется на месте», «застойно» концентрируясь вокруг ряда мероприятий общего характера (витамины, диеты, двигательная активность, общеукрепляющие средства,

стимуляторы нервной деятельности и др.), в принципе весьма важных, но лишенных точной этиологической и индивидуальной направленности. Вместе с тем существуют и такие случаи, когда успех борьбы с болезнью обеспечивается исключительно изменением реактивности организма при известной этиологии патологического процесса, но далеко не ясном его патогенезе. Примером этого служит победа над многими инфекционными болезнями благодаря применению антитоксических сывороток, вакцин и других препаратов, обеспечивающих невосприимчивость к той или иной болезни путем иммунологической перестройки всех систем организма как единого целого. Подобные попытки предпринимаются в области онкологии.

Отмеченный диссонанс между более быстрым познанием частных сторон патологических процессов и более медленным освоением принципов работы организма как целостной системы объясняется тем, что изучение последних представляет собой значительно более сложную задачу, чем исследование того или иного частного биологического явления. Известный отечественный патолог С. М. Лукьянов считал, что «задачи биологического синтеза еще труднее и ответственнее, чем задачи биологического анализа».

Сент-Дьёрдьи подчеркивает, что «целостный уровень является наиболее сложным и наиболее трудным для исследования». Когда изучают биологические, ультраструктурные, биофизические процессы, совершающиеся, например, в мембранах клеток, то идут по пути выяснения элементарных звеньев биологических процессов в норме и при патологии. Как бы ни велики были трудности, стоящие перед исследователем на этом пути, они уступают тем, которые связаны со следующим этапом исследовательской работы, когда уже ставится вопрос о том, из каких комбинаций элементарных «кирпичиков» и каким образом складывается общая картина болезни. Если учесть, что значение того или иного процесса, развертывающегося на молекулярном уровне, может быть правильно оценено только после его интегрирования в биологические функции на внутриклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном и, наконец, организменном уровнях, то станет понятным, что упомянутые комбинации из элементарных «кирпичиков» практически бесконечны.

Следует учитывать и то, что по мере углубления анализа местных изменений вплоть до ультраструктурных и молекулярных соответственно все более сложным становится синтез, поскольку теперь для интеграции местных изменений в общие и понимания их роли в реакциях целостного организма уже необходимо проделывать «обратный путь» через значительно большее число структурно-функциональных ступенек. Так, если раньше дистрофические изменения клеток были первой из таких ступе-

нек, от которой затем поднимались к тканевому, органному, системному и, наконец, к организменному уровню, то теперь этот путь приходится начинать с изменений тончайших цитоплазматических мембран, затем отдельных органелл, потом их взаимодействия в системе внутриклеточного конвейера, только после этого достигая бывшего первичного клеточного уровня. Известный отечественный клиницист Д. Д. Плетнев еще в 1934 г. писал, что «... при несомненных научных заслугах самым большим недостатком медицины последних 25—30 лет является оттеснение на задний план антропатологии и подмена ее органопатологией». В настоящее время это оттеснение стало еще более значительным: антропология «заслоняется» от взгляда исследователя не только органопатологией, но еще и ультраструктурной патологией.

Рассматривая причины опережающих успехов молекулярной патологии сравнительно с относительно более медленным прогрессом общепатологических концепций, нельзя не упомянуть и о таком субъективном факторе, который состоит в том, что появление все более тонких методов изучения биологических процессов автоматически способствует прогрессирующей концентрации внимания исследователя на изучении соответственно все более интимных внутриклеточных изменений и познании их механизмов. Вполне естественно, что это в свою очередь неумолимо, незаметно и все сильнее оказывает как бы «засасывающее» действие на интересы ученого, все больше отвлекая его от размышлений над общими проблемами. Б. Ф. Вериго уже в 1913 г., т. е. когда до развития современной молекулярной биологии было еще далеко, писал о том, что «... если бы нам удалось постигнуть все те процессы, которые протекают внутри клеточных элементов, этим самым был бы разрешен вопрос и относительно всех процессов, протекающих внутри самых сложных организмов, поскольку процессы в этих последних представляют собой не что иное, как сумму процессов, протекающих внутри входящих в их состав клеток».

Не отмеченным ли обстоятельством объясняется тот факт, что в современных фундаментальных руководствах по патологии (особенно зарубежных) прогрессивно уменьшается место, отводимое общим вопросам, общим проблемам, новым концепциям, теориям, новым оригинальным мыслям об основных закономерностях процессов жизнедеятельности здорового и больного человека, но зато все больше «разрастается» фактология, уводя исследовательскую мысль в частности, а действия врача — в практицизм и прагматизм? Возможно, для патологии еще не настало время, когда об уровне ее развития можно будет сказать так же, как когда-то было сказано о сделанном Ч. Дарвином: «Что такое вся работа Дарвина? Несколько обобщающих,

теснейшим образом между собой связанных идей, венчающих Мон-Блан фактического материала» (Н. Михайловский). В современной патологии растет и ширится «Мон-Блан» фактов, но совсем еще не видна вершина из нескольких венчающих его новых идей, тесно между собой связанных.

Было бы, однако, сильным преувеличением понимать сказанное как полное отсутствие достижений на пути раскрытия общих, универсальных принципов работы организма и его реакций как целостной системы в нормальных условиях жизнедеятельности и при различных экстремальных состояниях и болезнях. Напротив, широко известны усилия, предпринятые исследователями в этом направлении, и достигнутые при этом вполне ощутимые успехи. В качестве примеров можно привести концепцию А. Д. Сперанского, в основу которой положена идея главенствующей роли нервнотрофических влияний в патологии, формулирование Г. Селье общего адаптационного синдрома и др. Однако при несомненном положительном значении этих теоретических, а во многом и практических достижений нельзя не отметить того факта, что творцы их, влюбленные в свои детища, не видят того, что это лишь отдельные фрагменты огромного полотна, состоящего из множества еще и других фрагментов, пока совсем неизвестных науке. Но этого как-то не замечают авторы общих учений: они видят перед собой только созданное ими и начинают придавать ему всеобъемлющее, универсальное значение, полагая, что ими заложены основы теории медицины. Впадая в такое упрощенчество, создатели этих учений наносят ущерб прежде всего себе, поскольку во вполне справедливых критических замечаниях в их адрес тонет и то положительное, что, несомненно, есть в каждом из этих учений. В результате этого со временем в арсенале науки от последних остается очень мало или даже ничего. Так были в существенной степени дискредитированы упомянутое учение А. Д. Сперанского о роли нервной системы в патологии (в его понимании этой роли), концепция кортико-висцеральной патологии, еще раньше — учение о гематоэнцефалическом барьере, о митогенетических лучах, серьезные возражения и поправки были сделаны в адрес представлений об общем адаптационном синдроме и т. д. В конечном счете вся критика была направлена против упрощенчества и универсализма в медицине — опасности, подстерегающей всякую науку.

Резюмируя сказанное, подчеркнем, что для успешного решения различных проблем клинической медицины необходимо соблюдение строгой гармонии между изучением местных, локальных изменений, с одной стороны, и их пониманием с позиций организма как целого — с другой. Любые отклонения как в сторону «чистой» молекулярной патологии, так и наоборот, в

направлении более общего взгляда на ту или иную проблему, по-видимому, не могут оказаться плодотворными. Не «местное или общее», а диалектическое и *местное, и общее* должно быть руководящим принципом в поисках тайн работы живого организма и особенно при изыскании средств помощи ему в условиях патологии.

Более 50 лет назад К.М.Быков писал: «Современная физиология, накопив огромный материал о деятельности отдельных органов и тканей, все более приближается к разрешению двух центральных проблем: физиологии отдельных клеток и физиологии целого организма». В этом определении дана краткая и одновременно обобщающая и точная формулировка главного направления развития современной биологии и медицины: изучение местных (тканевых, клеточных и субклеточных) процессов, с одной стороны, и одновременное выяснение закономерностей общих регуляторных реакций организма — с другой.

Глава 11 | БОЛЕЗНЬ

Болезнь — состояние, обусловленное нарушениями структуры и функций организма и его реакциями на эти нарушения. В основе этого состояния всегда лежат те или иные нарушения гомеостаза, т.е. нарушение уравнивания всех жизненных процессов внутри организма и его отношений с внешней средой. Следует отличать *болезнь* как состояние, сказывающееся отрицательно на всем организме и сопровождающееся соответствующей клинико-анатомической симптоматикой, от местно протекающего *патологического процесса*, имеющего ограниченную локализацию и не влияющего на общее состояние организма. Так, небольшой ожог кожи мы называем ожогом, а обширную ожоговую травму, сопровождающуюся грозными смертельными общими нарушениями жизнедеятельности, — ожоговой болезнью. Термином «патологический процесс» пользуются и тогда, когда характеризуют тот или иной частный вид нарушений процессов жизнедеятельности, например некроз, дистрофия, тромбоз и др. Впрочем, нередко термины «болезнь» и «патологический процесс» употребляют как синонимы.

С общебиологической точки зрения болезни человека представляют собой случаи неудавшегося организму полного купирования (нейтрализации, компенсации) действия патогенных факторов и сохранения гомеостаза. Учение о так называемой незаболеваемости говорит о том, что при возникновении неблагоприятных условий существования организм прилагает все усилия к тому, чтобы *не заболеть* и полностью сохранить себя с помощью выработанных в процессе эволюции и доведенных до высокого совершенства компенсаторно-приспособительных реакций. Эту же цель предупреждения и борьбы с болезнями уже тысячи лет преследует профилактическая и лечебная медицина.

Случаи смерти человека в глубокой старости без признаков какой-либо серьезной болезни редки, но они, тем не менее, свидетельствуют о том, что, в принципе, человек вовсе не обязательно должен умирать от той или иной болезни. Именно в этом смысле, т. е. в усилиях, направленных на то, чтобы человек умирал не от болезней, а «от старости» (так и формулировали в прошлом в подобных случаях патологоанатомическое заключение), и следует понимать борьбу за долголетие с ее реальными возможностями и перспективами. Что же касается мнения неко-

торых ученых, допускающих двойственное отрицательное и одновременно с этим положительное (приспособительное) толкование сущности болезни, то оно слишком антропоморфично и научно мало обосновано. Согласно этому мнению, значение болезни для организма заключается якобы в том, что организм приобретает «через болезнь» новые формы устойчивости и невосприимчивости, например иммунитет и др. Но, строго говоря, это также следует рассматривать как положительный для организма результат его противодействия болезнетворному агенту. В самом деле, ведь организм встречается с патогенным фактором не «в погоне» за иммунитетом, что было бы внесением в эту проблему элемента телеологии, т.е. идеалистической предопределенности событий свыше, а в силу независимого от него стечения объективных причин и обстоятельств. Кроме того, сегодня иммунитет можно приобрести с помощью прививок, минуя болезнь, которая еще неизвестно чем кончится в данном конкретном случае.

При обсуждении важного вопроса о том, что же отличает болезнь от здоровья, уже почти так называемой дежурной фразой стало утверждение, что болезнь — это принципиально новое состояние организма, *качественно* отличное от здоровья. К сожалению, дальше этого общего положения дело не идет, а именно, не поясняется, в чем же заключается это новое качество, из каких конкретных элементов оно складывается и формируется. Если же попытаться ответить на этот принципиальный вопрос более точно, т.е. как бы разложив болезнь на элементы, отличающие ее от здоровья, то можно говорить о следующем. Прежде всего, *состояние болезни характеризуется нарушением (повреждением) структуры и функции того или иного органа, ткани, отдельных клеток.* Возникновение *locus morbi* (очага болезни) — главное отличие больного человека от здорового. Для некоторых болезней характерны формирование не встречающихся в нормальном организме комбинаций из различных клеток, получивших название специфических гранул (туберкулезные бугорки, сифилитические гуммы, ревматические гранулемы), появление очагов злокачественного роста и др.

Другая характерная черта болезни состоит в том, что *в связи с возникновением патологического процесса происходит резкая интенсификация защитных реакций организма* (воспаление, лихорадка, иммунитет, регенерация, гипертрофия и гиперплазия и др.). Эти реакции не возникают вновь: они непрерывно «работают» и при нормальном состоянии организма, но слабо выражены, фактически «неслышно» для организма. Они обостряются и становятся ощутимыми в связи с возникновением патологического процесса и направлены на его ликвидацию.

Весьма типичным признаком болезни является *нарушение*

взаимной слаженности, тончайшей гармонии в функционировании всех систем организма, что столь характерно для его работы в нормальных условиях: в зависимости от характера патологического процесса избирательно усиливается функционирование одной (одних) системы при одновременном снижении функциональной активности других систем, например интенсификация кроветворения при кровопотере, усиление выделительной функции легких, кожи, слизистых оболочек при болезнях почек, возросшая сократительная функция миокарда и его гипертрофия при препятствии току крови в том или ином отделе сосудистого русла и др. Другими словами, для болезни характерны «перегруппировка сил организма», непрерывное формирование новых, не свойственных норме комбинаций и рекомбинаций из присущих организму функций. Все это в целом обуславливает субъективную и социальную специфику болезни, отличающую ее от состояния здоровья. При том условии, что сущность физиологических процессов и реакций в норме и при патологии остается единой, своеобразие их комбинаций у больного человека по сравнению с таковыми у здорового человека обуславливает то, что в то время как последний живет полноценной общественной жизнью, заболевший нередко оказывается полностью «отключенным» от нее. Другими словами, субъективно и в социальном отношении человек становится больным вследствие того, что в ответ на действие патогенных факторов организм для борьбы с ними вырабатывает необычные комбинации из одного и того же «ассортимента» его нормальных физиологических функций.

Из перечисленных признаков болезни и складывается то ее своеобразие, которое отличает ее от состояния здоровья. Оно то и составляет то ее «новое качество», которое противопоставляют норме. Можно ли, однако, говорить при этом о «новом качестве» болезни в том смысле, что в случае ее мы наблюдаем нечто, совершенно не встречающееся в здоровом организме? Повидимому, нет: в процессе болезни характерное для нее новое заключается, кроме, конечно, очага повреждения и его отрицательного влияния на весь организм, в необычных, своеобразных, не свойственных здоровому человеку комбинациях физиологических функций организма и степени их интенсивности. А. И. Полунин по этому поводу писал: «... различие здорового и больного тела заключается только в разнице условий, при которых обнаруживаются законы жизни явлениями, и как бы жизненные явления ни казались различными, это различие зависит не от новых законов, но от новых условий». Аналогично высказался С. Самуэль: «В противоположность старому воззрению, которое вследствие онтологического злоупотребления понятием о болезни почти что олицетворяло болезнь, и приписывало ей в теле

самостоятельное существование, необходимо настоятельно заметить, что все болезни суть не что иное, как изменения физиологических процессов, от которых они могут отклоняться в большей или меньшей степени. Поэтому отклонения от типа никогда не могут быть так велики и так полны, что произвести новый тип», а известный отечественный патолог В. В. Подвысоцкий считал, что «здоровое и болезненное состояние — это лишь различные проявления, незаметно переходящие одно в другое».

Сказанное не означает полного стирания граней между здоровьем и болезнью, но в то же время свидетельствует о том, что нет и резкой биологической разграничительной черты между ними. Организм с помощью приспособительных и компенсаторных реакций ведет непрерывную борьбу за сохранение гомеостаза, т.е. постоянства своей внутренней среды, а попросту говоря, за здоровье. И лишь тогда, когда где-то защитные системы постепенно начинают «сдавать» и в конце концов оказываются несостоятельными, возникает то состояние, которое мы называем болезнью.

Основой учения о болезни является единая для всех нозологических форм схема их развития, т. е. та строгая последовательность ряда этапов, которые проходит любой патологический процесс вне зависимости от характера повреждающего агента, локализации патологоанатомических изменений, особенностей реактивности организма и многих других условий. В настоящее время эта схема еще не может быть представлена в целом виде: она имеет крупные изъяны даже в важнейших частях. Мы рассмотрим главным образом следующие вопросы учения о болезни: 1) на каком уровне организации начинается болезнь; 2) где место начала болезни (первичного «полома») в каждом конкретном случае; 3) каково соотношение морфологических изменений органов и клинических проявлений болезни на каждом из трех основных этапов ее развития — в самом начале, в стадии полного развертывания картины патологического процесса и в периоде выздоровления; 4) причины хронического, рецидивирующего течения болезней; 5) исходы болезни.

Бессимптомный, доклинический период развития болезни. На каком уровне организации «завязывается» патологический процесс, изменениями каких структур сопровождаются самые начальные фазы его развития? Всегда считали, что болезнь «идет изнутри», начинается исподволь, где-то «в глубине» организма. Но эти во многом интуитивные представления в структурном отношении или вовсе не конкретизировались («болезнь начинается с функциональных изменений, еще не сопровождающихся морфологическими») или сводились к общим фразам о так называемых физико-химических изменениях тканей, изменении со-

стояния коллоидов, нарушениях обменных процессов и т. п. По существу же в качестве материальной основы болезней вплоть до 50-х годов XX в. рассматривали довольно грубые изменения клеток и тканей, выявляемые невооруженным глазом или с помощью светового микроскопа. Эта точка зрения сложилась еще в прошлом веке на основе клинико-анатомических сопоставлений, проводимых во время патологоанатомических вскрытий, т.е. при анализе финального этапа патологических процессов, когда морфологические изменения органов, достигнув крайних степеней, становятся непосредственной причиной смерти. В этих условиях вполне логично было считать, что обнаруженные на вскрытии морфологические изменения некоторое время тому назад были менее выражены, еще раньше они были незначительны, а в начале болезни совсем ничтожны, развившись на фоне предшествовавших им еще более тонких функциональных нарушений. Появление «целлюлярной патологии» Р.Вирхова не поколебало представления о «первичных функциональных изменениях и вторичных морфологических», поскольку эта новая концепция, хотя и открыла перспективы более глубокого, уже не только макроскопического (органного), но и микроскопического (клеточного) анализа морфологических изменений, но вместе с тем все в тех же далеко зашедших стадиях болезни, отражающих финальный этап патологических процессов.

В течение последних 20—30 лет представления о сущности начальных изменений при различных болезнях человека расширились и углубились благодаря следующим предпосылкам. Во-первых, получило широкое распространение моделирование патологических процессов, свойственных человеку, в эксперименте на животных, что дало возможность изучать структурно-функциональные взаимоотношения на самых ранних стадиях действия болезнетворных факторов. Во-вторых, появление таких современных методов клинической диагностики, как, например, эндоскопические, позволивших подвергать прижизненному морфологическому исследованию почти все органы без исключения, открыло перспективы изучения их структурных изменений уже не только в финале патологических процессов, но и на ранних стадиях их развития при наличии еще только начальных клинических признаков болезни. Наконец, в-третьих, были разработаны такие новые методы исследования, как электронная микроскопия, гистохимические методы, радиоавтография и другие, которые дали возможность проводить структурно-функциональный анализ на внутриклеточном уровне, т. е. судить об изменениях строения отдельных ядерных и цитоплазматических органелл и одновременно о функциональном состоянии каждой из них.

Результаты изучения начальных этапов развития различных болезней человека, проведенного с помощью новейших методов

структурно-функционального анализа в комплексе с биохимическими, иммунологическими и физиологическими методами, еще больше подтверждают, что уже на этих ранних этапах имеются четкие изменения, локализующиеся на уровне мембранных структур клеток. Считают, например, что наличие или отсутствие наследственного иммунитета обуславливается особенностями молекулярных взаимоотношений бактерий и вирусов с мембранами клеток. В зависимости от характера так называемой молекулярной конституции клеточных мембран последние в каждом конкретном случае или становятся мишенью для вирусов (бактерий), или, наоборот, оказываются неуязвимыми для них. Важное значение в развитии эссенциальной гипертонии придают нарушению функции мембран клеток различных тканей, выражающемуся, в частности, в повреждении мембранного контроля над внутриклеточным распределением кальция (Ю. В. Постнов).

Быстро расширяется список болезней различной этиологии, в патогенезе которых ведущее место отводится первичному нарушению биохимических процессов в ядерных и цитоплазматических мембранах. Это соответствует современным представлениям о том, что неструктурированных компонентов в клетке вообще не существует: благодаря высокой разрешающей способности электронных микроскопов можно различать все новые и новые тончайшие структуры, которые ранее казались однородным коллоидом. И если в свое время было вполне правомочным утверждать, что «коллоидопатия без уловимых еще под микроскопом изменений предшествует гистопатии» (Д. Д. Плетнев), то сегодня уже следует отказаться от подобных представлений и избегать употребления таких терминов, как, например, «нарушение обменных процессов» в смысле их понимания как чего-то аморфного, еще не «морфологического», «чисто функционального» и подобных, поскольку не только органные и тканевые, но и тончайшие внутриклеточные изменения, включая биохимические, мы должны рассматривать как структурные, разумеется, упоминая при этом, о каком уровне организации идет речь в каждом конкретном случае. В ряде случаев действие патогенного фактора начинается не с повреждения мембранных структур клетки, а сразу с разрушения ткани или целого органа (ожог, механическая травма).

Несмотря на то что в будущем, несомненно, произойдет практически полное слияние биохимии и морфологии, т. е. исследователи увидят структуру биохимических реакций, пока мы еще должны дифференцировать изменения мембранной системы клеток, регистрируемые биохимически, от изменений этой же системы, видимых как более «грубые», более «далеко зашедшие».

Итак, в настоящее время можно с полной уверенностью принять следующее положение: значительное число *патологических процессов начинается с повреждения той или иной мембранной структуры клетки.*

*

*

*

Если вопрос об уровне организации, на котором происходит «зарождение» большинства патологических процессов, можно считать в принципе решенным, то проблема локализации самых начальных структурно-функциональных изменений в каждом конкретном случае, т.е. того места, где происходит первичный «полом», становящийся отправной точкой развития данной болезни, остается, пожалуй, самой загадочной проблемой патогенеза болезней человека. До сих пор местом «зарождения» того или иного патологического процесса обычно считают «больной» орган. Эта точка зрения возникла после работ Д. Б. Морганьи, заложившего в XVIII в. основы патологической анатомии, и получила дальнейшее развитие в «целлюлярной патологии» Р.Вирхова и последующих многочисленных патологоанатомических исследованиях. В течение всего этого времени вопрос о «месте возникновения» болезни как-то незаметно «поглощался» вопросом о локализации патологоанатомических изменений. Казалось вполне очевидным, что в том органе, где обнаружены наиболее значительные повреждения, и начиналась болезнь. Однако при внимательном рассмотрении вопроса о *sedes morbi* становится вполне очевидным, что просто и однозначно, по стандартной формуле «место зарождения болезни территориально совпадает с местом развернутой картины ее патологической анатомии» этот вопрос решается далеко не всегда. В ряде случаев, действительно, место возникновения патологического процесса и локализация основных морфологических изменений топографически полностью совпадают. Врожденная аневризма сосуда головного мозга или дефект межжелудочковой перегородки — это и центральный пункт болезни, и одновременно основная ее патологическая анатомия, «производными» которой являются все другие клинико-анатомические проявления и осложнения данного страдания.

Более или менее ясным представляется соотношение первичного «полома» и картины патологоанатомических изменений внутренних органов при ожогах, разнообразных травматических поражениях. То же в известной мере относится и к вирусным болезням, в частности к нейровирусным. Основные структурные изменения, обуславливающие соответствующую клиническую

картину, сосредоточиваются в тех отделах центральной и периферической нервной системы, в клетках которых с помощью электронного микроскопа можно видеть и сам вирус, и всю динамику структурных изменений, вызываемых им в ядре и цитоплазме. Однако в этих случаях решение проблемы первичного «полома» уже сложнее, чем, например, при ожоге или травме: мы ясно видим самого «взломщика», видим, что и как он ломает (вплоть до соответствующих изменений ДНК и РНК), но от нас пока скрыто очень важное предшествующее всему этому звено процесса, являющееся причиной того, почему и как данный вирус всегда попадает в клетки (группу клеток) этого типа, а не другого. Широко пользуясь понятием о тропности, мы, однако, еще очень мало знаем о существовании этого понятия, о механизмах, лежащих в основе тропности. В частности, мы плохо представляем, почему один вирус дает клинко-анатомическую картину полиомиелита, другой — гепатита, третий — пневмонии и т. д. Между тем не вызывает сомнений, что проблема первичного «полома», или «места начала» патологического процесса включает в себя и судьбу в организме этиологического фактора до его попадания в будущий главный очаг патологического процесса (разумеется, кроме тех случаев, когда этиологический фактор, например вирус, находится в этом месте в так называемом латентном состоянии).

Более сложным сегодня должен представляться разбираемый вопрос по отношению к бактериальным инфекциям. Давно уже высказывалось мнение о том, что патологоанатомическая картина при различных инфекционных болезнях бактериального происхождения является отражением тех интимных взаимоотношений между макро- и микроорганизмом, которые предшествуют разворачиванию характерных для данной болезни морфологических изменений внутренних органов. Так, И. В. Давыдовский более 50 лет назад ставил вопрос о том, что «для появления известного «типového» анатомического процесса необходим известный цикл общеинфекционного процесса — цикл, охватывающий целый ряд предварительных процессов микро- и макробиологического порядка, уже протекших с момента внедрения. Другими словами, «типováя» инфекционная анатомия почти всегда будет являться *следствием* типového патофизиологического инфекционного процесса, логическим завершением последнего». И хотя до сих пор этот «превентивный цикл» остается во многом нерасшифрованным, уже с полным основанием можно утверждать, что он не является чисто патофизиологическим, а включает в себя и соответствующие структурные изменения на внутриклеточном уровне. Последние должны рассматриваться в качестве важного составного элемента общей патологоанатомической картины данной болезни, предшествующего характерным

для нее анатомическим изменениям органов, но в отличие от них пока еще скрытого от исследователя.

Значительную сложность приобретает проблема первичного «полома», когда речь идет о так называемых соматических болезнях. В отношении болезней этой группы имеются пока самые неопределенные представления о локализации первичных структурно-функциональных изменений, «запускающих» патологический процесс. Однако уже есть свидетельства того, что при обсуждении именно этих болезней наблюдается наиболее очевидное и, может быть, самое значительное несовпадение понятий о первичном «поломе» и «патологической анатомии», о их временной и топографической диссоциации.

Конечно, именно в клетках слизистой оболочки желудка локализируются те изменения, которые в дальнейшем приводят к развитию хронического гастрита, язвы или рака. И все же теперь говорить об этом следует более осторожно, чем 20—30 лет назад. Мы глубже проникли в суть патологического процесса и знаем, что хотя формально-морфологически в основе всех этих трех процессов лежат нарушения физиологической регенерации и дифференцировки эпителия слизистой оболочки желудка, но во многом они зависят от гормональных и нервных влияний, «берущих начало» за пределами желудка. Одним из практических свидетельств справедливости этого положения является успешное использование так называемых щадящих (или органосохраняющих) операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, основанных на вмешательстве не на больном органе (резекция желудка), а на путях его иннервации (селективная проксимальная ваготомия). С повестки дня еще не сняты представления о хроническом калькулезном холецистите как о патологическом процессе, возникающем из-за застоя желчи, ее инфицирования и камнеобразования. Но нельзя не учитывать и уже достаточно хорошо обоснованное мнение о том, что одним из пусковых моментов указанного патологического процесса являются неврогенные нарушения кинетики желчевыведения с последующим повышением давления в желчных путях, гипертрофией стенки пузыря, застоем желчи, ее инфицированием, камнеобразованием и т. д. Р. А. Лурия подчеркивал, что дискинезия желчных путей в виде мгновенных болей за много лет предшествует типичному приступу печеночной колики. Более 50 лет назад И. В. Давыдовский ставил вопрос о геморрагической метропатии как о явлении, «относительно которого мы еще не уверены, что это маточное страдание в узком смысле слова и что самое кровотечение не индуцировано извне, например, со стороны яичников, нервной системы и т. п.»

В настоящее время не вызывает сомнений, что патологоанатомическая картина гипертонической болезни — гипертрофия

миокарда, сморщенная почка, склерозированные сосуды и др. — это только следствия, вторичные признаки изменений, происходящих где-то «в глубине» организма и являющихся непосредственной причиной повышения АД. Стало ясно, что типичные для гипертонической болезни плазморрагии в стенке сосуда с последующим склерозом и гиалинозом стенки являются следствием спазматических сокращений артериол и, таким образом, представляют собой периферический эффект нарушений, развертывающихся в нервной системе. По сути дела вся классическая патологоанатомическая картина гипертонической болезни представляет собой не сущность ее, а совокупность отраженных на периферии «центральных» изменений, морфологическое выражение компенсаторных реакций (гипертрофия миокарда) и осложнений, но не тончайшей «молекулярной патоморфологии» самой болезни. Патологоанатомическую картину атеросклероза сосудов или изменений почек при мочекаменной болезни неправильно было бы рассматривать как сущность этих болезней — они только следствие структурно-функциональных изменений, возникающих вне сосудистой стенки и почек, а именно: в органах и системах, которые обеспечивают «обменный» гомеостаз. Данные современной генетики свидетельствуют о том, что многие патологоанатомические изменения представляют собой вторичные проявления ферментопатий, часто топографически не связанных с этими изменениями (например, при хроническом воспалении слизистых оболочек, обусловленном отсутствием каталазы в крови).

Таким образом, современная классификация болезней во многом условна, поскольку в значительно большей мере она основана на учете «внешних» патологоанатомических проявлений болезней, чем на анализе «внутренних» патогенетических механизмов. Этот более симптоматический (формальный), чем патогенетический (существенный) характер современной классификации болезней объясняется, во-первых, неясностью в отношении первопричин болезней, а во-вторых, практической стороной дела. Значительные усилия терапевта и хирурга все еще сосредоточиваются на борьбе именно с теми вторичными патологоанатомическими изменениями, которые сами по себе или через связанные с ними осложнения на определенном этапе развития болезни становятся главным источником страдания больного. В самом деле, ведь больной ощущает не нарушения в свертывающей системе крови, а закупорку тромбом атеросклеротически измененной артерии; при гипертонической болезни человек становится инвалидом не из-за тончайших ультраструктурных изменений в месте «полома», которые поддерживают высокое АД, а из-за кровоизлияния в мозг; объектом действия хирурга является перфорировавшая язва желудка, а не неврогенные наруше-

ния дифференцировки эпителия, обусловившие возникновение гастрита и язвы, и т.п. Однако следует отметить, что по мере постепенного выявления в ходе научных исследований первичных патогенетических механизмов болезней лечебные и особенно профилактические мероприятия во все большей степени нацеливаются именно на эти глубинные механизмы болезней, а не на поздние, уже трудно поправимые вторичные проявления. В этом и состоит главная черта прогресса клинической медицины на современном этапе, а по существу и на протяжении всей ее многовековой истории.

Таким образом, если мы обратим внимание, как в течение последних 100—150 лет развивались представления о первичной локализации патологического процесса, то увидим следующую тенденцию. Мнение о том, что болезнь начиналась именно там, где сосредоточены ее основные патологоанатомические проявления, все отчетливее трансформируется в точку зрения, допускающую частичное или даже полное несовпадение топографии этих двух главных структурных звеньев болезни. Другими словами, из некогда цельного понятия «патологическая анатомия» все в большем числе случаев выделяется как самостоятельное понятие о месте первичного «полома», причем чем дальше, тем значительнее и отчетливее становится расхождение этих двух понятий.

Главным фактором, лежащим в основе отмеченного расхождения представлений о месте первичного «полома» и «патологической анатомии» болезней, явился прогресс знаний о патогенезе болезней, обусловленный созданием тонких и совершенных методов структурно-функционального анализа процессов жизнедеятельности. Чтобы убедиться в этом, обратимся к уже приведенным выше примерам и поставим следующий вопрос: когда возникла мысль, а затем появилась уверенность в том, что, может быть, первопричина гастрита и язвы желудка лежит за пределами этого органа. Это произошло тогда, когда мы узнали о сложнейшем нервном и гуморальном контроле, а точнее, управлении работой желудка, когда было установлено, что грубые структурные изменения его можно вызвать, воздействуя на различные отделы центральной и вегетативной нервной системы, когда, наконец, благодаря новейшим методам исследования стало очевидным, что нервная система участвует в тончайших процессах дифференцировки ультраструктур клеток слизистой оболочки желудка и снятие этого контроля (ваготомия) может приводить к тому нарушению клеточной дифференцировки, которое в течение многих лет рассматривали в качестве основы нарушений функции желудка и первопричины важнейших его болезней. Так же лишь после того, как были раскрыты сложные и многообразные нейрогуморальные механизмы регуляции АД и показано, что, воздействуя на различные звенья нервной системы,

можно добиться стойкого повышения АД, стало очевидным, что сущность гипертонии (т.е. место первичного «полома» при этой болезни) заключается не в гипертрофии миокарда, сморщивании почки и склерозировании сосудов, а в повреждении иных структурных образований организма. Поэтому последние и следует считать первичными, а перечисленные выше — уже производными от них.

*

*

*

Если «завязка» патологического процесса происходит на уровне мембранной системы клеток, то когда — сразу или лишь спустя некоторое время — изменения этой системы начинают сопровождаться типичными для данной болезни субъективными и объективными симптомами? Иногда уже эти тончайшие внутриклеточные изменения, еще не улавливаемые с помощью обычных морфологических методов, начинают довольно быстро сопровождаться соответствующими клиническими проявлениями. Так бывает при действии на организм вирусов и микроорганизмов, вызывающих острые инфекционные болезни с очень коротким инкубационным периодом, под влиянием сильных токсических веществ, нарушающих взаимодействие внутриклеточных мембран, синаптического аппарата центральной и периферической нервной системы и т. д. Во всех подобных случаях принято говорить о «чисто функциональных изменениях, предшествующих морфологическим». Между тем изменения в зоне синаптического аппарата нервной системы, еще не видимые в световом микроскопе, в электронном микроскопе выявляются уже как резко выраженные. Они приводят к нарушению контактов между нервными клетками и, как следствие, — к дискоординации функции органов и систем.

Однако при значительно большем числе хронически протекающих болезней такого непосредственного «выхода» внутриклеточных структурных изменений в соответствующую субъективную и объективную симптоматику не происходит, и клинические признаки болезни появляются лишь спустя некоторый период времени после ее начала и, следовательно, на фоне уже вполне развившихся морфологических изменений органов и тканей. Давно было показано, что уже в так называемом латентном, т. е. бессимптомном, периоде лучевого повреждения соответствующие методы позволяют выявить значительные изменения внутриклеточных структур, в частности митохондрий. Клинические признаки атеросклероза (коронарная недостаточность, неврологические симптомы, перемежающаяся хромота и др.) появляются лишь

в определенной фазе развития морфологических изменений сосудов, а нередко последние не проявляются в течение всей болезни вплоть до момента скоропостижной смерти. До этого «ни на что не жалующийся» каждый пятый больной с коронарными нарушениями умирает внезапно, причем смерть наступает на фоне относительного здоровья буквально за несколько минут. Такой человек нередко прекрасно себя чувствует и ничего не знает о грозящей катастрофе. Установлено, что длительному доклиническому периоду развития атеросклеротической бляшки предшествуют еще более ранние «долипидные» изменения стенки сосуда, а клиническая картина заболевания появляется лишь на стадии 50—70 % сужения просвета венечных артерий. Поэтому клиницисты, как правило, имеют дело с поздними, иногда терминальными фазами развития атеросклеротических изменений.

Среди населения старше 40 лет в 5% случаев отмечаются бессимптомные стенозы сонных артерий, а среди больных с атеросклеротическими поражениями периферических артерий частота бессимптомных поражений достигает 39%. Как отмечает Е.В.Шмидт, появление начальных нарушений мозгового кровообращения далеко не всегда соответствует начальному периоду вызвавшей их болезни, так как патологический процесс может долго оставаться полностью компенсированным. Приводятся данные, свидетельствующие о возможном прогрессировании заболевания печени, подтвержденном гистологически, когда функциональные печеночные тесты остаются нормальными, а первые клинические симптомы цирроза печени часто появляются лишь в финале болезни в виде асцита. Местные и общие осложнения хирургических вмешательств (несостоятельность швов, образование свищей, развитие печеночно-почечной недостаточности, пневмонии и др.), как правило, возникают раньше, чем их клинические проявления, и требуют повторной операции или терапевтического лечения. Начало лейкоза определить нередко почти невозможно: при отсутствии каких бы то ни было неприятных субъективных ощущений в крови обнаруживаются небольшой, но постепенно возрастающий лейкоцитоз и появление атипичных клеток. Все еще большой процент неоперабельных опухолей объясняется главным образом тем, что больной предъявляет первые жалобы уже тогда, когда опухоль достигает значительного развития. Нередки и такие случаи, когда, например, рак желудка является случайной находкой при вскрытии больного, умершего от другой причины.

Первым проявлением нарушений мочеиспускания предшествует многолетний период «созревания» аденомы предстательной железы. Часто диагноз «калькулезный холецистит» впервые устанавливают только тогда, когда общий желчный проток оказывается закупоренным давно уже сформировавшимся камнем.

Во многих случаях пороки развития начинают клинически проявляться только в зрелом возрасте, когда являющиеся их следствием вторичные морфологические изменения органов достигают значительной выраженности и уже не могут быть полностью компенсированы. А. И. Струков и И. П. Соловьева подчеркивают, что туберкулезный процесс, нередко оцениваемый клиницистами как «свежий», при морфологическом исследовании оказывается обострением давно уже текущих специфических изменений легочной ткани. Доклинический период при лепре может растягиваться на годы. Число зарегистрированных случаев заболеваний СПИД значительно ниже числа ВИЧ-инфицированных; симптомы этой болезни могут не проявляться в течение 5 лет и более после заражения. Та же ситуация имеет место при другой тяжелой и весьма распространенной в настоящее время болезни — сахарном диабете. Число скрытых, т. е. клинически не проявляющихся случаев существенно превышает число тех больных, которые уже находятся под контролем врача. Даже острые инфекционные болезни имеют свой (хотя и короткий) инкубационный период, т. е. фазу процесса, когда структурно-функциональные изменения органов и систем еще совсем или почти совсем не проявляются клинически. Много пишут сейчас о латентном периоде развития амилоидоза, глаукомы и др.

Важное значение правильного понимания закономерностей соотношения структурных и клинических проявлений патологического процесса на разных стадиях его развития определяется существенно возросшей актуальностью проблемы «здоровье человека и окружающая среда». Во многих случаях при этом человек длительное время подвергается действию «слабых» раздражителей, казалось бы, никак не сказывающихся на его здоровье. На самом же деле постоянное действие этих агентов может сопровождаться медленным, но неуклонным накоплением «ничтожных» изменений клеток, вначале хорошо компенсируемых, но по мере их нарастания все хуже и хуже «нейтрализуемых» защитными силами организма. И, наконец, по достижении какого-то критического уровня они проявляются «внезапным» возникновением объективных и субъективных признаков давно уже текущего патологического процесса.

Нигде не нашли себе такого надежного «убежища» представления о «функциональных болезнях», как в области невропатологии и психиатрии. Действительно, и сейчас еще, когда нужно привести наиболее вескую, казалось бы, не вызывающую сомнений аргументацию в пользу возможности «чисто функциональных нарушений», в качестве примеров ссылаются прежде всего на невроты, так называемые астенические состояния, вегетососудистую дистонию и др. Между тем еще в прошлом веке ссылка на нервные болезни в качестве примеров «чисто функциональных

расстройств» вызывала серьезные возражения. Р. Вирхов писал, что «... патологическая анатомия не в состоянии доказать в каждой болезни ее седалище. В великой области нервных заболеваний встречаются многочисленные случаи, в которых анатомическое исследование оказывается несостоятельным. Не потому, что при них болезни не имеют своего седалища, но потому, что болезнь не вызвала видимых изменений в пораженных частях. Анатомия же имеет дело лишь с видимыми предметами. Поэтому патологоанатомическая находка не всегда совпадает с понятием о местопребывании болезни. Напротив, в основании наших физиологических и химических сведений мы считаем себя вправе говорить о седалище болезни также там, где мы видимых изменений не встречаем. Это и есть то, что я называю *анатомической мыслью* в медицине».

В настоящее время то, что Р. Вирхов называл «анатомической мыслью», оказалось уже полностью материализованным, причем не только в физиологическом и химическом аспектах, но и в структурном — в виде четко обнаруживаемых в электронном микроскопе тончайших изменений нервных клеток и их многочисленных связей друг с другом. Даже такое, казалось бы, исключительно функциональное по своей сущности понятие, как «интегративная функция нервной системы в жизнедеятельности организма как целого», чем далее, тем все в большей степени предстает в тонком структурном «изображении» в виде учения о синапсах. Особенно в виде учения о так называемом шипиковом аппарате межнейронных связей, представляющем собой мелкие выросты, которые усеивают дендриты нейронов, контактируют друг с другом с помощью синапсов и в целом обеспечивают возможность практически бесконечного числа межнейронных связей. Первые фактические данные о высокой чувствительности и скорости реагирования этого аппарата в ответ на действие физиологических и патогенных факторов были сообщены еще в конце прошлого века известным русским неврологом А. М. Сухановым. Дальнейшие исследования межнейронных связей и их нарушений при различных патологических процессах показали, что перерывы этих связей приводят к нарушениям, клинически обозначаемым как «дискоординация функций» и обычно рассматриваемым в качестве классического примера «чисто функциональных нарушений». Установлено, что такие, казалось бы, «чисто функциональные» процессы, как острое эмоциональное напряжение, могут сопровождаться не только преходящими, но и более стойкими структурными изменениями синаптического аппарата коры головного мозга и ретикулярной формации его ствола. При болезни Паркинсона у пожилых людей обнаружено резкое обеднение шипикового аппарата дендритов, вплоть до того, что большинство последних в некоторых

отделах мозга полностью лишены шипиков. Морфологическая основа не только мгновенного аффекта действия нейропаралитических ядов, но и несравненно более слабых функциональных нарушений в нервной системе теперь вполне убедительно регистрируется в виде четких признаков нарушений передачи нервных импульсов в зоне синаптических контактов. Все эти изменения, еще не видимые невооруженным глазом, по данным электронной микроскопии, должны быть квалифицированы не иначе как «тяжелые», «грубые», «органические», угрожающие жизни больного.

Весьма перспективно также стереоархитектоническое исследование нервной системы. Возможно, окажется, что только одно неправильное взаимное расположение нормальных по своему строению нейронов и их взаимных связей уже может обусловить патологическую ситуацию.

Функциональные нарушения нервной системы не только имеют в своей основе структурные изменения, но, как и при перечисленных выше заболеваниях других органов и систем, эти структурные изменения вследствие высокой степени их компенсации, как правило, предшествуют появлению клинических признаков нервных расстройств. Рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, сирингомиелия и другие болезни нередко проявляются клинически уже при вполне сформировавшихся морфологических изменениях нервной ткани. При хронической интоксикации неврологические нарушения нередко возникают лишь тогда, когда структурные изменения нервной системы становятся уже необратимыми. Первые клинические проявления болезни «куру» являются отражением финального этапа длительного необратимого деструктивного процесса в ЦНС. Все так называемые медленные инфекции имеют длительный (многолетний) инкубационный период, и первые клинические симптомы болезни появляются при наличии уже грубых структурных изменений различных отделов нервной системы.

В целом можно утверждать, что особенности строения и работы нервной системы в норме и при патологии являются классическим примером не того, как функциональные изменения могут опережать структурные или даже существовать без них, а, наоборот, самым ярким свидетельством обязательного наличия тончайших структурных изменений даже в тех случаях, когда они еще совершенно незаметны на органном, тканевом и даже клеточном уровнях, существуя лишь на внутриклеточном, т. е. ультраструктурном и молекулярном.

Примеры того, что мощная система компенсаторно-приспособительных реакций обеспечивает длительное сохранение гомеостаза, т. е. функционального «благополучия» организма при непрерывно нарастающих морфологических изменениях органов

и тканей, можно приводить бесконечно, по существу по отношению к любой болезни человека. Все они свидетельствуют о том, что организм, как правило, начинает борьбу с неблагоприятными влияниями среды задолго до того, как эта борьба начинает ощущаться больным и требовать помощи врача: «К врачу, как правило, обращается уже больной, и его болезнь, ее генез были неуловимы ни субъективно, ни объективно на протяжении подчас многих лет. Врачу гораздо чаще приходится тушить пожар, чем предупреждать его» (И. В. Давыдовский).

Так же происходит непрерывное бессимптомное наращивание возрастных изменений сосудов, стромы органов, их нервного аппарата. У так называемых практически здоровых людей к определенному возрасту эти изменения достигают такой выраженности, когда тот или иной чрезвычайный раздражитель может привести к внезапной катастрофе или дать начало клинически явному хроническому патологическому процессу. Другими словами, «практически здоровый человек» в пожилом возрасте — это человек с еще вполне компенсированными (т. е. клинически не проявляющимися) возрастными структурными изменениями органов, но уже вполне «готовыми» к декомпенсации в экстремальных условиях. В одних случаях такая декомпенсация выражается во внезапной смерти, а в других дает «начало» развитию той или иной болезни, а точнее, переходу давно уже существующей болезни из скрытого состояния в явное: «видимое здоровье далеко не всегда реально; реально приспособление, т. е. формы компенсации» (И. В. Давыдовский).

*

*

*

Если структурные изменения на молекулярном, органоидном, клеточном и других уровнях возникают раньше, чем болезнь проявляется клинически, то как велик этот временной разрыв, т. е. насколько позже действительного «старта» патологического процесса больной начинает ощущать первые признаки недомогания? На этот вопрос в отношении подавляющего большинства болезней человека мы пока не можем дать определенного ответа. К высказываниям некоторых авторов о том, что продолжительность бессимптомного периода, например, при опухолях может растягиваться на 10—15 лет и более, следует относиться как к догадкам, не имеющим серьезных фактических оснований: реальных возможностей для установления момента начала опухолевого роста даже в грубом приближении пока нет.

В последние годы достигнуты крупные успехи в распознавании стадий развития многих болезней, более ранних, чем те, на

основании которых раньше проводили диагностику. Это привело к существенному повышению эффективности лечебных мероприятий и улучшению прогноза при ряде тяжелых заболеваний, особенно при злокачественных опухолях. Но морфологическое исследование удаленных тканей показывает, что и в этих так называемых ранних стадиях развития опухолей, обозначаемых обычно как «маленький», «начальный», «поверхностный» рак, врач, как правило, имеет дело с уже далеко зашедшими фазами развития рака. Давно уже говорят о так называемых предраковых и благоприятствующих развитию рака изменениях тканей, т. е. о таких, которые, казалось бы, дают исследователю «опорные пункты» для регистрации готовности клеток к опухолевому росту. Однако действительное значение этих изменений как предраковых или способствующих его возникновению является еще предметом дискуссии. По существу сохраняет свою силу высказывание И. В. Давыдовского, сделанное им еще в 1928 г.: «Вряд ли можно сомневаться в том, что большинство так называемых «прекарциноматозных» состояний остаются и в дальнейшем без особого влияния на судьбу этих больных, подчеркивая правильность иронического замечания Р. Майера, что прекарциноматозное состояние — это вся наша жизнь».

Хорошо известно, сколь противоречивы мнения о начале развития атеросклероза и, в частности, о том, с какой мерой серьезности следует относиться к атероматозным бляшкам в детском возрасте в плане их патогенетической связи с атеросклерозом взрослых. О моменте «запуска» артериальной гипертензии, цирроза печени, холецистита, гастрита, ряда хронических инфекций, мочекаменной и многих других болезней мы пока не имеем даже этих дискуссионных данных. Предполагают, что большое число случаев эссенциальной гипертонической болезни начинается уже в юном возрасте, вначале проявляясь только быстро проходящими повышениями АД и склонностью к ним. Так же ставят вопрос в отношении атеросклероза.

Следует учитывать условность и известную неопределенность понятия о моменте зарождения болезни. В самом деле, возникает ли вообще болезнь в какой-то четко определенный момент? Скорее всего, нет. Исключение могут составлять лишь различные травмы, острые инфекционные и генетически обусловленные болезни. В большинстве же случаев взаимодействие патогенного фактора с организмом, по-видимому, длительное время ограничивается периодическим появлением едва уловимых ничтожных «неправильностей» в функционировании той или иной системы, еще никак не сказывающихся на общей работе организма и не нарушающих «гармонии» его внутренней среды. Это может выразиться, например, в незначительных и кратковременных отклонениях ритма биологических процессов от его обычной час-

тоты и силы, в некотором нарушении строгой корреляции между усиливающими и тормозными процессами с периодическим преобладанием то одних, то других и т. п. Эти изменения не следует понимать как «чисто функциональные»: все они имеют тончайшую внутриклеточную структурную основу, локализирующуюся в центральных органах регуляции гомеостаза и в первую очередь в нервной системе вообще и в ее синаптическом аппарате в частности.

Другими словами, функциональные взаимодействия, обеспечивающие интеграцию частей организма в единое целое, структурированы так же, как и все другие, более частные, местные процессы. На этом, самом начальном, этапе развития патологического отклонения в работе органов еще трудно, а может быть, и невозможно четко отдифференцировать от таких изменений, которые обуславливаются крайним напряжением при больших функциональных нагрузках. В связи с этим, по-видимому, правильнее считать, что во многих случаях начало болезни — не момент, а длительный процесс, складывающийся из трех основных элементов: 1) тончайших структурно-функциональных изменений, еще не выходящих за рамки высокого напряжения приспособительных реакций организма; 2) формирования места преимущественной локализации этих изменений, т.е. так называемого первичного «полома»; 3) дальнейшего прогрессирования структурно-функциональных изменений в этом месте и в других органах и системах. Следует обратить внимание на два положения этой гипотетической схемы. Во-первых, в отличие от распространенной точки зрения она предполагает, что болезнь нередко начинается не с «полома», а с предшествующего ему напряжения приспособительных реакций в ответ на действие того или иного этиологического фактора. Лишь потом, когда эти реакции оказываются недостаточными для сохранения гомеостаза, последний нарушается и возникает уже явный «полом». Во-вторых, третьим пунктом схемы подчеркивается, что условием развития болезни служит не только наличие «полома», но и обязательное прогрессирование связанных с ним изменений. Вопрос ставится так потому, что возможны ситуации (например, при некоторых дефектах хромосомного аппарата), когда «полом» в принципе есть, но он с самого начала оказывается компенсированным так «прочно», что остается практически «немым» в течение всей жизни его обладателя. В этом случае говорить о болезни было бы, по-видимому, преувеличением. Следовательно, не только присутствие патогенного фактора и вызываемое им повреждение, но и обязательное даже очень медленное, но неуклонное расширение масштаба этого повреждения дают основание говорить о возникновении и развитии патологического процесса.

Трудность определения самого начала болезни обусловлена не только нередкой его растянутостью во времени, но и тем, что во многих случаях оно представляет собой многоступенчатый процесс. Например, согласно современным представлениям, опухоль может в принципе начинаться до развития самой опухоли, сначала с ничтожных, а затем все более ощутимых нарушений гомеостаза в иммунной системе. Эти нарушения лишь спустя некоторое время достигают такой степени, что образующиеся в организме опухолевые клетки перестают уничтожаться и получают, таким образом, возможность для прогрессирующего роста. Что в данном случае считать началом болезни? Если момент оформления опухоли как таковой — это будет один срок, если же этот момент исчислять от появления первых нарушений в иммунной системе организма — это будет, по-видимому, уже совсем иной срок, а сам момент зарождения болезни «расплывается» во времени и станет весьма неопределенным. Что рассматривать в качестве начала гипертонической болезни — стойкое повышение АД или происходящие в течение многих лет до этого незначительные и нечастые его подъемы, еще вовсе неощутимые больным?

В настоящее время достаточно распространенным стало представление о так называемой аварийной стадии развития болезни. Из сказанного выше вытекает, что к огромному большинству болезней человека это представление неприменимо. Если бы болезни, как правило, начинались с «аварийной» стадии, внешне отчетливо проявляющейся, их диагностика, точнее, улавливание момента возникновения патологии, было бы относительно несложным делом. Но мы видим, что обычно патологический процесс начинается не остро, не «аварийно», а «тихо», незаметно. По-видимому, в данном случае дело заключается в механическом переносе экспериментальных условий, когда при искусственном воспроизведении патологических состояний (например, порока клапанов сердца путем их разрыва) действительно наблюдается «аварийная» стадия, в клинику, где такая стадия имеет место только при патологических процессах, обусловленных экстремальными взаимодействиями (ожог, травма, лучевое воздействие и др.). Кстати, следует упомянуть, что ставшая привычной ассоциация представлений об «аварийной» стадии с именем Г. Селье неправомерна. Г. Селье (1946) предложил для первой стадии болезни термин «*alarm*», что в точном переводе означает не «аварию», а «сигнал тревоги», т.е. принципиально иное явление: «сигналы тревоги» раздаются в организме если не постоянно, то, во всяком случае, очень часто и при этом не только не сопровождаются «авариями», а, напротив, служат для их предупреждения.

*

*

*

Какова же причина того, что в начале развития многих болезней клинические признаки их появляются позже того, как тканевые изменения становятся уже не только вполне четкими, но нередко даже «запущенными», слишком далеко зашедшими и уже необратимыми? Объясняется это тем, что между морфологическими изменениями органов и функциональными (клиническими) проявлениями этих изменений как бы вставлена мощная система компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на купирование возникших изменений и тем самым на сохранение гомеостаза. Учение о компенсаторно-приспособительных реакциях, которое стало особенно интенсивно разрабатываться с 20-х годов нашего столетия, причем наиболее целеустремленно — отечественными учеными, имеет огромное значение для понимания сущности бессимптомных периодов болезни. Не только в прошлом веке, но нередко и в настоящее время данные клинко-лабораторного исследования и результаты морфологического анализа на разных уровнях (вплоть до ультраструктурного) сопоставляют непосредственно, т. е. как бы накладывая клиническую картину на морфологические изменения и прямо объясняя первую вторыми. Морфолог до сих пор нередко выводит свое суждение о возможной глубине нарушения функции клетки и одновременно о степени сохранности последней на основании выраженности дистрофических изменений ядра и цитоплазмы. Причем весьма часто такой подход к анализу структурно-функциональных отношений дает «осечки»: или клиническая картина оказывается тяжелее видимых морфологических изменений, или чаще последние более выражены, чем внешние проявления болезни. При этом бывает, что клиницист и морфолог рассматривают такие случаи как примеры, свидетельствующие о том, что принцип единства структуры и функции не является столь уж безукоризненным, как это принято считать. Между тем такого рода расхождения не случайны, а вполне закономерны, поскольку морфологические изменения органов «не выходят» прямо в клинику — они опосредуются через компенсаторно-приспособительные реакции организма, которые как бы амортизируют эти изменения, ослабляют их, делая этим более благоприятной и клиническую картину. Последняя, следовательно, всегда есть не непосредственное производное от морфологических изменений органов, а равнодействующая от диалектического взаимодействия двух противоположно направленных биологических процессов — разрушения структур под влиянием патогенного фактора и усилий организма, направленных на ликвидацию послед-

ствий этого разрушения и восстановления гомеостаза. Отсюда следует, что чем слабее компенсаторно-приспособительные реакции в том или ином случае, тем в большей степени соответствуют друг другу морфологические и функциональные изменения. Напротив, чем выше способность организма компенсировать действие патогенного фактора, тем меньше соответствуют друг другу структурные изменения органов и наблюдаемая клиническая картина, а именно: тем больше последняя «отстает» в своей выраженности от первых.

Традиционные представления о том, что восстановительные процессы включаются в общую схему болезни на каком-то этапе ее развития, а именно в фазе выздоровления, должны быть оставлены как несостоятельные. Современные электронно-радиоавтографические исследования не оставляют сомнений в том, что резкая интенсификация компенсаторно-приспособительных реакций на всех уровнях, начиная с внутриклеточного, происходит с самого начала действия патогенного раздражителя. Эти реакции, весьма разнообразные в биохимическом отношении, структурно выражаются в двух формах — гиперплазии и регенерации клеточных органелл. Если повреждение последних количественно незначительное, оно может вовсе не повлиять на функции клетки, так как сохранившаяся масса ультраструктур полностью перекрывает эту ничтожную недостачу материальных ресурсов. В тех же случаях, когда повреждение клетки более значительно, почти одновременно с возникновением нарушений внутриклеточных органелл включается система компенсаторно-приспособительных реакций клетки, направленных на ликвидацию данных нарушений. Структурно это выражается в интенсификации воспроизведения специфических органелл клетки, восполняющего их убыль. При относительно кратковременном действии патогенного фактора и неглубоких структурных изменениях клетки ее структура быстро восстанавливается в первоначальном виде, и тогда мы говорим о полной внутриклеточной репаративной регенерации. Если же патогенное воздействие оказывается достаточно сильным и хроническим, могут наступить некротические изменения не только отдельных органелл, но и частей клетки (парциальные некрозы). Тогда компенсация ее нарушенной функции обеспечивается гиперплазией органелл в сохранившихся частях цитоплазмы. Подчеркнем это чрезвычайно важное обстоятельство: нормализация функции клетки всегда обеспечивается структурно, но, как правило, новые структуры возникают не в месте повреждения, а рядом и даже на отдалении от повреждения. Отсюда вытекает следующий принципиальный вывод: морфологически измененная клетка может нередко сохранять высокую функциональную активность. Электронно-микроскопические и радиоавтографические исследования показали, что клетки об-

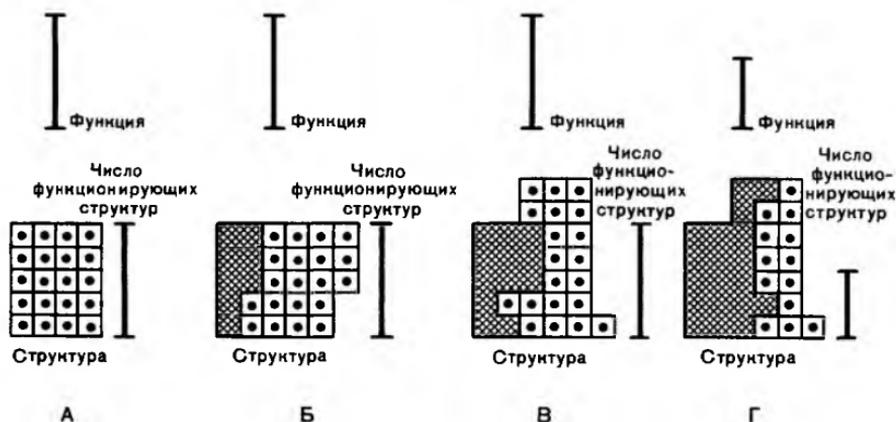


Рис. 4. Схематическое изображение поддержания достаточной функциональной активности поврежденным органом (Б, В — заштрихованные участки) при условии гиперплазии клеток в сохранившихся его отделах и восстановления их числа, свойственного нормальному органу (А). Функция начинает снижаться лишь тогда, когда этот процесс заходит далеко и повреждение уже полностью не компенсируется (Г).

ладают несравненно большей устойчивостью к действию патогенных факторов, чем это принято считать, и продолжают довольно интенсивно функционировать даже при значительных повреждениях структуры.

Аналогичная картина наблюдается на вышестоящих уровнях организации. При гибели части органа компенсация его нарушенной функции часто обеспечивается за счет гиперплазии и гипертрофии клеток не в районе их повреждения, а в сохранившихся отделах органа, и поэтому вполне нормальная его работа может сочетаться с резким искажением его структуры. И чем длительнее болезнь, тем к большему диссонансу между структурными и функциональными изменениями приводят компенсаторно-приспособительные процессы: структура органа все более меняется из-за сложного переплетения дистрофических, воспалительных, склеротических изменений, перестройки паренхимы и т. д., а работа его продолжает еще оставаться нормальной или близкой к ней (рис. 4). Не менее важно, что компенсация нарушенных функций той или иной ткани очень часто обеспечивается гиперплазией клеток и внутриклеточных структур, развертывающейся не только в этой ткани, но и в ряде других. Клетки последних, будучи полифункциональными, т.е. выполняющими не одну, а ряд функций, избирательно интенсифицируют именно ту функцию, которая оказалась нарушенной в поврежденном органе. Так, при повреждении поджелудочной железы желудочный сок приобретает способность более глубоко расщеп-

лять белки и не свойственное ему в обычных условиях амилолитическое действие. И. П. Павлов обращал внимание на то, что «при патологических состояниях одни органы жертвуются, чтобы отстоять целостность всего организма».

Таким образом, важно подчеркнуть следующую чрезвычайно характерную черту компенсаторно-приспособительных реакций организма. *Нормализация нарушенных функций очень часто обеспечивается на основе интенсификации регенераторно-гиперпластических процессов не в самом месте повреждения, а рядом или даже на отдалении от него.* Именно вследствие того, что та или иная функция нередко восстанавливается за счет структурных изменений, развертывающихся не там, где эта функция «вырабатывается» в нормальных условиях, создается ложное впечатление о том, что изменения структуры и функции не всегда протекают синхронно, а широко пропагандируемый принцип их единства относителен. Это же обстоятельство лежит в основе того, что орган, давно уже больной «морфологически», т. е. имеющий те или иные нередко грубые структурные изменения, может клинически считаться вполне здоровым. Непрерывное наращивание структурных изменений органа при сохранении достаточно высокой степени его функциональной активности, по-видимому, может продолжаться годами, а обладатель такого «больного» органа в течение всего этого времени «рассматривается» в качестве так называемого практически здорового человека. Следовательно, современные морфологические исследования все более убеждают в том, что в основе компенсаторно-приспособительных реакций лежат не как бы бесструктурное «функциональное напряжение сохранившихся частей» или «чисто функциональная компенсация повреждения» (как это и теперь нередко считают, особенно физиологи), а соответствующие материальные изменения в виде регенераторно-гиперпластических процессов, развертывающихся на всех уровнях и в первую очередь на внутриклеточном.

Организм «не знает», что есть врач, теперь уже нередко обладающий средствами борьбы с болезнью даже более эффективными, чем его собственные защитные силы, и ведет борьбу в одиночку, «выпуская» болезнь наружу только тогда, когда врач может уже не столько лечить, сколько лишь облегчать страдания. Купируя происходящие в глубине органов изменения с помощью системы компенсаторно-приспособительных реакций и этим резко обедняя и «затушевывая» клиническую картину болезни, организм, «сам того не ведая», встает главным препятствием на пути ранней диагностики болезней — основного принципа, на котором строится вся система современной клинической медицины. И если история лечения болезней человека — это история в основном однонаправленных, синергичных действий

защитных сил организма и врача, всегда учитывающего эти силы и старающегося их стимулировать, то история клинической диагностики в конечном счете представляет собой многовековую «конкуренцию» диагностических методов с компенсаторно-приспособительными реакциями организма, непрерывное стремление врача сделать диагностические методы более совершенными, чем эти реакции, с тем чтобы, несмотря на них, а точнее, сквозь них, разглядеть самые ранние стадии развития патологических процессов.

Отставанием клинических проявлений болезни от степени развития структурных изменений и обуславливается существование того «доклинического» периода, которому сейчас по праву уделяют большое внимание. Его нередко называют «предболезнью», «предпатологией», «донозологическим» периодом. Все эти термины нельзя считать удачными как по форме («предболезнь», «преднозолология» есть не что иное, как здоровье), так и по существу. Понятие «болезнь» не существует вне нозологии, оно обязательно требует четкого представления об этиологии, патогенезе, клинике и патологической анатомии данной болезни. И с того самого момента, когда данный этиологический фактор перестает быть безразличным для организма и дает первый импульс к «запуску» соответствующих патогенетических механизмов, мы уже имеем дело не с чем иным, как с болезнью. Если же в нередких случаях незначительные и преходящие структурно-функциональные нарушения возникают без видимых причин, то это вовсе не говорит о том, что последних нет и речь идет о «предболезни», «донозологическом» периоде, «незначительных нарушениях гомеостаза, предшествующих болезни» и т.п., а только означает, что во всех подобных случаях мы еще плохо знаем те истинные причины этих легких нарушений, которые, может быть, давно уже действуют где-то в глубине организма и сопровождаются значительными структурными изменениями. Неправильно называть «предболезнью» состояния, которые, вероятно, могут являться фоном, благоприятствующим развитию болезни (переутомление, перенапряжение той или иной системы и др.): все это относится к так называемым факторам риска, но не к собственно болезни. В самом деле, нельзя же говорить о том, что даже длительно и интенсивно курящий человек находится в состоянии «предболезни» по отношению к раку легкого: в данный момент рака нет и, может быть, к счастью, никогда и не будет, хотя курить, безусловно, следует бросить. В силу тех же обстоятельств не может быть и «донозологической диагностики»: диагностика может быть ранней или поздней, но она всегда должна быть только нозологической, и лишь в силу недостаточной разработки проблемы в том или ином конкретном случае она еще не удовлетворяет этому основному требованию.

Наибольшая опасность культивирования точки зрения о «предболезни» состоит в том, что она может оказывать демобилизующее влияние на врача и самого больного в отношении ранней диагностики уже текущего патологического процесса, но пока очень слабо проявляющего себя и потому расцениваемого в качестве «предболезни», еще не нуждающейся, как думают некоторые исследователи, в лечебных мероприятиях.

Как уже отмечалось, между тем неуловимым моментом, когда в силу определенных причин тот или иной фактор среды становится патогенным для организма, и появлением начальных клинических признаков болезни может пройти много лет, иногда не один десяток. В течение всего этого времени действует определенный этиологический фактор и постепенно нарастают структурные изменения, которые, однако, компенсируются и пока не проявляются в соответствующей клинической картине. Именно поэтому наиболее подходящим для этого периода следует считать определение «доклинический» или «бессимптомный».

Представление о нередко бессимптомном течении даже тяжелых болезней, о существовании «латентного», «доклинического» периода их развития и т.д. не является достижением исследовательской мысли последних лет. Соответствующие, причем очень четкие и ясные, вполне современные высказывания по этому поводу находим в литературе последних 70—80 лет. И.П.Павлов (1951) писал: «И в самом деле, разве обыкновенно причины болезни не закрадываются и не начинают действовать в организме раньше, чем больной делается объектом медицинского внимания?» Широкая и глубокая постановка главных теоретических и практических вопросов этой проблемы звучит в следующем высказывании И. В. Давыдовского: «Что касается бессимптомного течения, то это не только редкость, а скорее закономерность, охватывающая в общем всю нозологию. Все болезни имеют более или менее значительный (от нескольких дней до нескольких лет и десятков лет) латентный период их развития, остающийся незаметным как для больного, так и для врача. Можно, пожалуй, утверждать, что этот момент представляет одно из самых важных препятствий в диагностическом, особенно же в лечебно-профилактическом отношении».

Однако в тот период, когда высказывались эти прозорливые мысли, шедшие впереди своего времени, практически отсутствовали условия для их реализации. Не было еще ни четкого представления о структурно-функциональных особенностях этих доклинических стадий болезни, ни методов их диагностики, ни, следовательно, подходов к их профилактике и лечению. И только теперь, когда появилась возможность с помощью новейших методов структурно-функционального анализа взглянуть на эту скрытую от врача и самого больного сторону патологических

процессов и сделать ее объектом точного исследования, проблема ранней диагностики приобрела значение одной из центральных теоретических и практических проблем современной клинической медицины. Вместе с этим обрели новую жизнь старые, когда-то «не вовремя» высказанные мысли выдающихся исследователей. Время внесло и коренные изменения в существо этих в принципе правильных мыслей. Так, если раньше считали, что «доклинический» период представляет собой скрытые от врача и больного функциональные изменения, к которым потом уже присоединяются морфологические (органические), то теперь мы хорошо знаем, что первые клинические признаки болезни обычно не предшествуют структурным изменениям, а, наоборот, следуют за ними, появляются только на определенном этапе развития последних, и чем выше компенсаторные возможности организма, тем больше отстает по времени симптоматика болезни от момента действительного начала патологического процесса в его морфологическом оформлении. В свете этого очевидна несостоятельность широко распространенного представления о «доклинической функциональной стадии болезни», поскольку на самом деле доклинической является не «функциональная», а «морфологическая» ее стадия, еще не сопровождающаяся заметными функциональными нарушениями. Если бы это было не так и первые клинические признаки болезни действительно были бы сигналом ее начала, то в клиниках не было бы больных с далеко зашедшими стадиями заболеваний, при профилактических осмотрах не было бы случайного обнаружения неоперабельных опухолей, справляться с болезнями было бы значительно легче, поскольку они «улавливались» бы в самом начале своего развития, т.е. без особого труда решалась бы важнейшая проблема клинической медицины — ранняя диагностика болезней и т. д.

Таким образом, в определении доклинического периода болезни функциональные и морфологические изменения как бы поменялись местами. Именно в этом и заключается главное отличие современного понимания сущности доклинического, или преморбидного, по старой терминологии, периода болезни от того, каким оно было еще 20—30 лет назад. Из этого вытекает важная задача коренной ломки представлений о сущности доклинического периода болезней, сложившихся еще в прошлом веке. Такие представления до сих пор фигурируют в многочисленных современных руководствах, учебниках, энциклопедиях и господствуют среди врачей, научных работников и преподавателей, продолжающих прививать эти ошибочные представления студентам.

Если во время доклинического периода болезни защитным реакциям организма удастся полностью подавить и ликвидировать возникшие неполадки, человек остается практически здоровым. Не вызывает сомнений, что регуляторная система организ-

ма, обеспечивающая гомеостаз, характеризуется значительно большей мощностью, чем это принято считать. Еще раз повторим, что многовековой опыт клинической медицины не может дать представления о потенциальных возможностях этой системы, поскольку он основан исключительно на изучении болезней человека, т. е., главным образом, тех случаев, когда защитные силы организма оказались в той или иной мере несостоятельными и «показали себя» с отрицательной стороны. При этом нет никаких данных о том, сколько раз в течение жизни тот или иной субъект не заболел при благоприятном для болезни стечении обстоятельств. Можно ли поручиться, что ситуация, способствующая возникновению опухолевого роста или любой другой болезни, не складывается в жизни человека неоднократно, а заканчивается неблагоприятным исходом только раз, а еще чаще — никогда. Иначе говоря, мы хорошо знаем, сколько раз мы бодем, хуже знаем, почему и как бодем, и совсем не представляем, как часто создавалось опасное для жизни стечение обстоятельств, когда мы могли заболеть, но этого не случилось. Периодически возникающие у каждого человека легкие недомогания, 1—2 дня не вполне хорошего самочувствия или беспричинно плохого настроения — не есть ли это симптомы ситуаций, не вылившихся в болезнь? В случае менее благоприятного варианта взаимоотношения организма с патогенным фактором могут возникнуть субъективные и объективные признаки болезни, но недостаточно отчетливые, «слабые» и сравнительно быстро проходящие, и тогда говорят, что болезнь прошла в abortивной форме. Наконец, доклинический бессимптомный период может смениться развернутой картиной той или иной болезни. Если события разворачиваются именно в этом направлении, то появляются отчетливые объективные и субъективные признаки болезни, означающие конец «доклинического», латентного периода и начало следующего — периода развернутых клинико-анатомических проявлений.

Период развернутых клинико-анатомических проявлений болезни. Какой бы период болезни ни был, всегда ее общая клинико-анатомическая картина формируется из трех главных элементов: 1) *деструктивных (регрессивных) структурных изменений*; 2) *компенсаторно-приспособительных (прогрессивных) структурных изменений* и 3) *субъективно и объективно проявляющихся функциональных нарушений*. Регрессивные и прогрессивные морфологические изменения стереотипны независимо от характера болезни и ее локализации: первые сводятся к дистрофическим, некротическим и атрофическим изменениям клеток и межклеточного вещества, вторые — к регенераторно-гиперпластическим процессам. Последним предшествует воспаление — одна из важнейших компенсаторно-приспособительных реакций организ-

ма, обеспечивающая антиинфекционную его защиту, элиминацию и уничтожение инородных материалов, рассасывание омертвевших тканей и подготавливающая «почву» для репаративной регенерации. Качественные особенности функциональных нарушений определяются топографическими особенностями патологических процессов, т. е. локализацией их в том или ином органе. А количественные особенности зависят от того, в каком соотношении в каждый момент находятся регрессивные и прогрессивные изменения тканей: чем больше первые преобладают над вторыми, тем выразеннее клиническая картина болезни, и, наоборот, чем интенсивнее протекают компенсаторно-приспособительные процессы, тем более «бедной» и затушеванной становится ее симптоматика. Другими словами, клинические проявления болезни являются производными от морфологических изменений не вообще, а от соотношения между деструктивными и восстановительными процессами, отражая степень нейтрализации первых вторыми или, наоборот, недостаточную эффективность последних.

В свете этого положения рассмотренный выше латентный, «доклинический» период развития болезни характеризуется столь благоприятным для организма соотношением регрессивных и прогрессивных изменений — настолько существенным преобладанием последних над первыми, что уже имеющиеся структурные нарушения внешне (клинически) ничем не проявляются и, таким образом, третий компонент болезни, функциональные нарушения, пока еще полностью отсутствуют.

Когда же появляются первые клинические признаки болезни, т.е. уже все три упомянутых ее компонента, можно говорить о вступлении болезни во второй период — в период развернутых клинико-анатомических проявлений патологии, что в принципе означает начало этого периода. Каковы его патогенетическая оценка и занимаемое им «положение» в общей динамике болезни? Из сказанного выше о сущности латентного периода вытекает, что появление самых первых, еще ничтожных признаков болезни часто отражает серьезный и неблагоприятный сдвиг в соотношении противоборствующих сил, длительное время находящихся в состоянии относительного равновесия. Этот сдвиг характеризуется тем, что компенсаторно-приспособительные процессы больше не могут полностью купировать нарастающее повреждение органов и связанные с этим «неполадки» в их работе начинают предъясняться клинически, т. е. ощущаться больным и обращать на себя внимание окружающих. Следовательно, еще только первые симптомы недомогания во многих случаях представляют собой по существу начало *не болезни, а декомпенсации*, т. е. уже той или иной степени несостоятельности компенсаторно-приспособительных процессов.

Отсюда вытекает и общая оценка второго периода болезни как периода, знаменующего собой прекращение равновесия между регрессивными и прогрессивными изменениями органов и начало возрастающего преобладания первых. И когда, например, рассматривают болевой синдром при гастрите, нарушения моторной и секреторной функций желудка как еще только начальную, «функциональную» фазу язвенной болезни, то такая оценка, может быть, и правильная в чисто анатомическом отношении (нет самой язвы!), в патогенетическом отношении является формальной. Все отмеченные нарушения имеют в своей основе уже вполне отчетливые структурные изменения как в стенке желудка, так и вне ее. Поэтому так называемые предъязвенные состояния представляют собой не какую-то мифическую, лишенную структурной основы «функциональную» фазу язвенной болезни. Сама же язва, строго говоря, является одним из завершающих этапов этой болезни, ее «выходом» в грубые, часто необратимые анатомические изменения. Не случайно давно уже ставился вопрос о «язвенной болезни без язвы».

В одних случаях переход от «доклинического» периода к периоду развернутых клинико-анатомических проявлений болезни выражается в форме тех или иных объективных признаков. Примером этого могут служить внезапное желтушное окрашивание кожных покровов при раке общего желчного протока, гематурия при гипернефроме, изменения покровного эпителия при кожных болезнях и др. Однако чаще ощущения болезни опережают ее внешние, клинические проявления.

В течение длительного периода прогрессирования патологического процесса его признаки могут ограничиваться только быстро проходящими недомоганиями, неприятными ощущениями, «мимолетными» болями и т. п. В связи с этим Г. Бергман подчеркивал, что «в современной форме диагностики установка на анамнез играет, пожалуй, столь же важную роль, как и совокупность объективных данных. Врачебную задачу в этом случае можно сравнить с задачей опытного детектива или умного следователя, которые делают свои заключения на основании, казалось бы, ничтожных фактов. Врач, вносящий в собирание анамнеза настоящее увлечение почти спортивного характера, умеющий направлять разговор с больным и к тому же вооруженный диагностическим чутьем и умением, несомненно, окажется лучшим врачом». Анамнез представляет собой одно из важнейших звеньев того комплекса мероприятий, который сейчас принято называть современным подходом к ранней диагностике болезней человека и в котором как проявление одностороннего развития этого подхода все сильнее преобладают элементы «технизма» и «инструментализма». На эту опасную тенденцию обратили внимание давно, противопоставляя ей в качестве

антитезы принципы «подхода» к больному известного русского клинициста Г. А. Захарьина. Действительно, его исключительное внимание к данным анамнеза и необыкновенное искусство в их получении выступают теперь в новом, еще более ярком свете и в настоящее время должны оцениваться как один из замечательных примеров глубины и дальновидности творческой мысли.

В периоде развернутых клинико-анатомических проявлений патологические процессы протекают в двух формах: непрерывной и прерывистой (циклической). К непрерывно текущим относятся острые и подострые, к протекающим циклично — хронические, рецидивирующие болезни. При остро и подостро протекающих патологических процессах между морфологическими изменениями органов и их функциональными (клиническими) проявлениями имеется известный параллелизм. Правда, чем острее протекает болезнь, тем иногда незначительнее бывают патологоанатомические изменения, но это означает лишь то, что в этих случаях структурные изменения сосредоточиваются преимущественно на внутриклеточном уровне. Чем длительнее болезнь, тем отчетливее морфологические изменения и на «вышестоящих» уровнях организации — тканевом, органном.

Более сложные и разнообразные отношения складываются между структурными изменениями и их клиническими проявлениями при болезнях, протекающих длительно, хронически и характеризующихся многократными чередованиями обострений и ремиссий. Эти отношения в фазе обострений патологического процесса во многом напоминают те, которые имеются в доклиническом периоде (см. выше). Главное заключается в том, что так же, как при первоначальном возникновении болезни, так и при каждом новом ее обострении нарастание структурных изменений предшествует появлению соответствующих клинических признаков ухудшения состояния больного, т. е. каждое обострение хронически текущего процесса имеет свою собственную латентную, клинически еще не проявляющуюся фазу. Объяснение этому, как и применительно к «доклиническому» периоду болезни, следует видеть в развертывании компенсаторных реакций, до определенного времени препятствующих развитию соответствующих функциональных нарушений. Это положение четко подтверждается примерами различных осложнений послеоперационного периода, когда удовлетворительное, не вызывающее опасений состояние больного неожиданно (причем нередко остро) сменяется ухудшением. Морфологическое исследование показывает, что в этих случаях структурные изменения органов часто бывают весьма значительными и, следовательно, они возникли и вполне развились за известный период времени до появления первых признаков наступающего осложнения. Так, в частности, кишечный свищ развивается значительно раньше, чем появляются

ся его клинические признаки; еще при самых начальных признаках развивающейся печеночной недостаточности можно видеть уже вполне оформившиеся, значительные некротические изменения печени и т. д.

Если организм справился с очередным обострением хронически текущего патологического процесса, наступает ремиссия. То, что во время нее ослабевают или почти вовсе исчезают многие клинические симптомы болезни, очевидно. Но какими изменениями морфологической картины болезни сопровождается это временное клиническое благополучие, во многом остается неясным. В данном случае центральным является вопрос, происходит ли параллельно с ослаблением клинической симптоматики болезни снижение выраженности и структурных изменений, т. е. та или иная степень их «обратного развития».

Известный вариант течения хронических болезней, когда они сопровождаются очень редкими обострениями и соответственно продолжительными периодами компенсации высокой степени и вполне удовлетворительного самочувствия, свидетельствует в пользу того, что в подобных случаях во время длительных ремиссий, по-видимому, может иметь место какая-то степень ослабления и морфологических изменений или во всяком случае их стабилизации.

Однако несравненно более многочисленны примеры неблагоприятно заканчивающихся хронических болезней. Данные морфологического исследования трупов и оперативно удаленных измененных тканей свидетельствуют о том, что если ослабление или стабилизация структурных изменений в принципе и допустимы, то случается это весьма редко. В большинстве же случаев хронически текущих патологических процессов, несмотря на ремиссии, морфологические изменения органов выражены резко, подчас в предельной степени.

При этом следует учитывать, что морфологические изменения, которые мы имеем в виду, обсуждая механизмы ремиссии, не представляют собой нечто однородное, они весьма разнообразны по скорости, с которой развиваются. Указанные изменения исчезают при благоприятных обстоятельствах, но не синхронно. Так, в считанные минуты может возникнуть отек, очень быстро развиваются воспаление, дистрофические изменения. Несколько медленнее, но тоже в течение не очень продолжительного времени эти изменения могут ликвидироваться. Дистрофические изменения, в частности, быстро подвергаются «обратному развитию» за счет интенсивно протекающей внутриклеточной регенерации (2—5 сут). Больше время требуется для развертывания регенерации на тканевом уровне: для заживления дефекта ткани, эпителизации раневой поверхности необходимо в среднем 2—4 нед. Еще медленнее формируются склеротические из-

менения тканей, и очень долго даже при самых благоприятных условиях они подвергаются «обратному развитию», да и то не всегда.

Ремиссия обычно происходит на фоне ослабления или исчезновения не сразу всех перечисленных выше морфологических изменений, а только тех или иных из них при сохранении других. Например, уже одно спадение отека может приводить к исчезновению болевого приступа, поэтому наблюдается существенное улучшение самочувствия больного при еще сохраняющихся воспалительных и дистрофических изменениях. Ликвидация последних даже при отсутствии полной эпителизации язвы или организации участка инфаркта приведет к дальнейшему улучшению самочувствия. Наконец, исчезновение воспалительных, дистрофических изменений и завершение регенерации на тканевом уровне (заживление язвы) обусловят клинический эффект полной и стойкой ремиссии при еще сохраняющихся и даже усиливающихся в исходе очередного обострения склеротических изменениях. Из сказанного следует, что, во-первых, клиническая картина ремиссии может уже вполне оформиться при ослаблении или ликвидации еще далеко не всех, а лишь некоторых морфологических изменений, а во-вторых, такие изменения, как склеротические, скорее всего, не только не регрессируют, а, напротив, медленно, но неуклонно нарастают, постепенно формируя картины пневмосклероза, кардиосклероза, цирроза печени, нефросклероза и др. Именно в этом и состоит принципиальное отличие выздоровления от даже длительного периода компенсации, ремиссии. В первом случае происходит «обратное развитие» и клинических, и морфологических последствий болезни, во втором случае болезнь все-таки прогрессирует, и только достаточное преобладание прогрессивных процессов над регрессивным создает впечатление внешнего (но не внутреннего, действительного!) благополучия.

Таким образом, временной диапазон клинических проявлений каждого очередного обострения хронически текущей болезни короче временного диапазона той морфологической «канвы», на которой оно разворачивается. Обострение процесса клинически выявляется позже действительного его начала в морфологическом выражении, а впечатление о благополучном исходе рецидива, наоборот, создается раньше, чем ликвидируются последствия деструктивных изменений.

Хроническое течение, характеризующееся чередованием обострений и ремиссий, болезнь принимает в тех случаях и до тех пор, пока этиологический фактор и условия, благоприятствующие действию этого фактора, сохраняются и продолжают поддерживать нарушения гомеостаза. В основе ремиссии лежит временное преобладание защитных реакций, подкрепленных и уси-

ленных лечебными мероприятиями, а в основе обострений — новая активация патогенного фактора и подавление противоборствующих ему сил организма. Таким образом, в основе хронического течения болезней лежит персистенция патогенных факторов (вирусы, микробы и др.), которые поддерживают индуцированную ими цепь патогенетических реакций (см. главу 4).

Выздоровление, послеклинический бессимптомный период болезни. На протяжении всей истории медицины, исключая последние 100 лет, врач мог наблюдать тканевые изменения, сопровождающие выздоровление, лишь при открытых повреждениях. Широкое внедрение рентгенологических методов исследования дало возможность наблюдать динамику структурных изменений, в том числе и при выздоровлении. Особенно это коснулось патологии костной ткани (заживление переломов), дыхательной системы (рассасывание экссудата при пневмонии, заживление туберкулезных очагов), пищеварительной (заживление язвы желудка) и др. В области экспериментальной патологии, где морфология восстановительных процессов могла бы быть изучена в деталях, эта проблема серьезного отражения не получила. Имелись лишь отдельные исследования, касающиеся обратимости патологических изменений поджелудочной железы и печени.

Мощным стимулом для начала систематического изучения морфологии процессов выздоровления в случае как острых, так и хронических болезней послужили успехи, достигнутые в середине нашего столетия. Знание динамики структурных изменений, сопровождающих благоприятный исход болезни, становилось все более важным и актуальным по мере того, как процесс выздоровления из преимущественно спонтанного все больше превращался в процесс, направляемый действиями врача, а подчас и индуцируемый и полностью от врача зависящий.

В результате многочисленных клинико-экспериментальных исследований обратимости патологических изменений внутренних органов после острых и хронических болезней сложилось четкое представление о том, что момент клинического благополучия, т. е. уже вполне удовлетворительного самочувствия больного, и момент нормализации структуры пораженного органа во времени не совпадают: второй отстает от первого, и тем существеннее, чем длительнее и тяжелее болезнь. Так, экссудат, находящийся в полостях альвеол, рассасывается значительно позже, чем больной пневмонией почувствует себя уже вполне выздоровевшим; у больного с инфарктом миокарда, находящегося в общем уже в удовлетворительном состоянии, полная организация очага некроза мышцы наступает значительно позже; заживление язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обычно происходит после нормализации субъективного состояния, а в стадии клинической ремиссии этой болезни у многих пациентов обнаружи-

вают незарубцевавшиеся язвы, гастрит, дуоденит, т. е. у них отсутствует «морфологическая ремиссия». Аналогичная клинико-анатомическая картина может прослеживаться в толстой кишке после дизентерии (отсутствие жалоб при наличии воспалительных, дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки). Можно привести примеры клинического выздоровления после радиационного поражения, улучшения состояния больного до восстановления цитологического состава крови. Должно пройти много месяцев, чтобы после устранения врожденного или приобретенного порока сердца гипертрофия миокарда подверглась «обратному развитию» и орган принял размеры, близкие к исходным. Известно, что «морфологическое выздоровление» при вирусном гепатите, как правило, не совпадает с клиническим и даже биохимическим, растягиваясь на несколько месяцев. Обращают внимание на то, что клиническое выздоровление при нейровирусных инфекциях нередко лишь кажущееся, еще более значителен временной разрыв между клиническим выздоровлением и исчезновением структурных изменений органа, если в качестве последних учитывать не острые тканевые изменения (отек, воспалительный инфильтрат, дистрофия), а склеротические. Установлена принципиальная возможность обратимости и этих изменений, но резорбция фиброзной ткани происходит обычно в течение многих недель и месяцев (см. главу 13).

Отсутствие параллелизма между временем наступления клинического благополучия и нормализации структуры измененных органов объясняется тем, что восстановление функции обеспечивается, прежде всего, за счет быстро развертывающихся и столь же быстро протекающих внутриклеточных регенераторных процессов, в результате чего ликвидируются дистрофические изменения как в больном органе, так и во всей функционально родственной ему системе. Быстро спадает отек ткани, которым нередко бывают обусловлены болевые ощущения. В отличие от этого для рассасывания экссудата, а тем более для «обратного развития» структурной перестройки паренхимы, происшедшей за время болезни, и особенно склеротических изменений требуется более длительное время. При применении современной интенсивной антибактериальной, противовоспалительной, гормональной и других видов терапии, способствующей быстрой нейтрализации микробной флоры, снятию явлений интоксикации, отека, нормализации температуры тела и т. д., характерные симптомы болезни исчезают еще быстрее, чем при естественном ходе событий. Вместе с тем увеличивается и упомянутый временной разрыв между клиническим и «морфологическим» выздоровлением, поскольку на последнее указанные терапевтические мероприятия такого же ускоряющего влияния не оказывают.

В последние годы представления о динамике нормализации

структуры патологически измененных органов существенно расширились. Электронная микроскопия позволила по-новому и значительно глубже ставить и разрабатывать весьма актуальную для клиники проблему «остаточных явлений» после перенесенных болезней. Стало очевидным, что эта проблема должна изучаться не только на традиционном органном и тканевом уровнях, но и на субклеточном, поскольку длительно сохраняющуюся сложную структурную перестройку, морфологический атипизм и «ненормальности» строения, как оказалось, можно наблюдать и в митохондриях, и в других клеточных органоидах. Это показано, например, в отношении последствий радиационных поражений, при патологических процессах в щитовидной железе и др. Следовательно, традиционные понятия о реституции и субституции, т. е. о полном и неполном восстановлении, могут быть распространены и на субклеточные организации живой материи. Термин «субституция» означает неполноту восстановления не в смысле разрастания соединительной ткани вместо регенерации паренхимы, а в смысле неполного возврата к исходной ультраструктуре, своеобразной перестройке архитектоники клетки, появления атипических митохондрий и т. д. Для клиники эти данные имеют очень важное значение, поскольку становится «ощутимым» и подлежит исследованию тот материальный субстрат, который нередко в течение определенного времени после перенесенной болезни может обуславливать недомогание больного и который ранее был «недосягаемым» для морфолога и давал повод врачу говорить о «чисто функциональных» остаточных явлениях.

Из сказанного вытекает следующий основной вывод. Если в начальном периоде болезни благодаря интенсификации компенсаторно-приспособительных реакций структурные изменения органов опережают появление ее клинических признаков, то в заключительной стадии патологического процесса на основе тех же компенсаторно-приспособительных реакций нормализация нарушенных функций наступает раньше восстановления исходной структуры патологически измененных органов. При этом следует обратить внимание на то, что под «функциональным восстановлением» следует понимать дискретный процесс, т. е. такой процесс, который протекает с разной скоростью на различных уровнях организации. Общее самочувствие больного может становиться вполне нормальным тогда, когда функционирование того или иного органа, ткани, отдельных клеток еще не достигло исходного уровня. Кроме того, и в каждом отдельном органе, ткани, клетке не все их функции восстанавливаются синхронно: одни могут нормализоваться раньше других.

Итак, каждая болезнь имеет бессимптомный период не только в своем начале, но и в конце, поэтому если первый можно обозначить как «доклинический» бессимптомный период, то

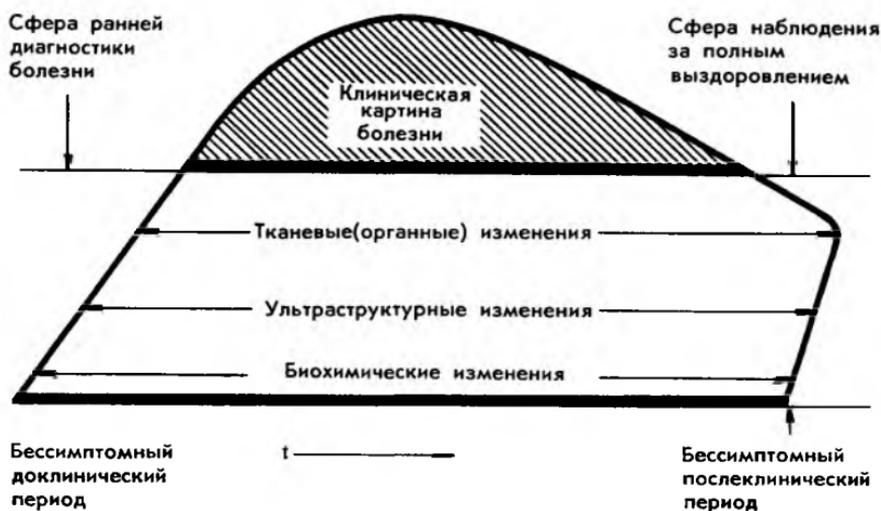


Рис. 5. Соотношение структурных изменений и клинических проявлений болезни (объяснение см. в тексте).

второй, соответственно, следует называть «послеклиническим», включающим в себя в качестве финальной фазы «морфологическое выздоровление». В целом же получается, что «видимая» клиницисту часть болезни значительно короче ее действительной протяженности: находящиеся в поле зрения клинициста и ощущаемые больным проявления болезни, с одной стороны, и ее полный объем, с другой, соотносятся между собой примерно так же, как надводная часть айсберга соотносится с несравненно большей невидимой подводной его частью (рис. 5).

Часто болезнь исчезает не бесследно. После нее могут быть так называемые остаточные явления (рубцы, диффузные склеротические изменения и др.). Функциональное значение их различно. Например, рубец (даже небольшой) в области проводящей системы сердца, выходного отдела желудка и других структур вызывает тяжелые нарушения, требующие соответствующих врачебных вмешательств, а рубец (даже больших размеров) на коже или костная мозоль в месте перелома может ничем не влиять на здоровье.

В заключение остановимся на некоторых основных положениях. Прежде всего подчеркнем, что очевидная зависимость изменений функций организма от взаимодействия факторов внешней и внутренней среды с мембранными структурами клеток и межклеточного вещества делает беспредметной дальнейшую дискуссию о так называемых *функциональных* и *органических болезнях*. Наиболее дальновидные исследователи еще в прошлом и в начале нашего века, т. е. задолго до развития современной суб-

клеточной патологии, вполне определенно высказывались против возможности существования «чисто функциональных», «динамических» болезней, не сопровождающихся «органическими», «материальными» изменениями органов и тканей. Последующее развитие морфологии показало безусловную справедливость этих предвидений. Современные методы исследования позволили определить и изучить вполне определенные морфологические сдвиги в самых начальных фазах развития патологических процессов и убедиться в том, что на всех этапах болезни любые колебания функциональной активности неизменно сопровождаются соответствующими структурными изменениями. В настоящее время к функциональным болезням формально можно отнести лишь те, структурная основа которых пока остается невыясненной. Круг таких болезней быстро сокращается, и по мере прогресса морфологии они должны исчезнуть.

Несмотря на предельную ясность и логичность высказываний прежних авторов по вопросу о «функциональных» (динамических) и «органических» (материальных) болезнях, приходится вновь возвращаться к этому вопросу, поскольку и сегодня еще довольно широко распространено мнение о правильности такой классификации болезней человека. Она до сих пор фигурирует на страницах учебников, руководств, энциклопедий.

По мере развертывания патологического процесса включаются компенсаторно-приспособительные реакции организма, которые нивелируют функциональные нарушения и «задерживают» их выход в клинику в виде соответствующих симптомов и синдромов. Следовательно, при незыблемости принципа единства структуры и функции, при условии строгой и обязательной «сопряженности» структурных и функциональных изменений в процессе компенсации нарушенных функций при различных болезнях обстоятельства могут складываться так, что функциональная активность того или другого органа поддерживается на уровне, близком к нормальному, при наличии все усиливающихся морфологических изменений. В итоге каждая фаза патологического процесса проявляется в виде соответствующих клинко-функциональных признаков не по мере своего развития и завершения, а позже, нередко *значительно* позже, т. е. когда процесс в целом уже продвинулся вперед, проходя следующие фазы и периоды. Следовательно, ставшие почти традиционными представления о том, что в начальном периоде многих болезней изменения органов и систем ограничиваются рамками функциональных нарушений и еще не сопровождаются органическими, т. е. структурными изменениями тканей, являются ошибочным положением современной теоретической медицины. При развитии болезни у практически здорового человека, организм которого обладает нормальной способностью развертывания компен-

саторно-приспособительных реакций, клинические проявления недуга в принципе должны отставать (и на самом деле отстают) от темпа формирования соответствующих структурных изменений. И чем выше компенсаторно-приспособительные возможности организма, тем существеннее указанное отставание клинической симптоматики от действительной степени развития болезни. «Запоздалость» клинических проявлений болезни сравнительно с временем разворачивания характерных для нее морфологических изменений представляет собой одну из важнейших общих закономерностей развития патологических процессов. В связи с этим, как это ни парадоксально и как ни противоречит общепринятому мнению, *клиницист часто имеет дело не с традиционными «первичными функциональными изменениями и вторичными морфологическими», а, наоборот, со «вторичными» функциональными изменениями, т. е. появившимися только через определенный период времени от момента действительного начала патологического процесса в его морфологическом оформлении.* Это, конечно, не исключает того, что иногда «функциональные нарушения могут проявиться рано и тем самым стать «сигналом» еще только разворачивающейся болезни, пока локализующейся на ультраструктурном уровне.

Уже давно сложилось мнение о том, что существует так называемый преморбидный, или доклинический, период болезни, когда болезнь еще ни объективно, ни субъективно не проявляется. Новое в этом мнении заключается в том, что в настоящее время коренным образом меняется представление о сущности данного периода. До сих пор широко распространена точка зрения о том, что в доклиническом периоде функциональные изменения предшествуют морфологическим. В настоящее время благодаря использованию новейших методов структурного анализа и изучению с их помощью начальных периодов развития патологических процессов в плане проблемы компенсации нарушенных функций мы можем столь же бесспорно утверждать обратное: доклинический период объясняется тем, что уже возникшие и быстро прогрессирующие морфологические изменения органов вследствие высокого напряжения защитных реакций организма еще не проявляются клинически (функционально). Смена первого тезиса на второй, происшедшая в 50-х годах, произошла в результате достижений в изучении компенсации нарушенных функций, что было обусловлено усовершенствованием методов структурного анализа процессов жизнедеятельности. Главное в этих достижениях — установление того факта, что компенсаторно-приспособительные реакции (регенерация, гиперплазия структур и др.) включаются в работу не по ходу и не в финале патологического процесса, а в самом его начале, фактически одновременно с возникновением первичного повреждения.

Положение о том, что структурные изменения органов вследствие их длительной и полной компенсации нередко существенно опережают появление клинических симптомов болезни, вовсе не означает, что эти структурные изменения всегда являются главным «опорным пунктом» диагностики в начальных стадиях развития болезней. Конечно, нередко та или иная болезнь выявляется неожиданно в доклиническом бессимптомном периоде на основании соответствующих морфологических данных, полученных при профилактическом осмотре, диспансеризации и др. Это прежде всего касается онкологических заболеваний. Однако не только морфологические, но и другие методы исследования играют столь же важную роль в «улавливании» признаков текущего патологического процесса в его доклинической фазе. Например, наличие диабета у еще практически здорового человека обнаруживают не путем морфологического исследования поджелудочной железы, а на основании результатов анализа крови и мочи; кислая фосфатаза, выявляемая с помощью иммуногистохимического метода, служит надежным биохимическим маркером диагноза карциномы предстательной железы и ее метастазов. То же самое касается серопозитивных результатов анализов крови при СПИД, положительных иммунологических реакций при туберкулезе, выявления скрыто текущего амилоидоза по данным анализа мочи, обнаружения гипертонической болезни на основании измерения АД, порока сердца при аускультации и т.д. Важную роль в раннем выявлении патологических процессов играют функциональные нагрузки, с помощью которых можно обнаружить уже намечающуюся, но еще скрытую от врача и больного структурно-функциональную недостаточность того или иного органа.

Впрочем, такое положение не ограничивается диагностикой только в бессимптомном доклиническом периоде болезни. Очень часто, например, в невропатологии и психиатрии главную роль в постановке этиологического и нозологического диагноза играют бактериологические, вирусологические методы, топическая диагностика. А возникшие задолго до клинической манифестации болезни морфологические изменения нервной системы оказываются неспецифическими, выражаясь в «банальных» воспалительных, дистрофических, некробиотических изменениях, которые, кроме своей локализации в том или ином отделе головного или спинного мозга, не дают достаточных оснований для постановки точного этиологического диагноза. В этих случаях клиника и лаборатория как бы идут впереди патологической анатомии и ведущее значение в идентификации болезни имеет клинико-лабораторный диагноз, а не морфологический, занимающий здесь место скорее «подсобного рабочего». А. Я. Кожевников еще в 1890 г. писал, что «... нередки случаи, когда невро-

патолог при закрытом черепе может почти с математической точностью определить место болезненного изменения в головном мозге и таким образом указать хирургу ту точку, где он должен приложить трепан для удаления пораженного места».

По мере разработки новых методов молекулярной и биохимической генетики появляется возможность доклинической (включая пренатальную) диагностики наследственных болезней. При этом диагностика возможна либо на генном уровне (изменение первичной структуры гена), либо на уровне первичного продукта (белок, фермент) задолго до проявления клинической картины заболевания. Например, молекулярно-генетическая диагностика (методы ДНК-технологии) для многих болезней возможна благодаря биопсии хориона на 6—11-й неделе беременности, исследованию клеток амниотической жидкости на 15—17-й неделе и анализу крови на любой стадии постнатального онтогенеза. Проводится дородовая молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза, фенилкетонурии, гемофилии и др. Разработаны методы биохимической доклинической диагностики таких болезней, как алкаптонурия, цистинурия, первичные иммунодефициты, фавизм (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), повышенная чувствительность к миорелаксантам (выявление аномальной сывороточной холинэстеразы) и др. С помощью иммунологических методов диагностируют нарушения иммунной системы организма в качестве либо первопричины болезни, либо важнейших последствий действия на организм различных патогенных факторов. Нет необходимости говорить о доминирующей роли бактериологических и вирусологических методов в диагностике многочисленных инфекционных болезней.

Сказанное свидетельствует об ошибочности утверждения В. В. Серова о том, будто бы «морфологический (структурный) критерий приобретает исключительное значение, так как только он позволяет судить об истинном положении вещей: окончательный диагноз был, есть и будет только морфологическим». Диагностический процесс на современном этапе его развития подразумевает комплексный подход к этиологической и нозологической идентификации болезней при обязательном сочетании разных методов. При этом каждый из методов в том или ином случае может играть первостепенную роль. Так, если в установлении причины болезни основное значение имело бактериологическое или вирусологическое исследование, следует говорить о клинко-бактериологическом и соответственно о клинко-вирусологическом диагнозе; при идентификации гистогенеза опухоли ведущую роль приобретает клинко-морфологический диагноз; после медико-генетической консультации может быть поставлен клинко-генетический диагноз; когда удастся установить, что в данном случае опухоль поджелудочной железы выделяет

избыточное количество гастрина (гастринома), инсулина (инсулинома), в качестве окончательного выступает клинико-биохимический диагноз, поскольку в будущем лечение этих опухолей будет проводиться не только хирургическим путем. Таким образом, *диагностика болезней основывается на использовании не какого-либо одного, в частности морфологического, метода как якобы наилучшего, а того из них, который в данной конкретной ситуации является наиболее информативным.*

Компенсация нарушенных функций, т. е. способность организма сохранять постоянство своей внутренней среды даже в самых неблагоприятных условиях существования, представляет собой тот стержневой процесс, который должен быть в центре внимания исследователя, занятого решением основных теоретических проблем общей патологии. История медицинской науки свидетельствует о том, что именно недостаточное или полное невнимание к этому положению приводило и до сих пор приводит к появлению множества не оправдывающих себя теоретических концепций, длительных, но малопродуктивных дискуссий, формулированию ложных правил, незаслуженно утвердившихся в учебниках и руководствах. Например, в понятие о болезни общепринято в качестве обязательного включать тезис о том, что это такое состояние организма, которое, помимо других признаков, непременно сопровождается нарушением здоровья и той или иной степенью утраты трудоспособности. Действительно, кто усомнится в том, что болезнь не может не сопровождаться нарушением здоровья, ведь оба эти понятия воспринимаются почти как синонимы? И тем не менее, основываясь на современном учении о компенсации нарушенных функций, мы знаем, что это не так или, точнее, это не совсем так: болезнь может годами существовать и прогрессировать в ее морфологическом выражении, не сопровождаясь все это время ни нарушением здоровья, ни утратой трудоспособности уже давно больным, но еще «практически здоровым» человеком. Следовательно, «нарушение здоровья» и «утрата трудоспособности» могут служить лишь относительными показателями болезни, поскольку последние наблюдаются только в стадии развернутых клинико-анатомических проявлений болезни и не характерны ни для доклинического, ни для послеклинического бессимптомного периодов. А именно эти два последних периода вызывают основные трудности в диагностическом и лечебно-профилактическом отношении.

Понятие «здоровый человек» собирательное. Прежде всего «здоровый человек» — это небольшая группа людей, отличающихся практически абсолютным здоровьем: они не болеют, исключая очень редкие и скоропроходящие недомогания, а при объективном исследовании у них на протяжении многих лет не отмечается каких-либо заметных отклонений от их индивидуаль-

ных функциональных показателей. Таких людей мало среди пожилого населения в связи с нарастанием возрастных изменений в органах и повышением с возрастом чувствительности к патогенным факторам. Умирает «здоровый пожилой человек» от той или иной болезни, но в редких случаях трудно определить причину его смерти, в связи с чем в прежнее время существовал термин «смерть от старости». В этих случаях при патологоанатомическом исследовании находят лишь атрофию и другие возрастные изменения органов или незначительные остаточные явления после когда-то перенесенных нетяжелых болезней. Другую, более многочисленную группу составляют люди, перенесшие тяжелые болезни, а также радикальные хирургические операции с хорошими отдаленными результатами и полностью или почти полностью восстановившие здоровье и трудоспособность. Наличие остаточных явлений, в той или иной мере сказывающихся на самочувствии этих больных и являющихся фактором, предрасполагающим к новым заболеваниям, диктует отнесение этих людей к группе «практически здоровых». Сюда же относятся те люди, которые имеют те или иные врожденные пороки развития, остающиеся, однако, годами в стабильном состоянии и никак не влияющие на здоровье их обладателей. В группу «практически здоровых» людей могут быть включены и лица с хроническими болезнями, но вследствие высоких компенсаторных способностей и эффективного лечения чувствуя себя вполне удовлетворительно и продолжающие активную трудовую деятельность. Наконец, к «практически здоровым» приходится относить и тех людей, которые уже заболели очень тяжелыми, пока неизлечимыми болезнями (многие злокачественные опухоли, некоторые формы лейкозов и др.), но до появления их первых признаков никто, в том числе и сам больной, об этом даже не подозревает.

Следовательно, понятие о «здоровом человеке» — по существу, во-первых, понятие клинико-анатомическое: объективно и субъективно оно является производным от того, как в каждом конкретном случае и в каждый данный момент соотносятся патологические изменения органов и степень их компенсации защитными силами организма. Именно поэтому один человек очень часто не знает, что он уже болен, и десятки лет остается «практически здоровым», ни на что не жалуясь и работая с не снижающейся активностью, а другой человек с самого начала патологического процесса чувствует себя тяжелобольным и утрачивает работоспособность. Но последнее не определяется только клинико-анатомическими отношениями: многие люди, даже зная о своей болезни, продолжают работать с прежней отдачей и вполне эффективно. Это означает, что понятие «практически здоровый» человек является, во-вторых, понятием и социальным,

поскольку для всех, кто не знает о его болезни, этот человек, судя по его поведению, остается вполне здоровым.

Из сказанного следует, сколь условным и неконкретным является определение понятия «здоровье» в его формулировке по рекомендации ВОЗ: «Здоровье — это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов». Это, скорее, декларативная формулировка, нежели строго научная. Выше было отмечено, что представление о том, что такое «здоровый человек», «практически здоровый человек», базируется на многих различных факторах и их взаимоотношениях. Одни из этих факторов изучены достаточно подробно, другие требуют дальнейших исследований, наконец, среди них есть и такие, которые, несмотря на свою первостепенную значимость, до сих пор по существу еще почти не разработаны и в отношении них мы пока пользуемся весьма расплывчатыми определениями. Особого внимания заслуживает понятие о норме, все еще лишенное четкой научной формулировки. А между тем без четкого понятия о норме нельзя решать такие принципиальные вопросы учения о болезни, как объективная оценка переходных состояний от здоровья к патологии, знание бесконечного разнообразия индивидуальных колебаний показателей физиологических функций для точной идентификации границ, переход за которые эти колебания в каждом конкретном случае уже должны вызывать настороженность врача, и т. д. Другими словами, разработка учения о норме и здоровье есть одна из насущных задач и важных предпосылок дальнейшего развития теоретических и практических основ патологии.

Все изложенное выше диктует необходимость *крайне внимательного и настороженного отношения врача к так называемым чисто функциональным изменениям*, казалось бы, еще не представляющим серьезной опасности для больного. Во-первых, это следует из того, что за такими «слабыми», «начальными» функциональными нарушениями часто скрываются уже тяжелые, далеко зашедшие и опасные для жизни анатомические изменения органов и тканей, «амортизированные» до поры до времени компенсаторными реакциями. Другими словами, первые субъективные и объективные клинические проявления болезни гораздо чаще служат сигналами не начала болезни, а уже фазы декомпенсации, точнее — «декомпенсации компенсации», т. е. такого положения, когда защитные силы организма больше не могут полностью компенсировать происходящие в организме изменения и последние начинают «прорываться наружу». А то состояние, которое и сегодня по традиции принято называть фазой декомпенсации той или иной болезни, представляет собой уже предельную степень напряжения компенсаторных реакций,

близкую к полному их истощению. Во-вторых, чрезвычайно важно практически, что в основе функциональных нарушений, не сопровождающихся анатомическими и потому кажущихся только начальными, могут лежать *тяжелые и грубые* структурные изменения на молекулярном и ультраструктурном уровнях.

Пристальное внимание к бессимптомному доклиническому периоду и усовершенствование методов современной его регистрации должны обеспечить действительно раннюю диагностику, «улавливание» патологического процесса в самом начале его развития, а может быть, даже еще во время возникновения. Такого же внимательного отношения заслуживает и каждый очередной рецидив болезни, по существу представляющий собой миниатюрную болезнь: клиническая ремиссия наступает раньше морфологической, и если последняя почему-либо задерживается и не успевает закончиться к началу нового рецидива, то, несмотря на периодически наступающее клиническое благополучие, структурные изменения будут наслаиваться друг на друга, постепенно нарастать и тем самым медленно, но неуклонно создавать материальную базу для наступления декомпенсации.

Современные данные о взаимоотношении структурных и функциональных изменений в ходе болезней соответствуют основной тенденции развития методов диагностики. Последние все больше совершенствуются с целью получения возможности проникнуть в пока еще «немые» для клинициста зоны болезни, в ее бессимптомные доклинический и послеклинический периоды и соответственно для непрерывного расширения сферы врачебного контроля. И действительно, «центр тяжести» диагностики все отчетливее перемещается в направлении широкого использования биофизических, биохимических и морфологических методов с целью «улавливания» наиболее ранних стадий патологических процессов, развертывающихся на биохимическом и ультраструктурном уровнях. Как отмечалось, именно здесь они проходят начальные, еще ничем внешне (симптоматически) не проявляющиеся фазы развития. Все современные методы исследования направлены на то, чтобы сделать диагностику не только более точной, но и более ранней. На это же нацелены и профилактические осмотры населения, позволяющие выявить болезнь у так называемого «практически здорового», ни на что не жалующегося человека, т. е. когда структурные изменения (например, возникшая опухоль) пока еще ничем себя не проявляют.

Тот факт, что медленное бессимптомное наращивание морфологических изменений нередко в течение многих лет предшествует появлению первых клинических признаков недуга, придает современной теории болезни несколько мрачный оттенок, поскольку тем самым мы должны признать, что действительное начало патологического процесса фактически не контролирует-

ся. «Улавливание» его начала потребовало бы непрерывного слежения за строением органов и тканей огромного числа здоровых людей с помощью самых совершенных приборов, что практически сделать, конечно, не представляется возможным. Даже та степень морфологической выраженности патологических процессов, по отношению к которой сегодня используют такие определения, как «ранний», «начальный» и т.д. (например, ранний рак желудка), таковой не является — это уже болезнь, достаточно далеко зашедшая в своем развитии и нередко уже сопровождающаяся неприятными ощущениями.

Но, во-первых, возможность установления даже этих условно ранних начальных изменений уже дала весьма положительные результаты, которые со временем будут, несомненно, все более улучшаться по мере совершенствования методов диагностики. Принципиальная установка на возможно ранние операции при врожденных пороках сердца (в первые дни и недели после рождения), реконструктивные вмешательства на сосудах еще в бессимптомном периоде их атеросклеротических изменений (аортокоронарное шунтирование при ишемической болезни сердца, операции на сонных и позвоночных артериях и др.) дают несравненно лучшие результаты, чем такие же операции, выполненные тогда, когда уже развились далеко зашедшие и потому трудно обратимые вторичные изменения тканей, сопровождающиеся соответствующей клинической симптоматикой. Известный отечественный онколог Н. Н. Блохин правильно подчеркивает, что в настоящее время ранняя диагностика опухолей является серьезным «конкурентом» стратегическому направлению борьбы с ними через познание молекулярных механизмов злокачественного роста и направленного вмешательства в последние. Во многих случаях ликвидация опухоли в ранней фазе ее развития приводит к полному излечению, хотя мы еще очень мало знаем о сущности биологических процессов, происходящих в клетках этого уже неопасного для жизни больного новообразования.

Во-вторых, на основе успехов исследовательской мысли разрабатываются все более эффективные этиологические и патогенетические методы лечения, позволяющие пресекать дальнейшее прогрессирование болезни даже в стадии весьма далеко зашедших структурно-функциональных изменений. Последние, как оказалось, после устранения действия этиологического фактора не только не прогрессируют, но могут в той или иной мере даже подвергаться «обратному развитию» вследствие резкой интенсификации регенераторных и гиперпластических процессов. Наконец, при безусловной пользе и необходимости мероприятий, направленных на выявление так называемых начальных стадий болезней, существует еще и идеальный вариант борьбы с ними — их профилактика, предупреждающая само зарождение той или

иной патологии. Нередко высказывается мнение о том, что на профилактику следует ориентироваться не только потому, что она надежнее лечения, но и как бы легче и проще его. Однако, как всегда, ситуация сложнее, чем кажется. Действительно, в тех случаях, когда известен агент, вызывающий болезнь и находящийся во внешней среде (экзогенный фактор), разработка мероприятий по его уничтожению или изоляции от человека обеспечивает предупреждение заболевания. Но экзогенные и эндогенные причины очень многих тяжелых болезней еще точно не известны, и в этих случаях формула «легче предупредить болезнь, чем ее лечить» перестает быть правилом.

В самом деле, своевременная диагностика и удаление злокачественных опухолей в начальной стадии их развития приводят к полному выздоровлению, в то время как профилактика их пока строится на весьма неопределенных рекомендациях. То же самое касается многих болезней сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Следовательно, в настоящее время, когда точно неизвестны причины многих болезней, ранняя диагностика является средством борьбы с этими болезнями более эффективным, чем их профилактика. Отсюда вытекает общее правило: научная профилактика болезней требует точно такого же глубокого знания их этиологии и патогенеза, как и лечение. Поэтому правильнее говорить, что профилактика не легче, а эффективнее лечения.

Стратегическим путем к достижению научно обоснованной профилактики являются фундаментальные теоретические исследования. История подтверждает, что прогресс профилактической медицины от чисто эмпирической к научной совершается через все более глубокое проникновение исследовательской мысли в тайны процессов жизнедеятельности в норме и при патологии. Замена этого пути любым другим бесперспективна. Конечно, известный прогресс может быть достигнут на основе представлений о так называемых факторах риска, здоровом образе жизни и других, но не следует при этом забывать, что в принципе все это не более чем суррогаты (может быть, атрибуты) научной профилактики, которыми сегодня вынуждены пользоваться за неимением лучшего.

Глава 12 | ФОРМУЛА «ЛЕЧИТЬ НЕ БОЛЕЗНЬ, А БОЛЬНОГО» В ПРОШЛОМ И НАСТОЯЩЕМ

В последние годы говорят и пишут о том, что быстрое развитие современных инструментальных и других новейших методов исследования имеет ту оборотную сторону, что оно, предоставляя врачу все более широкие возможности для диагностики, невольно снижает былую необходимость постоянного непосредственного общения его с больным и тем самым способствует прогрессирующему разобщению больного и врача. Нередки примеры, когда врач, минуя тщательный сбор анамнеза и формулирование предварительного собственного мнения о характере страдания пациента, сразу же направляет его на прохождение целого комплекса подчас весьма сложных и зачастую ненужных лабораторных исследований. Опасность такого отдаления врача от больного усугубляется тем, что оно все более отчетливо вырисовывается не только в диагностике, но и в лечении. Суть и причины такого положения заключаются в следующем.

Болезни человека представляют собой одно из явлений живой природы, и познание их подчиняется законам познания всех других проявлений вечного движения материи. Главная направленность познавательного процесса в любой области естествознания заключается в постепенном переходе от внешних признаков того или иного явления, доступных нашему непосредственному восприятию, к его внутренней стороне, сущности, скрытой от непосредственного наблюдения. В области медицины этот процесс выражается, во-первых, во все более глубоком проникновении исследовательской мысли в причины возникновения каждой отдельно взятой болезни и, во-вторых, в выяснении немногих стереотипных патогенетических механизмов, которые лежат в основе возникновения и развития различных нозологических форм болезней.

Через всю многовековую историю медицины красной нитью «тянется» медленный, но неуклонный переход от неопределенного «я думаю, мне кажется» к точному и твердому «я знаю». И чем совершеннее и полнее становятся знания о сущности той или иной болезни, тем в большей мере о ней формируется абстрактное представление как о чем-то цельном, самостоятельном, уже мало зависимом от индивидуальных особенностей каждого больного в отдельности. В этом закономерном переходе от единичного к общему все частности и варианты постепенно погло-

щаются этим общим, в той или иной мере охватываются им и как результат этого представления об этиологии, патогенезе и лечении той или иной болезни все более приобретают черты точной принципиальной схемы, за пределы которой течение данной болезни не выходит при любом своеобразии ее клинико-анатомического выражения в каждом конкретном случае.

Через призму этой генеральной линии развития медицины интересно рассмотреть широко известную формулу «лечить не болезнь, а больного». Она возникла давно и стала широко пропагандироваться выдающимися клиницистами уже в первой половине прошлого века, отражая стремление к индивидуализации лечебной тактики в каждом конкретном случае и к неразрывно связанному с этим внимательному отношению к больному. Это было время по существу еще полного незнания ни этиологии, ни патогенеза, ни патологической гистологии большинства болезней человека. Каждая из них обрисовывалась и дифференцировалась на основе клинической картины и патологоанатомических данных, т.е. только макроскопических изменений органов и тканей. При отсутствии четких данных о существенном в болезнях (т.е. о том, что характерно для каждой из них независимо от того, у кого она развилась) само понятие «болезнь» в значительной степени сливалось с понятием «больной» в единое целое, они были связаны почти неразрывно. Отражением такого положения являются следующие слова М. Я. Мудрова (1949): «... не должно лечить болезни по одному только ее имени. Не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим. Не должно лечить и причины болезни, которые часто ни нам, ни больному, ни окружающим не известны... а должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы...» и далее: «Поверьте мне, что врачевание не состоит ни в лечении болезни, ни в лечении причин... Врачевание состоит в лечении самого больного». Вполне понятно, что в этих условиях допускались достаточно разнообразные варианты лечения в зависимости от опытности врача, его личных взглядов и конкретной реакции больного на то или иное вмешательство. В самом деле, находясь в неведении в отношении возбудителей туберкулеза, брюшного тифа, дифтерита, гипертонической болезни и др., не имея представления об их патогенезе и морфогенезе, врачи в лечебном процессе опирались прежде всего на существующие представления и личный опыт, причем точки зрения о методах лечения были не только самые разнообразные, но нередко и противоположные. Искусство врача выдвигалось на первый план, и именно оно определяло славу одних и безвестность других врачей.

Проходили годы, и благодаря успехам микробиологии, физиологии, патологической анатомии, патологической физиоло-

гии, биохимии и других дисциплин все более стройным и строгим становилось учение о болезнях — *нозология*. Основным в становлении последней были постепенное формирование все более четких представлений об этиологии и патогенезе каждой из уже давно известных клинике болезней и выработка на основе этого значительно более эффективных, чем эмпирические, этиотропных и патогенетических методов лечения. Соответственно этому по-новому ставится вопрос о задачах врача: «Вся деятельность врача должна быть чисто научная. Как здесь, в клинике, так и в практической деятельности он должен руководствоваться сознанием, что его деятельность не ограничивается стремлением помочь больному освободиться от болезни, что терапия — лишь часть клинического метода... врач должен иметь в виду более общую научную задачу при наблюдении больного — узнать причины заболеваний человека в среде. Тогда его научная опытность будет расти, а он будет далек от врачебного фельдшеризма, ограничивающего всю цель его деятельности — лечение болезней» (А. А. Остроумов).

Развитие нозологии отражало прежде всего становление представлений о существенном в данной болезни, т.е. о том главном в ее возникновении и развитии, что обязательно присутствует во всех без исключения случаях. Тем самым постепенно абстрагировалось понятие «болезнь», т.е. оно как бы отделялось от каждого конкретного больного и формировалось как некое собирательное понятие, имеющее свои частные проявления. Следствием этих достижений исследовательской мысли явилось то, что и в сознании врача представление о болезни стало все более и более раздваиваться на понятие о ней как о частном явлении у данного больного и одновременно на понятие об общем, принципиально сходном у всех больных биологическом явлении. Именно на основе изучения этиологии и патогенеза болезней (т.е. того общего, что объединяет между собой все случаи каждой из них) были достигнуты все успехи теоретической медицины. И в свою очередь, опираясь на эти успехи, были выработаны соответствующие высокоэффективные терапевтические и профилактические мероприятия, которые также являются не столько индивидуальными для каждого больного, сколько общими для всех них и обозначаются как *этиотропные* и *патогенетические*.

Все глубже познавая принципиальную схему болезни целиком или даже только отдельные ее звенья, врач непрерывно повышал эффективность своего вмешательства в тот или иной патологический процесс как таковой, т.е. вне зависимости от его особенностей у каждого конкретного больного, у которого этот процесс развился. При лечении туберкулеза после открытия его возбудителя и разработки эффективных методов борьбы с ним уже нельзя ограничиваться обсуждением вопроса только о том,

какая климатическая зона или какая индивидуальная диета наиболее подходит для данного больного, а необходимо прежде всего назначить любому из этих больных соответствующее данной болезни этиотропное антибактериальное лечение. Точное знание причины заболевания, его патогенеза, разработка эффективных способов ликвидации этиологического фактора позволяют в большинстве случаев успешно проводить лечение примерно одинаково по отношению к любому заболевшему: каждый из них при дифтерии получает определенную дозу антитоксина, при сифилисе — курс биохинола и пенициллинотерапии, при пневмонии — тот или иной антибиотик в зависимости от характера микрофлоры и т. д.

Установление того факта, что причиной ряда эндокринных болезней является недостаток того или иного гормона, повлекло за собой разработку так называемой заместительной терапии, весьма эффективной и также осуществляемой по принципиально единой схеме. Лечение отравлений при очень высокой специфичности современных антидотных препаратов проводится однотипно по отношению ко всем пострадавшим и, если оно начато своевременно, оно почти всегда успешно. Пожалуй, нигде, как в токсикологии, в такой яркой форме не проявляется утрата значения индивидуального при условии точного знания этиологического фактора, центрального механизма патологического процесса и возможности полной его нейтрализации. Для каждого так называемого хирургического заболевания разработана своя принципиальная схема оперативного вмешательства, и чем она эффективнее, чем больше вариантов болезни она учитывает и меньше осложнений дает, тем «отвлеченнее» она становится и стандартнее применяется по отношению к разным больным. Именно на этой основе в хирургии оформились так называемые «методы выбора» для каждого заболевания, т. е. методы, наиболее адекватные для подавляющего числа больных данной группы. Дальнейшие успехи химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве главного условия выбора адекватного метода лечения в каждом конкретном случае все отчетливее выдвигают на первый план решающее значение точной гистологической и особенно гистогенетической характеристики опухоли: метод лечения, препарат и т.п. подбирают сейчас не только и даже не столько «под данного больного», сколько «под болезнь». И чем точнее будут наши представления о сущности опухолевого роста и эффективнее средства борьбы с каждым из его видов, тем рельефнее будет вырисовываться эта общая тенденция в лечении онкологических больных. Сегодня еще трудно поддающиеся учету перспективы максимально точного и абсолютно стандартного для всех больных вмешательства таят в себе развитие и совершенствование генной инженерии, при ко-

торой одно и то же воздействие на одну и ту же группу генов должно оказывать всегда одно и то же действие на течение данного патологического процесса.

Познание механизмов патологических процессов и основных закономерностей компенсаторных реакций организма существенно отражается на принципах не только лечения болезней, но и их профилактики. Открытие явления иммунитета привело к тому, что массовые иммунизации (редко при учете индивидуальных особенностей прививаемых) позволили резко снизить частоту или практически ликвидировать заболеваемость многими инфекционными болезнями (оспа, полиомиелит, дифтерия, брюшной тиф) даже при отсутствии достаточно глубоких представлений о патогенезе многих из них. В области не только инфекционных, но и всех других болезней человека профилактика основывается исключительно на знании сущности той или иной болезни как таковой, т. е. на представлении о ней как о явлении не индивидуальном, а абстрактном, общем. Таким образом, если раньше, например в прошлом веке, очень многие болезни человека можно было предупреждать и лечить «и так, и иначе», в зависимости от опыта и искусства врача, то теперь, и чем дальше, тем во все большей мере, это можно и следует делать только «так, а не иначе». Причем по мере углубления знаний о сущности той или иной болезни число вариантов борьбы с каждой из них должно прогрессивно уменьшаться, постепенно приближаясь к единственному, максимально эффективному, т. е. безотказно действующему в подавляющем числе случаев или даже во всех случаях.

Сказанное может вызвать известные возражения. Так, например, знание основных черт патогенеза диабета привело к тому, что с помощью инсулина и других противодиабетических препаратов мы по существу лечим не больного диабетом, а заболевание — диабет, но вместе с тем есть больные с инсулинрезистентными формами диабета, что требует индивидуального подхода. Лечение многих инфекционных болезней с помощью весьма эффективных средств (но по более или менее унифицированной схеме) успешно, но не в 100% случаев: отдельные больные «не подчиняются» этой схеме, применительно к ним, к их индивидуальности она почему-то оказывается не столь эффективной. Например, вместо полного разрешения пневмонии и очищения легочной ткани в некоторых случаях, несмотря на высокоэффективную терапию, экссудат не рассасывается, а подвергается организации и развивается пневмосклероз, приводящий затем к хронической неспецифической пневмонии. Сколь ни действенны современные методы лечения туберкулеза, пока не удастся избежать случаев скрытого, вялого, но упорного течения этого процесса, обусловленного появлением у отдельных индивидов устой-

чивых форм микобактерий и др. Морфологически один и тот же, казалось бы, вид злокачественной опухоли у одного больного поддается действию соответствующего химиопрепарата в большей степени, чем у другого больного. Технически одинаково грамотно выполненная операция по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в одном случае оказывается высокоэффективной, а в другом осложняется развитием демпинг-синдрома, рецидивом язвы и т. д.

Все эти и ряд других «издержек» современной терапии объясняются только неполнотой наших знаний о сущности данной болезни, о возможном разнообразии ее пусковых факторов, механизмов патогенеза и широте колебаний индивидуальных реакций организма вообще и на данное воздействие в частности. По мере все более глубокого проникновения в понимание этих трех факторов, определяющих течение любого патологического процесса, будет соответственно возрастать и точность, т.е. безошибочность, врачебного вмешательства и прогрессивно уменьшаться вероятность загадочных для современного врача неудач лечения. Мы широко пользуемся формулой «исключение только подтверждает правило». Но это неверно: исключение не подтверждает правило, а свидетельствует только о том, что это правило охватывает пока не все явление целиком, а лишь какую-то его часть, потому что сегодня мы не все знаем о сущности этого явления и вариантах его проявлений. Чем ближе правило к абсолютному, тем меньше исключений из него.

Все изложенное свидетельствует о том, что по мере прогресса медицинской науки врач чем дальше, тем все яснее будет видеть у каждого больного не только самостоятельное, особенное явление, но и конкретные проявления одного и того же у данной группы больных патологического процесса, общие закономерности и основные варианты течения которого ему уже настолько хорошо известны, что он при лечении все в большей мере будет исходить из знания этих общих закономерностей и умения управлять ими, нежели из традиционных и чаще всего эмпирических попыток влиять на внешние (вторичные) признаки данного заболевания.

До такого положения дел, однако, еще далеко. Объясняется это тем, что о сущности очень многих нозологических единиц мы до сих пор не имеем достаточно ясного представления, т. е. нам не хватает именно того обобщенного понятия о данной болезни, ее этиологии и патогенезе, которым только и определяется возможность точного и эффективного вмешательства в ее течение у всех или по крайней мере у подавляющего большинства больных. Поэтому нередко современный врач, как и его предшественник в прошлом веке, имеет дело не с нозологической единицей как таковой, а с определенными синдромами и

даже с отдельными симптомами, т. е. только с внешними проявлениями пока еще неясной в этиологическом и патогенетическом отношении формы болезни. В этих случаях пока применяется не столько высокоэффективная этиотропная и патогенетическая терапия, сколько так называемая симптоматическая. Важное значение имеет и то обстоятельство, что представления о той или иной нозологической единице, сложившиеся на определенном этапе развития науки о больном человеке, часто не стабильны, по мере расширения и углубления наших знаний эти представления меняются, и случается так, что одна нозологическая единица как бы распадается на 2—3 новых и вполне самостоятельных (А. П. Авцын). Это вовсе не свидетельствует о том, что понятия, сложившиеся в современной нозологии, отличаются условностью, неустойчивостью и временным характером: изменчивость наших представлений о нозологических формах является следствием все того же непрерывного повышения точности наших знаний о сущности каждой из форм и способствует разработке все более эффективных методов их профилактики и лечения. Например, разделение ранее единой гипертонической болезни на так называемую эссенциальную и ряд симптоматических произошло на основе дальнейшего дифференцирования этиологических факторов и патофизиологических механизмов, обуславливающих повышение АД, и позволило создать достаточно радикальное средство борьбы уже с многими из них (некоторые виды почечной, эндокринных и других гипертензий).

Очень важным фактором, пока ограничивающим возможность воздействия врача непосредственно на ту или иную нозологическую форму как таковую, является широкая вариабельность физиологических свойств индивида и его реактологических особенностей, что отражается на течении той или иной болезни и ее «податливости» терапевтическим воздействиям в каждом конкретном случае. Но и в этом важном разделе учения о болезнях человека исследовательская мысль со временем должна «навести порядок», т. е. четко классифицировать все многообразие индивидуальных реакций различных организмов и превратить их в стройную систему, подобно тому, как это она, например, уже сделала в форме идентификации конституциональных типов, типов высшей нервной деятельности, групп крови, установления вполне определенных типов чувствительности и интенсивности реакций организма на действие самых различных патогенных факторов и т. д.

Как бы далеки мы пока ни были от владения точными и радикальными средствами ликвидации еще многих болезней человека, все сказанное выше уже сегодня свидетельствует об одной несомненной и все четче вырисовывающейся тенденции в развитии взаимоотношений больного и врача. Врач чем дальше, тем

во все большей степени своими действиями вмешивается не только, а в очень большом числе случаев даже и не столько в конкретные проявления той или иной болезни у данного больного, сколько в принципиальную схему этой болезни, т. е. схему, независимую от каждого больного и одинаково приложимую к каждому из них.

Подобное положение дел нередко необоснованно расценивают как непрерывно возрастающий антагонизм между успехами исследовательской мысли и принципами деонтологии и, в частности, формулой «лечить не болезнь, а больного», поскольку возможность точной инструментально-лабораторной диагностики той или иной болезни и наличие вполне радикальных методов ее пресечения практически у всех больных, казалось бы, в значительной степени снимают необходимость непрерывного общения больного с врачом. В этом случае врач при желании может вполне эффективно «управлять» происходящими в организме больного процессами как бы на расстоянии. Опыт показывает, что действительно эта тенденция нередко прослеживается в современной медицинской практике, и это вызывает вполне закономерную и обоснованную тревогу, звучащую в многочисленных дискуссиях, посвященных различным проблемам деонтологии. К сожалению, эта тревога в силу каких-то неясных обстоятельств чаще всего выражается в критике, имеющей скорее субъективную, излишне эмоциональную окраску, нежели в анализе, носящем научный характер, спокойно и объективно рассматривающем действительное положение дел.

В самом деле, почему-то теперь, как только заходит речь об успехах диагностики и лечения, о роли, которую играет научно-технический прогресс в дальнейшем развитии медицинской науки и практики, почти всегда, отметив положительное значение этого прогресса, тут же говорят о том, что сложная и многочисленная диагностическая аппаратура как бы встает между врачом и больным, все более отдаляя их друг от друга. На основании такого рода высказываний создается впечатление, будто научно-технический прогресс, с одной стороны, и принципы деонтологии как система взаимоотношений врача с больными — с другой, — это явления, противоположно направленные, в известной мере исключают друг друга. Так, А. Ф. Билибин считает, что по мере прогресса науки «расширяется трещина между научно-технической революцией и душевностью, т. е. между разумом и сердцем», «нужно видеть и предел научного знания» и «практический врач имеет перед собой огромную область эмпирических наблюдений, далеко превышающих точные знания, и поэтому он может выходить за пределы науки». Подобная точка зрения ничем не оправдана: всякая, даже самая осторожная пропаганда «интуиции», «эмоционального озарения», «ясно-

видящей эмпирии» и т.п., поставленных по своему значению выше точного знания и рассматриваемых в качестве фактора, в той или иной мере определяющего прогресс медицины, — антинаучна и представляет собой одну из до сих пор не изжитых разновидностей философского идеализма в биологии и медицине. В основе подобных рассуждений лежат, во-первых, извечная ошибка видеть в «интуиции», «эмоциях», «движениях не ума, а сердца» нечто, не имеющее материального содержания и стоящее выше научного анализа, а во-вторых, столь же ошибочное смешение понятий «знание», с одной стороны, и «умение, способность, искусство применять знание» конкретно тем или иным врачом — с другой. Все успехи медицины вообще и современной медицины в особенности должны быть «приписаны» исключительно достижениям научно-исследовательской мысли, так называемой чистой науке.

Вопрос о том, что будто бы научно-технический прогресс в медицине отрицательно влияет на взаимоотношения врача и больного, не нов, он ставился и тогда, когда этот прогресс был не столь велик, как сейчас. Так, еще в начале нашего века на страницах журнала «Русский врач» сообщалось о сделанном в английском госпитале докладе, темой которого был «современный упадок искусства в медицине». В этом сообщении указывалось, что, «отметив огромные успехи вспомогательных медицинских наук за последние годы и влияние, оказанное этими успехами на теорию и практику медицины, а также на обучение ей, почтенный оратор с огорчением устанавливает, что этот научный прогресс не приготовил, однако, поколения врачей, которые были бы более искусны в лечении, чем четверть века назад. Причину он видит в чрезмерном увлечении лабораториями в ущерб клиникам и больничным палатам, в ущерб непосредственному наблюдению и изучению больных. Безусловно осуждает он также преклонение перед новыми лекарствами, которыми так переполнен теперь рынок, — весьма саркастически относясь к тем врачам, которые пренебрегают средствами старыми, с прочно установившейся репутацией. Все это, конечно, как нельзя более справедливо и стоит того, чтобы чаще о нем напоминать».

Эта проблема как в прошлом, так и в настоящем решается совершенно однотипно: все определяется прежде всего личностью врача. Если это умный, образованный, интеллигентный человек, а главное — врач по призванию, то ему «не страшен» никакой научно-технический прогресс, этот прогресс только поможет лечить больного и облегчить его страдания не только словом (чем вынужден был часто ограничиваться врач прошлого века), но и делом. Если же это человек, попавший в медицину случайно и поэтому ставший не мастером, а равнодушным ремесленником, то принципы деонтологии в период современно-

го научно-технического прогресса будут ему чужды. Встав на точку зрения, в той или иной мере допускающую существование антагонистических отношений между научно-техническим прогрессом и принципами врачевания, мы в конце концов придем к парадоксальному и странному выводу о том, что чем беспомощнее врач в отношении вооруженности точными знаниями и объективными методами исследования, тем будто бы внимательнее и теплее он относится к больному, тем сильнее его вдохновение и эффективнее «интуитивное» проникновение в сущность патологических процессов. А между тем следует помнить, что «врач, преисполненный величайшей симпатией к больным, но без необходимых знаний, может принести им огромное зло» (И. И. Мечников). Более чем столетний опыт показывает, что микроскопия, рентгеновское исследование, успехи фармакологии, микробиологии и других наук, давшие в руки медиков мощное оружие против болезней, не отдалили настоящего врача от больного и не сделали его менее внимательным клиницистом, чем он был до этого.

Очень важным фактором, способствующим тому, чтобы «технизация» медицины не оказывала отрицательного влияния на специалиста-медика как врача, является качество воспитания врача и его подготовки, начиная с вуза. Об этом приходится говорить потому, что отрицательное влияние такой формальной «технизации» начинает сказываться уже на самом педагогическом процессе. Так называемое «программированное обучение», технически оснащенное и позволяющее тем самым успешно загружать (именно загружать!) мозг молодого человека все большим числом частных фактов, параллельно дает проигрыш, может быть, в самом главном — в обучении думать, размышлять над этими фактами, понимать объясняющие их общие закономерности, учиться принципам врачебного искусства, т. е. всему тому, чему может научить только живое слово талантливого учителя. А. Н. Герцен говорил о том, что «университет, впрочем, не должен оканчивать научное воспитание; его дело — дать человеку возможность продолжать на своих ногах; его дело — возбудить вопросы, научить спрашивать». Ту же цель, надо полагать, преследовал и Д. И. Менделеев, когда в предисловии к своим знаменитым «Основам химии» писал: «... простой, так сказать, сухой и безучастный пересказ фактических данных и чужих мыслей, хотя бы вновь найденных, столь важный для научных сборников и отчетов, совершенно не отвечает духу моей книги, назначенной преимущественно для начинающих и для выражения цельного личного мировоззрения на химические элементы. Лишь связь идей с фактами и наблюдений с направлением мыслей, по моему мнению, может действовать в надлежащую сторону, иначе действительность ускользнет и на место нее

легко встанет фикция, что нередко было, есть и будет и чего мне всеми силами хотелось избежать в своем изложении. Им более всего и желаю возбудить пытливость». Как далеки эти умные и прогрессивные педагогические установки от современного увлечения зазубриванием так называемых тестов и тестовых экзаменов, в которых сотни и тысячи голых фактов безраздельно господствуют над развитием у студента *творческого начала* и возбуждением интереса к неизвестному.

Сказанное свидетельствует о том, что в отличие от тех лет, когда зарождалась формула «лечить не болезнь, а больного», теперь она имеет два четко определившихся аспекта: *научный* и *деонтологический*. Первый (научный) заключается в формировании по мере прогресса медицинской науки все более обобщенного понятия о той или иной болезни человека, принципиальной ее схемы, абстрагированной от каждого конкретного больного. На знании этой схемы строится разработка этиотропных и патогенетических методов лечения, которые по мере повышения их эффективности все больше «перекрывают» вариабельность индивидуальности организма больных, т. е. действуют все надежнее и безотказнее. Это очень динамичный, непрерывно меняющийся, движущийся к своему идеальному выражению компонент данной формулы. Именно точное знание составляет единственную основу всех успехов практической медицины. Не случайно еще Н. И. Пирогов боролся против тенденции отделить «чистую науку» от врачевания и подчеркивал, что главное, к чему он стремился с самого начала своей деятельности и чего он в конце концов добился, — это то, что он поставил хирургию на прочную и точную анатомо-физиологическую основу. Недаром в качестве девиза такого образа мыслей он избрал к своей докторской диссертации следующие слова Ф. Мажанди: «... В науках высказывать мнение, верить — то же, что не знать. И в самом деле, что в сущности выражают словами: я верю, я думаю, мое мнение таково, что данное явление происходит таким образом? Это означает только: я подозреваю, я полагаю, что явление имеет такого рода происхождение. А когда подозревают, когда строят догадки, то не знают. Можно было бы сказать с достаточной точностью: ты веришь, значит — ты не знаешь. Всякий раз, когда автор приводит свое мнение, свою манеру наблюдать явления природы, он выдает подлинное свидетельство своего незнания. Наука составляется не из того, что думали люди, а из того, что открыли, т. е. из того, что есть...». В иной, но в не менее яркой форме эту же мысль высказал А. П. Чехов: «Когда хочется пить, то кажется, что выпьешь целое море — это вера; а когда станешь пить, то выпьешь всего стакана два — это наука». Этот компонент формулы «лечить не болезнь, а больного» по мере успехов науки будет все более «крепнуть» и

как прямое следствие этого врач чем дальше, тем во все большей мере будет лечить именно данную болезнь, как понятие собирательное, общее для всех страдающих ею и в равной мере присущее каждому из них.

Второй (деонтологический) аспект формулы «лечить не болезнь, а больного» более статичен, чем первый, поскольку его основу составляют извечные неизменные принципы гуманного, внимательного отношения врача к больному. Казалось бы, научный прогресс не должен оказывать на него заметного влияния. Однако опыт показывает, что это не так и вопросы взаимоотношения врача и больного по мере успехов медицинской науки не только не «стоят на месте», но обостряются и выступают в новом, необычном свете. К числу таких вопросов деонтологии относится, например, проблема анамнеза, действительное, а не формальное решение которой в каждом конкретном случае как раньше, так и теперь определяется прежде всего степенью квалификации лечащего врача, широтой его общеобразовательного кругозора и моральным обликом. Следует при этом подчеркнуть, что актуальность вопроса о хорошо собранном анамнезе в настоящее время не только не снизилась, но, наоборот, существенно возросла в связи с интенсивной разработкой проблемы ранних доклинических периодов развития болезни, манифестация которых нередко ограничивается субъективными симптомами.

В качестве другого примера таких сторон во взаимоотношении врача и больного, которые, несмотря на прогресс медицинских знаний, требуют все более неотступного, систематического личного контроля врача, являются индивидуальные особенности течения болезни и реакций на лечебные мероприятия у данного больного. Выше отмечалось, что чем точнее становятся наши представления о сущности той или иной болезни как таковой, т. е. как понятия собирательного, абстрактного, тем в большей мере этим понятием будет поглощаться частное, единичное, т. е. индивидуальное. Но при этом нужно учитывать, что индивидуальное в реакциях человека столь вариабельно и многообразно, что вряд ли оно когда-нибудь попадет под полный контроль наших знаний, т. е. в каждом случае без исключения. И хотя не вызывает сомнений тот факт, что в дальнейшем на основе прогресса генетических исследований проблема индивидуальных реакций организма будет все глубже познаваться и точнее учитываться, все же скорее всего это одна из тех абсолютных истин материального мира, которая отдалена от нас почти бесконечно и к которой поэтому мы будем только непрерывно приближаться. Отсюда следует все возрастающее значение выбора наиболее рационального для данного больного метода лечения, предвидения врачом возможных осложнений в каждом конкретном случае и т. д.

По существу новая область взаимоотношений между врачом и больным возникла в связи с созданием и широким внедрением в практику современных методов диагностики и лечения, не всегда безопасных, в ряде случаев дающих тяжелые, калечащие больных осложнения. Предупреждение их требует предельно точной информации об индивидуальной реактивности каждого больного и максимально внимательного подхода к установлению показаний и противопоказаний к применению указанных методов в каждом конкретном случае. Опыт клинико-анатомических сопоставлений показывает, что в последние годы число такого рода осложнений существенно возросло (П. Ф. Калитеевский, А. В. Смольянкин, Н. К. Пермьяков). Вряд ли, однако, все эти осложнения следует обозначать единым термином «ятрогении», как это сейчас нередко делают, и на основании этого говорить о том, что число ятрогений непрерывно растет. Конечно, многие осложнения бывают связаны с действиями врача, но причины этих осложнений самые разнообразные: одни из них обусловлены еще недостаточно изученными индивидуальными особенностями реактивности организма, другие — разнообразными аномалиями строения и пороками развития, неожиданно обнаруживаемыми на операции или даже остающимися незамеченными, третьи — несовершенством методов диагностики и лечения и, наконец, ошибочными действиями врача, которые в свою очередь далеко не однозначны и подлежат тщательному классификационному анализу в каждом конкретном случае. Покрывать все эти разнообразные «издержки» диагностики и лечения термином «ятрогения», буквально означающим «вред, нанесенный больному врачом», было бы не только формальным, но и по меньшей мере незтичным по отношению к честно и самоотверженно работающим медикам. Непомерное распространение этого термина на разного характера осложнения, обусловленные диагностикой и лечением, может иметь следствием только незаслуженную дискредитацию медицины в глазах общественности и рост ничем не обоснованных так называемых врачебных дел. По-видимому, правильнее оставаться на старых, классических позициях, когда многое из того, что мы теперь называем ятрогениями, расценивалось в качестве осложнений лечения с последующим тщательным разбором их причин на клинико-анатомических конференциях. Принципиальная сторона дела со временем не изменилась, возросло лишь количество таких осложнений, что обусловлено резким расширением возможностей хирургического лечения (сердечная, легочная, сосудистая хирургия и т. д.), методов диагностики (особенно инвазивных), разнообразием фармакологических средств.

Серьезные задачи психологического характера встают перед врачом и в связи с получающей все большее развитие хирурги-

ческой геронтологией, когда от врача требуется особенное умение убедить в целесообразности оперативного вмешательства и ободрить пожилого больного.

Главным аспектом деонтологии, которая предостерегает рассматривать все возрастающую возможность лечить болезнь, а не больного, в качестве руководящего правила во взаимоотношениях врача и пациента является сфера их духовного общения — древнейшая, очень сложная и, пожалуй, самая морально ответственная область медицины. Сколь бы грандиозны ни были успехи медико-биологических наук, они не могут и не должны оказывать ни малейшего вытесняющего или в какой-либо мере заслоняющего воздействия на вечную и первейшую обязанность врача, помимо лечения, — «произвести благоприятное нравственное влияние на больного, поднять его надежды, устранить его страх и уничтожить его сомнения» (Н. И. Пирогов). Особенно велика и трудна задача врача, облегчающего страдания еще немало числа больных с запущенными incurabельными стадиями болезней или с такими болезнями, лечение которых по тем или иным причинам оказалось безуспешным. Это именно та морально-нравственная сущность медицины, даже малейшее пренебрежение которой может превратить хирурга, терапевта и другого специалиста в плохого ветеринарного врача и которая в большей мере, чем что-либо другое, не позволяет, несмотря ни на какие успехи науки, перейти от формулы «лечить не болезнь, а больного» к формуле «лечить болезнь, а не больного».

Каково же должно быть сегодня наше отношение к формуле «лечить не болезнь, а больного», если мы ясно видим, с одной стороны, что чем дальше, тем все в большей мере врач воздействует именно на данную болезнь как таковую, а с другой — не менее очевидно, что остающиеся незыблемыми принципы деонтологии не позволяют перейти от нее к вытекающей из сказанного выше формуле «лечить болезнь, а не больного»? Повидимому, ответ на этот вопрос должен быть следующим: все расширяющиеся диагностические возможности и возрастающая эффективность лечения той или иной болезни, основанная на знании причин и закономерностей развития болезни, должны при условии правильного воспитания врача способствовать не отдалению его от больного, а, наоборот, их сближению, все больше облегчая осуществление принципов деонтологии. Современный врач, умея лечить болезнь и добиться полного выздоровления в тех случаях, в которых раньше об этом нельзя было и мечтать, одновременно в равной мере усиливает и свои деонтологические позиции. Врач, все лучше «вооружаясь» против болезни, быстро превращается из простого утешителя, каким он нередко был раньше, в доктора, не только чуткого и вниматель-

ного, но и всесильного, за добрым словом которого стоит дело. Врач должен быть вполне осведомленным о состоянии современной медицинской науки и одновременно столь же безукоризненным в отношении требований деонтологии. И поэтому не формула «лечить не болезнь, а больного», как не строго научная, и не девиз «лечить болезнь, а не больного», как уводящий от принципов деонтологии, а правило «лечить и болезнь, и больного», а точнее — *«лечить данную болезнь у данного конкретного больного»*, должно быть положено в основу воспитания современного медицинского работника.

Глава 13 | ПРОБЛЕМА ОБРАТИМОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ

Проблема обратимости патологических изменений органов включает два основных аспекта — изучение этой проблемы применительно к так называемым острым изменениям, с одной стороны, и хроническим — с другой. Что касается первых, то прежде всего рассмотрим закономерности *обратимости различных видов дистрофий*. Известно, что дистрофии относятся к обратимым изменениям тканей. Однако этот вопрос следует рассматривать конкретно по отношению к различным видам дистрофий. Например, жировая дистрофия в значительном числе случаев относится к легко обратимому виду повреждения любого органа. Об этом свидетельствует сравнительно быстрое исчезновение ожирения сердца, печени, почек после устранения вызвавшей ожирение причины. Сложнее ситуация в ряде различных видов белковой дистрофии. Относительно легко обратима зернистая дистрофия, или так называемое мутное набухание клеток. Изменения такого типа в печени, почках, миокарде и других органах могут исчезнуть в течение 2—3 сут. Труднее подвергаются «обратному развитию» изменения в виде гомогенизации цитоплазмы и усиленной ее эозинофилии. Часть таких клеток, несомненно, гибнет, однако у других, по-видимому, может восстанавливаться исходное строение. Ю.Г.Целлариус обращает внимание на то, что дистрофические изменения миокарда, развертывающиеся в форме контрактурных изменений (уплотнение и гомогенизация саркоплазмы), подвержены «обратному развитию» меньше, чем легко обратимые изменения в виде внутриклеточного миоцитолитоза.

Строение клеток после действия патогенных факторов нормализуется в результате интенсификации внутриклеточных регенераторных процессов, которые, таким образом, представляют собой структурную основу феномена «обратимости дистрофических изменений». К наиболее трудно или практически совсем необратимым видам белковой дистрофии относятся такие, которые сопровождаются отложением плотных белковых масс в межклеточном веществе, — гиалиноз и амилоидоз.

Течение восстановительного процесса в каждом конкретном случае обуславливается не только типом дистрофии и структурно-функциональными особенностями органа, в котором она развилась, но и многими другими факторами (возраст, особеннос-

ти реактивности данного организма, характер питания, специфика патогенного воздействия и др.).

Важное клиническое значение имеет вопрос об *обратимости воспалительных изменений органов*, в частности о закономерностях рассасывания экссудата. Как известно, экссудат в процессе выздоровления постепенно исчезает. Однако в настоящее время стало вполне очевидным, что этот процесс находится в тесной зависимости от таких факторов, как особенности реактивности организма, его питание, характер лечебных мероприятий и другие, которые при определенных условиях могут явиться причиной задержки рассасывания экссудата и формирования склеротических изменений.

При рассмотрении проблемы *обратимости воспалительных изменений* в клинико-анатомическом аспекте следует учитывать, что процесс исчезновения экссудата и нормализация самочувствия больного протекают не параллельно, а с отставанием (и нередко существенным) первого от второго. Например, рассасывание пневмонического экссудата и полное очищение альвеол могут растягиваться на 2—3 нед и более, а почувствовать себя вполне удовлетворительно больной может значительно раньше. Это отставание морфологического выздоровления от клинического еще более отчетливо при применении современной интенсивной антибактериальной терапии, вследствие чего быстро парализуется микробная флора, снимаются явления интоксикации, в той или иной мере нормализуется температура тела и др. В то же время проводимые лечебные мероприятия не только не влияют на интенсивность резорбции экссудата, но даже могут способствовать ее задержке. Так, установлено, что сульфаниламидные препараты оказывают не только бактериостатическое действие, но обладают и противовоспалительным действием, т. е. угнетают воспалительную реакцию. Это означает, что если в начальной фазе воспаления сульфаниламиды притормаживают нарастание экссудативных изменений, то в заключительной фазе они могут способствовать задержке рассасывания экссудата и его организации. Установлено, что при лечении указанными препаратами симптомы опеченения легочной ткани исчезают медленнее. Изучение морфологических изменений в легких при крупозной пневмонии, не леченной и леченной сульфаниламидными препаратами и пенициллином, показало, что при лечении число случаев карнификации, т. е. организации, а не рассасывания экссудата, относительно велико. В экспериментах было установлено, что у животных, леченных сульфаниламидами, разрешение пневмонии не наступает в те сроки, в течение которых она подвергается полному «обратному развитию» в контроле. Особенно значительна эта разница в тех случаях, когда антибактериальные препараты применяют в периоде разреше-

ния пневмонического фокуса, т. е. в ситуации, которая может встречаться и в клинике: нередко заболевшие воспалением легких начинают лечиться не сразу, а спустя несколько дней после начала болезни.

При выяснении закономерностей «обратного развития» воспалительных изменений и разработке лечебных мероприятий в качестве основного правила необходимо принимать положение о том, что восстановление исходной структуры органа (в частности, полное исчезновение экссудата) происходит позже того момента, когда больной чувствует себя уже вполне удовлетворительно. Недооценка этого принципиального положения может способствовать затягиванию фазы разрешения экссудата и переходу процесса в хроническую форму. Нельзя исключить, что частые и плохо (точнее, неправильно) леченные бронхопневмонии, каждый раз оставляющие «следы» неполного морфологического восстановления в виде мелких очагов организации и склероза, могут быть причиной постепенного развития хронической пневмонии.

Из сказанного следует практически важный вывод о том, что при оценке того или иного лечебного препарата нужно учитывать не только эффект его непосредственного действия на возбудителя болезни, но и влияние, которое он оказывает на ход воспалительного процесса и особенно на наиболее длительный по времени завершающий период — фазу очищения ткани от экссудата. Это позволит снизить число случаев, в которых достигнута не полная ликвидация патологического процесса, а его «залечивание» с соответствующими остаточными явлениями и предпосылками к рецидивированию.

Переходя к обсуждению вопроса об *обратимости хронических изменений органов*, следует отметить, что до последнего времени этот вопрос в широком плане не ставился и для ответа на него мы пользуемся старыми, часто априорными и не подвергавшимися экспериментальной проверке представлениями о стойкости склеротических изменений сердца, печени, почек, о якобы прогрессировании этих изменений даже после устранения вызвавшей их причины и др. Это вытекает прежде всего из уверенности в особой прочности фиброзной ткани и в невозможности ее дальнейших превращений, особенно в уменьшении ее количества. В теории и практике медицины понятие «склероз» прочно ассоциируется с понятием «необратимость». Вопрос кажется ясным и не вызывающим сомнений. Однако жизнь заставила снова вернуться к нему и еще раз проверить, так ли это на самом деле. Необходимость в этом возникла в связи со значительными успехами медицины и объясняется следующими обстоятельствами. В настоящее время в распоряжении врача непрерывно появляются все более эффективные средства лечения различных забо-

леваний, однако применение их нередко начинается в тот момент, когда болезнь уже далеко зашла в своем развитии. Известно, как часто историю болезни начинают оформлять с диагноза «хронический нефрит», «цирроз печени», «порок сердца» и лишь по воспоминаниям больного примерно устанавливают то нередко далекое прошлое, когда появились первые признаки недомогания. Нужно учитывать при этом, что если речь идет о хроническом заболевании, то и эти первые субъективные признаки являются сигналом не начала болезни, а ее вступления в фазу декомпенсации, когда нарушения структуры и функции органа не могут быть настолько хорошо компенсированы, чтобы совершенно не ощущаться больным. Все это понятно, если учесть огромные компенсаторные возможности организма, мобилизация которых подчас надолго скрывает от врача и в первую очередь от самого больного неуклонно прогрессирующий патологический процесс.

При далеко зашедшем патологическом процессе успех врачебного вмешательства определяется уже не только возможностью ликвидации причины болезни и прекращением вследствие этого прогрессирования патологического процесса (т. е. эффективностью лечебного средства как такового), но и тем, насколько обратимыми окажутся структурные и функциональные изменения органов, успевшие развиться к моменту начала лечения. Так, в современных условиях хирург может полностью ликвидировать аномальные анатомические соотношения при некоторых видах врожденных пороков сердца. Однако клинический эффект от такого вмешательства определяется не только качеством выполнения операции, но и степенью обратимости часто сопровождающих порок тяжелых поражений миокарда. Далеко зашедшие гемодинамические нарушения, обусловленные выраженными вторичными склеротическими изменениями сосудистой системы легких и сопровождающиеся появлением так называемого обратного сброса крови при изолированном дефекте межпредсердной перегородки, служат противопоказанием к ушиванию дефекта, операции, которая одномоментно и радикально могла бы устранить заболевание при отсутствии упомянутых вторичных изменений сосудов. Удаление легкого с бронхоэктазами одновременно с ликвидацией основного патологического процесса исключает и причину возникающего иногда при этом заболевании амилоидоза внутренних органов. В то же время неизвестно, наступит ли после успешно выполненной операции выздоровление больного, имеющего такое осложнение, поскольку вопрос об обратимости амилоидной дистрофии остается открытым.

Таких примеров можно привести немало. Они свидетельствуют о том, что в оценке современных методов лечения и показаний к их применению весьма важную роль играет точное пред-

ставление о степени обратимости структурных изменений органов, закономерно сопровождающих то или иное хроническое заболевание. Становится все более очевидным, что обладать радикальным средством против того или иного недуга — еще не значит получить гарантию успеха лечения. Сроки вмешательства, фаза и степень развития патологического процесса оказывают существенное влияние на исход болезни, нередко значительно уменьшая «силу» того лечебного средства, которое было бы безусловно эффективно при той же болезни, но в других условиях. Степень выраженности хронических изменений и их обратимость — одно из основных условий успеха или неудачи лечения даже в тех случаях, когда терапия осуществляется с помощью наиболее эффективных методов.

Таким образом, если еще недавно проблема обратимости хронических изменений внутренних органов не привлекала к себе серьезного внимания и была преимущественно теоретической, то в настоящее время, на фоне больших успехов медицины, играя не последнюю роль в окончательной оценке современных методов лечения и показаний к их применению, она стала в не меньшей степени и практической.

Важное значение приобрели вопросы обратимости хронических изменений органов еще в связи с тем, что, несмотря на почти неограниченные возможности современной хирургии в отношении производства обширных вмешательств на любом органе, одной из основных тенденций становится ориентация на щадящие операции, т. е. на экономные резекции патологически измененных тканей. Последнее рассчитано на то, чтобы сохранить по возможности большую часть той паренхимы, которая еще может работать, пусть даже в той или иной мере недостаточно. Это касается оперативного лечения болезней почек, легких, печени и других органов и в настоящее время приобретает характер одного из основных принципов хирургического лечения. Такая тенденция обусловлена тем, что время, когда компенсаторные возможности различных органов считались практически безграничными, прошло. Огромный многолетний опыт клинических и экспериментальных наблюдений подсказывает, что оставшиеся после обширных резекций относительно небольшие участки тканей (легочной, почечной, поджелудочной железы и др.) функционируют удовлетворительно лишь некоторое время. Непрерывно подвергаясь большим функциональным нагрузкам, они «изнашиваются» быстрее, чем полноценные органы, обычно функционирующие попеременно различными своими частями. Сказанное не означает того, что мнение о достаточно высокой регенераторной способности внутренних органов млекопитающих и человека, особенно утвердившееся за последние годы, ошибочно. Однако следует подчеркнуть, что, во-первых, есть

пределы этой способности и, во-вторых, она значительно полнее проявляется при большем объеме ткани. Надо учитывать и то, что человек, переболевший одним заболеванием (например, легких или почек), вовсе не гарантирован от последующих других заболеваний тех же органов. Это делает для каждого органа и всего организма в целом принципиально важным выход из заболевания с максимальным сохранением числа структурных единиц.

Если в хирургии вопрос о целесообразности сохранения в той или иной мере измененных тканей в расчете на обратимость этих изменений еще дискутируется, то в терапии такое обсуждение в огромном большинстве случаев вообще исключается, и врач может рассчитывать только на регенераторные процессы в патологически измененных органах (например, при гипертонической болезни, атеросклерозе, хронических болезнях печени, поджелудочной железы, двусторонних поражениях почек). Если в хирургическую клинику можно перевести больного хронической пневмонией, локализующейся в одной доле, то этого нельзя сделать при двустороннем рассеянном процессе, а при патологических процессах в таком важном органе, как сердце, вполне понятно, что даже хирургические методы рассчитаны только на обратимость хронических изменений миокарда или их стабилизацию.

В последнее время большие надежды в отношении радикального лечения многих (в том числе хронических) заболеваний возлагают на пересадку органов. В случае удачи тут, конечно, не приходится беспокоиться о том, в каком направлении развернутся компенсаторные процессы в больном органе после операции, насколько обратимыми окажутся склеротические изменения, поскольку орган будет «новым». Однако нередко высказываемое в настоящее время мнение о пересадке органов как о панацее, которая позволит разом решить все «старые» проблемы медицины, кажется поспешным. По-видимому, и этот новый метод лечения, будучи крупным очередным успехом медицинской науки, со временем займет определенное место среди остальных, так же как и «остальные», имея не только положительные, но и отрицательные стороны. Кроме того, не все органы можно заменить, например центральную нервную систему. В последнем случае «обновление» органа означало бы ликвидацию организма как социальной индивидуальности. Следовательно, и после того, как появится возможность пересадки органов, проблема обратимости хронических их изменений будет весьма актуальной. И тогда лучшим вариантом останется предупреждение болезни или своевременное и радикальное ее пресечение с практически полным восстановлением структуры и функции собственных органов.

Итак, такие вопросы, как обратимость хронических изменений вообще и в зависимости от степени их выраженности в частности, установление хотя бы приблизительно тех границ, переход за которые делает эти изменения необратимыми, сроки, в течение которых в том или ином органе происходит достаточно полное и стойкое восстановление структуры, и, наконец, условия, ускоряющие или, наоборот, тормозящие этот процесс, приобрели значение, чрезвычайно важное для клинической медицины. Когда же потребовались четкие ответы на перечисленные вопросы, то оказалось, что ничего определенного сказать нельзя. Остаются справедливыми мысли о закономерностях процессов выздоровления, высказанные И. П. Павловым еще несколько десятилетий назад: «Далеко, очень далеко до такого, можно сказать, цветущего состояния учению об обратной стороне жизненного процесса — учению о восстановлении. Кажется, что здесь главные вопросы даже не всегда еще и формулируются достаточно ясно и удобно для исследователя».

После этих замечаний общего характера перейдем к изложению конкретных проблем обратимости хронических изменений органов. Начнем с обсуждения возможностей «*обратного развития*» *гипертрофии*. В качестве примера рассмотрим одно из наиболее типичных и клинически важных проявлений гипертрофического процесса — гипертрофию миокарда. Хотя общие сведения о гипертрофии вообще и миокарда в частности можно встретить в руководствах по общей патологии, относящихся еще к середине XIX в., сущность тонких внутриклеточных изменений, лежащих в основе увеличения размера клеток, и возможность обратимости этих изменений до 50-х годов серьезно не обсуждались. Это объясняется ограниченными методическими возможностями как морфологов, так и клиницистов. Первые, изучая с помощью светооптического микроскопа увеличенные мышечные клетки, могли наблюдать только увеличение размера их ядер и числа и толщины миофибрилл. В настоящее время, исходя из данных электронно-микроскопических исследований, стало очевидно, что в основе гипертрофии клетки лежит гиперплазия всех ее ультраструктур.

Что касается клинического аспекта проблемы обратимости гипертрофии миокарда, то он до настоящего времени не был в центре внимания терапевтов и хирургов просто потому, что ни у первых, ни у вторых не было возможности устранить причины, приводящие к развитию гипертрофии миокарда и в первую очередь пороков клапанов и гипертоний различного происхождения. Но как только такая возможность появилась и хирургическая коррекция приобретенных и врожденных пороков сердца и сосудов получила широкое развитие, сразу же встал вопрос о том, что же происходит с гипертрофированным миокар-

дом после устранения причин, обуславливающих его длительную гиперфункцию. Этот вопрос не был «просто интересным», он имел принципиальное значение: клинический опыт подсказывал, что гипертрофия миокарда, будучи по существу процессом компенсаторно-приспособительным, в далеко зашедших случаях связана с развитием декомпенсации гипертрофированного сердца, и поэтому клинический эффект хирургического вмешательства и степень выздоровления больного в значительной мере обуславливаются сроком проведения операции. Экспериментальное и клинко-анатомическое изучение показало, что гипертрофия миокарда в принципе является процессом обратимым: при нормализации гемодинамики (устранение пороков клапанов и дефектов перегородок сердца, артериовенозных аневризм крупных сосудов, гипертензии и др.) гипертрофия миокарда подвергается полному или почти полному «обратному развитию» с восстановлением исходной массы и размера сердца. Интимный механизм, лежащий в основе приобретения гипертрофированными мышечными клетками исходного размера, остается неясным. Прежде всего здесь напрашивается аналогия с атрофическим процессом: уменьшение длины и толщины мышечных клеток, по видимому, происходит вследствие снижения числа миофиламентов, размера и числа митохондрий, величины ядер, массы саркоплазмы, т. е. постепенной ликвидации тех структурных изменений, которые развились как адаптационные по ходу патологического процесса или длительной гиперфункции и необходимость в которых отпала после устранения вызвавшей их причины.

Далее оказалось, что «обратное развитие» гипертрофии миокарда подчиняется общим закономерностям обратимости изменений органов, в частности упомянутому выше положению о том, что становление этих изменений происходит в значительно более короткие сроки, чем их ликвидация и восстановление исходной структуры. Значительная гипертрофия миокарда может развиваться в эксперименте в относительно короткий промежуток времени — в течение 1—2 мес, а для нормализации размера и массы сердца требуются в 2—3 раза более длительные сроки. Исходя из этих данных, особое клиническое значение приобретает то, что степень и быстрота нормализации массы гипертрофированного сердца прямо зависят от длительности существования и выраженности гипертрофии миокарда. Одна из причин этого заключается в том, что чем более продолжительное время существует гипертрофия мышцы сердца и чем она значительнее, тем более глубокими могут становиться дистрофические изменения отдельных мышечных клеток. Это в конце концов приводит к гибели клеток и образованию мелких, а затем и более крупных фокусов кардиосклероза. По мере прогрессирования последнего и уменьшения объема мышечной ткани сохранившимся

мышечным клеткам приходится усиленно функционировать уже не только из-за нарушения гемодинамики, но и для того, чтобы компенсировать убыль специфической паренхимы органа. А поскольку кардиосклероз (во всяком случае достаточно выраженный) — состояние необратимое, то при ликвидации, например, порока сердца «обратное развитие» гипертрофии миокарда происходит лишь в той степени, в которой она была обусловлена существовавшими до операции нарушениями гемодинамики, в то время как гипертрофические изменения, компенсирующие кардиосклероз, сохраняются. Рентгенологически это может выражаться в том, что в течение некоторого времени после операции размер сердца заметно уменьшается, затем длительное время существенно не меняется, так и не возвращаясь к нормальным показателям. Этот эффект, впрочем, может быть обусловлен и повышением тонуса сердечной мышцы после операции, а не только уменьшением степени гипертрофии.

Другой важной причиной нарушения нормального хода восстановительного процесса в сердечной мышце служит степень изменения сосудов миокарда. Большое значение этот фактор имеет при таких заболеваниях, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, меньшее значение — при врожденных пороках сердца, когда крупные сосуды миокарда поражаются значительно слабее. Обратимость гипертрофических изменений миокарда могут тормозить также склеротические изменения сосудов других органов (например, легких), развившиеся по «ходу» заболевания в связи с гипертонией, обусловленной основным процессом. Поскольку склеротические изменения сосудов вообще малообратимы, ликвидация порока при значительной степени склероза в системе легочной артерии может не сопровождаться заметным уменьшением размеров сердца, которое должно по-прежнему усиленно функционировать, чтобы компенсировать сохраняющиеся нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения. Аналогичная ситуация, по-видимому, имеет место и при длительно существующей коарктации аорты. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гипертрофические и гиперпластические процессы в стенке коронарных сосудов сердца (особенно в ее мышечном слое), возникающие у животных с коарктацией аорты, стенозом легочной артерии и открытым артериальным протоком, после устранения порока подвергаются «обратному развитию». Вместе с тем вопрос об обратимости более выраженных изменений артерий, в частности, «дошедших» до стадии склероза их стенки, остается открытым. Надо полагать, что подобные изменения, скорее всего, уже необратимы. Не случайно эффективность хирургических вмешательств на сосудах головного мозга в экстракраниальном отделе ставится в прямую зависимость от степени атеросклеротических и других изменений

стенки этих сосудов: чем раньше ликвидировать эти изменения, тем в большем проценте случаев предупреждаются связанные с ними нарушения мозгового кровообращения, инсульты с высокой летальностью и инвалидизацией больных.

Выраженные атрофические, дистрофические и склеротические изменения нервного аппарата сердца также могут отрицательно влиять на процесс «обратного развития» гипертрофии миокарда. Задержка последнего наблюдается и при облитерации полости перикарда, которая, как правило, развивается после операций на сердце.

Таким образом, данные современных клинико-анатомических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что гипертрофия миокарда является в принципе вполне обратимым состоянием. Однако результаты этих исследований говорят также и о том, что степень и полнота обратимости гипертрофических изменений мышцы сердца значительно зависят от выраженности вторичных изменений как самой сократительной ткани, так и сосудов сердца и других органов. Поэтому раннее вмешательство в течение заболевания является важнейшим условием для наиболее полной нормализации структуры и функции больного сердца. Данный принцип в современной кардиохирургической клинике реализуется, например, в проведении операций по поводу некоторых видов врожденных пороков сердца у детей раннего возраста.

Об обратимости гипертрофии скелетной мышцы свидетельствуют как клинические наблюдения, так и многочисленные примеры нормализации объема отдельных групп мышечной ткани после снятия с них избыточной функциональной нагрузки (тяжелый физический труд, спортивные перегрузки). Закономерно подвергаются «обратному развитию» гипертрофические изменения гладкой мускулатуры. Примером этого служит «обратное развитие» гипертрофированной мышечной ткани матки после родов. Закономерно подвергается обратному развитию гипертрофия гладкой мышцы желудка, мочеочника, кишки после устранения стеноза, мочевого пузыря после удаления аденомы предстательной железы и др.

Все сказанное по поводу обратимости гипертрофических изменений относится и к обратимости противоположных им атрофических изменений. При устранении причины, вызвавшей атрофию того или иного органа, структура и функция последнего восстанавливаются в достаточно полной степени за счет гиперплазии внутриклеточных структур и увеличения размера клеток до нормального. Это наблюдается после перевода животных на нормальное питание после неполного или полного голодания, при восстановлении нервных связей ткани после ее денервации и т. д. Однако, как и при обратимости гипертрофических изме-

нений, нормализация структуры атрофированного органа происходит лишь при своевременном устранении причины, вызвавшей атрофию, т. е. когда изменения, обусловленные последней, не зашли слишком далеко.

Одним из наиболее сложных вопросов в проблеме обратимости хронических изменений органов является вопрос о возможности «обратного развития» склеротических изменений органов. Выше было отмечено, что обстоятельства, при которых эффективные современные методы лечения нередко начинают применять в далеко зашедших стадиях заболеваний, когда в различных органах уже развились склеротические изменения, придают вопросу обратимости этих изменений особую актуальность и значение. От возможности «обратного развития» избыточно развившейся фиброзной ткани в значительной мере зависят степень нормализации функций и полнота выздоровления. Необходимость интенсивной разработки этой проблемы диктуется еще одним важным обстоятельством: положительный эффект многих современных методов лечения, в частности от использования антибактериальных, химиотерапевтических, некоторых гормональных и других препаратов, как правило, заключается в ликвидации очага патологического процесса (специфическое и неспецифическое воспаление, опухоль), что морфологически выражается не в форме восстановления исходной структуры ткани, а в виде ее склерозирования, рубцевания. При диффузном характере этих «остаточных изменений» они сами уже могут не только обусловить новое болезненное состояние, но и быть причиной смертельного исхода. Так, туберкулезный процесс в легочной ткани при применении современных антибактериальных препаратов может закончиться формированием выраженного пневмосклероза и как следствие его — гипертрофией правого желудочка сердца и сердечно-легочной недостаточностью. Формально в таких случаях считают, что больной умер вследствие диффузных склеротических изменений легочной ткани и декомпенсации гипертрофированного сердца, а не от туберкулеза, хотя по существу дело, конечно, заключается во все еще недостаточно эффективном лечении последнего.

Все сказанное было причиной того, что интерес к проблеме обратимости склеротических изменений органов за последние 15—20 лет значительно возрос, и это стало поводом для интенсификации соответствующих исследований в эксперименте, а затем и в клинике. Переходя к изложению результатов этих исследований, следует подчеркнуть, что представление о необратимости склерозов внутренних органов было господствующей, но не единственной точкой зрения по этому вопросу: в литературе имелись указания на возможность резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани. Так, еще в 1899 г. И. П. Павлов

и Г. А. Смирнов отмечали, что диффузные склеротические изменения поджелудочной железы, возникшие у животных в связи с перевязкой протока железы, могут исчезнуть после восстановления проходимости протока. Л. В. Соболев подтвердил это наблюдение. Было установлено также, что при определенных условиях резорбции может подвергнуться избыточно разросшаяся фиброзная ткань в печени. В дальнейшем эти данные были подтверждены на разных экспериментальных моделях цирроза печени.

Таким образом, изучение возможности «обратного развития» склеротических изменений органов и тканей млекопитающих проводилось уже на протяжении нескольких десятилетий, хотя оно и не было достаточно систематическим и интенсивным. Это, а особенно недостаточная в то время актуальность проблемы послужили причиной того, что упомянутые исследования не привлекали к себе серьезного внимания и, естественно, не могли поколебать традиционных представлений о необратимости фиброзных изменений органов и тканей. И только в конце 50-х годов эти исследования стали проводиться в форме планомерного решения важной общебиологической и клинической проблемы. В результате, во-первых, были подтверждены ранние данные о принципиальной возможности «обратного развития» склеротических изменений тканей. Показано, в частности, что даже выраженные цирротические изменения печени могут подвергнуться полному или почти полному «обратному развитию», однако для этого требуется длительное время. Во-вторых, установлено, что такой исход возможен не во всех органах: например, он не наблюдается в миокарде. В-третьих, показано, что с помощью некоторых дополнительных воздействий, стимулирующих регенерацию (например, резекции участка цирротически измененной печени, перевязки части ее желчных протоков или отдельных ветвей воротной вены), процесс резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани может быть значительно ускорен.

Не только экспериментальные, но и некоторые клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при определенных условиях избыточно разросшаяся фиброзная ткань может исчезнуть. В основном эти данные касаются цирротических изменений печени, динамику «обратного развития» которых стало возможным проследить благодаря внедрению таких методов исследования, как пункционная биопсия и лапароскопия. Например, S.Sherlock с помощью пункционной биопсии исследовала печень у 9 больных с остаточным циррозом после перенесенного гепатита. Биопсии производили 3 раза в течение 5 лет. На основании полученных данных автор пришла к выводу не только об обратимости дистрофических изменений печени, но и о возможности постепенного исчезновения фиброза в случае достаточно выраженной регенераторной реакции паренхимы печени. Парал-

тельно с восстановлением структуры органа восстанавливались и показатели его функции.

Результаты экспериментальных и клинических наблюдений, свидетельствующие о возможности резорбции фиброзной ткани, развившейся в процессе заболевания, ставят вопрос о механизмах, лежащих в основе этого феномена, в качестве одного из центральных вопросов всей проблемы. Над ним задумывались еще «старые» авторы. Одним из первых, а может быть и первым, высказавшим соображения относительно механизма регрессии склеротических изменений, был Л. В. Соболев, который писал: «... при регенерации новообразования поджелудочной железы у собак в довольно значительном количестве плотная соединительная ткань подвергается обратному развитию, может быть, от давления, производимого на нее регенерирующими элементами железы». В настоящее время, конечно, меньше всего следует предполагать такой механизм резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани. Несомненно, что это явление обуславливается значительно более сложными процессами.

Биохимические исследования регенерирующей цирротически измененной печени свидетельствуют о прогрессирующем уменьшении в ней коллагеновой ткани. При анализе этих данных прежде всего напрашивается допущение, что коллагенолитический эффект связан с функцией пролиферирующих эпителиальных клеток. Действительно, хорошо известна разрушительная сила опухолевого эпителия в отношении окружающей ткани. Это объясняют проявлением специфической ферментативной активности пролиферирующего эпителия, в результате чего происходит лизис коллагеновых волокон.

М. М. Калашникова и Л. С. Рубецкой провели электронно-микроскопическое исследование резорбции фиброзной ткани в цирротически измененной печени в условиях резекции печени, которая, как известно, сопровождается повышением пролиферативной активности паренхимы органа. Оказалось, что уже в ближайшие сутки после резекции существенно изменяются коллагеновые волокна. Характерная для них периодическая исчерченность становится менее заметной, волокна «бледнеют», набухают, пучки коллагеновых волокон постепенно превращаются в почти бесструктурные прослойки. Авторы полагают, что эти изменения свидетельствуют об активном участии гепатоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовские клетки — по старой номенклатуре) в резорбции коллагена. По-видимому, после гепатэктомии повышается коллагеназная активность этих клеток, что приводит к разрушению коллагена.

Доказательством в пользу активного участия пролиферирующей паренхимы в резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани является и отмеченный выше факт усиления этого

процесса при стимуляции регенераторной активности паренхимы. Так, в многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что «обратное развитие» цирротических изменений печени существенно ускоряется после резекции части органа и развертывания в связи с этим интенсивной репаративной регенерации печеночной ткани. Именно на основании таких наблюдений в настоящее время ставится вопрос об использовании резекции печени в качестве одного из хирургических методов лечения ее цирроза.

О важной роли, которую играет гиперплазия паренхимы в прогрессирующем истончении фиброзных прослоек, свидетельствует и тот факт, что ликвидация склеротических изменений особенно отчетливо заметна в тех случаях, когда регенерация обеспечивается преимущественно или исключительно путем новообразования клеток и не наблюдается или слабо выражена там, где компенсация нарушенных функций осуществляется «на базе» других форм регенераторной реакции. Например, в печени, паренхиматозные клетки которой обладают высокой способностью к пролиферации, в течение различных промежутков времени после прекращения действия патогенного фактора склеротические изменения могут почти или совсем исчезнуть. В отличие от этого в почках, в которых гиперплазия клеток более ограничена их структурными особенностями и своеобразным строением нефрона, резорбция фиброзной ткани происходит и более медленно, и не столь постоянно. То же справедливо и по отношению к обратимости склеротических изменений легких: отсутствие сплошной массы паренхимы делает сомнительной возможность восстановления ажурной архитектоники легочной ткани при выраженном пневмосклерозе. Следует подчеркнуть, что это лишь предположение, поскольку обратимость склеротических изменений легких, несмотря на актуальность этого вопроса, пока серьезно не изучалась. Наконец, в органах, в которых репаративная регенерация и компенсация нарушенных функций обеспечиваются главным образом (или исключительно) за счет внутриклеточных гиперпластических процессов, склеротические изменения, по-видимому, практически необратимы и сохраняются неопределенно долгое время даже после полного устранения их причины. Примером тому являются миокард и, наверное, в еще большей степени центральная нервная система, в которой существование гиперпластических процессов на уровне клеток подавляющее большинство исследователей отрицают.

На основании всего сказанного к концу 60-х годов сформировалась вполне определенная точка зрения в отношении основной закономерности обратимости склеротических изменений внутренних органов: резорбция избыточно развившейся фиброзной ткани в процессе выздоровления обуславливается пролифе-

ративной активностью паренхимы (гиперплазией клеток), и поэтому в тех органах, в которых паренхима такой способностью обладает, склеротические изменения могут подвергнуться полному или почти полному «обратному развитию». В органах, которые не обладают этой способностью и где преобладают внутриклеточные гиперпластические процессы, не наблюдается и обратимость фиброзных изменений. Другими словами, возможность ликвидации фиброзной ткани, развившейся по ходу болезни, ставится в прямую зависимость исключительно от формы регенераторной реакции, свойственной органу, в котором эта ткань образовалась (Д. С. Саркисов).

Дальнейшие исследования, однако, показали, что, по-видимому, пролиферативная активность паренхимы является только одним из механизмов, которые могут лежать в основе резорбции грубоволокнистой ткани. Появились указания на возможность «обратного развития» склеротических изменений миокарда. К ним же, по-видимому, надо отнести и хорошо известные многочисленные наблюдения хирургов, свидетельствующие о возможности постепенного уменьшения и исчезновения послеоперационных рубцов кожи, спаек и др. Например, фиброзная ткань, образовавшаяся вокруг полимерных материалов, может со временем подвергаться дистрофическим изменениям и замещаться жировой тканью, что существенно снижает эффект пластической операции, «направленной» на укрепление брюшной стенки при грыжах. Во всех этих случаях нет основания считать движущей силой коллагенолиза пролиферативную активность паренхимы. Б. Т. Величковский и соавт. установили, что склеротические силикотические узелки, образовавшиеся в легких после введения в них конденсатов диоксида кремния, могут через $4\frac{1}{2}$ —6 мес подвергнуться «обратному развитию» с формированием на их месте полостей, выстланных кубическим эпителием. Этот процесс наблюдается при введении в легкие мелкодисперсных кварцевых пылей, которые в дальнейшем исчезают из легочной ткани, после чего наступает резорбция фиброзной ткани силикотических узелков.

В результате указанных наблюдений начала складываться новая точка зрения в отношении факторов, лежащих в основе обратимости склеротических изменений. Пришлось допустить, что резорбция фиброзных прослоек может происходить не только вследствие регенераторной активности паренхимы, но и в результате каких-то пока еще неясных процессов, развертывающихся в самой соединительной ткани. О сущности и механизмах этих процессов в настоящее время можно только догадываться. Не исключено, в частности, что лизис коллагена происходит под влиянием активного воздействия на него макрофагов соединительной ткани. Это вполне вероятно, учитывая современные

данные о высоком содержании в этих клетках лизосомных ферментов. Последние могут действовать аналогично остеокластам, которые, как теперь стало известно, растворяют кость путем высвобождения лизосомных ферментов после выхода лизосом из клеток. Можно допустить, что в фазе нарастания цирроза эти процессы бывают подавлены интенсивным коллагенообразованием, а после прекращения действия патогенного агента они активируются и способствуют нормализации тканевых отношений.

Ту же роль в резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани, возможно, играют и фибробласты. Это предположение возникло в связи с данными, свидетельствующими о том, что фибробласты продуцируют коллагенолитический фермент. Можно допустить, что под влиянием того или иного патогенного фактора коллагеназная активность фибробластов угнетается и вследствие этого усиливается (растормаживается) противоположный процесс, т. е. синтез коллагена. После устранения причины болезни коллагеназная активность фибробластов компенсаторно увеличивается, и это уже способствует не нарастанию, а регрессии склероза. Другими словами, предполагается способность этих клеток функционировать в роли то фибробластов, то фиброкластов.

А. Б. Шехтер и З. П. Милованова установили, что возможен и другой механизм функционирования фибробласта в роли клетки, резорбирующей фиброзную ткань, а именно механизм, основанный на фагоцитозе этими клетками кусочков коллагеновых волокон и их внутриклеточном переваривании. Это документируется электронограммами, на которых в цитоплазме фибробластов заметны обрывки волокон коллагена. В данном случае фибробласт играет роль своеобразного коллагенофага. В настоящее время на основе данных электронно-микроскопических исследований считают, что такой же механизм лежит в основе резорбции амилоидных масс, фагоцитируемых и перевариваемых макрофагами, причем в этом случае говорят об амилоидобластах, с одной стороны, и амилоидокластах — с другой.

Наиболее полное представление о механизмах «обратного развития» склеротических изменений печени дают обстоятельные гистохимические исследования В. В. Рывняка. Автор установил, что резорбция коллагена в цирротически измененной печени происходит под влиянием лизосомных ферментов, выделяемых в межклеточное пространство гепатоцитами, звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. В. В. Рывняк выявил, что коллаген лизируется также вследствие его фагоцитоза звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, фибробластами, гепатоцитами, затем коллаген растворяется внутри клеток под влиянием тех же лизосомных ферментов.

Важная роль в резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани, по-видимому, принадлежит и влияниям гормонов на ее клеточные и волокнистые структуры. Об этом свидетельствуют, например, случаи рассасывания келоидных рубцов при изменениях гормонального баланса организма, резорбция фиброматозных образований под влиянием гормонотерапии и др.

Несмотря на теперь уже ставшую несомненной принципиальную возможность обратимости склеротических изменений внутренних органов, в клинических условиях далеко не всегда наблюдается реализация такой возможности. Это в свою очередь послужило причиной того, что традиционные представления о необратимости склероза оказались поколебленными в значительно меньшей мере среди клиницистов. Такое положение объясняется рядом причин. Одна из них состоит в том, что экспериментатор обычно изучает восстановительные процессы после устранения действия патогенного фактора, что в условиях опыта на животных сделать просто. Клиницист и патологоанатом наблюдают те же процессы, как правило, при продолжающемся действии причины, вызвавшей болезнь. Другими словами, если в первом случае речь идет об изучении обратимости склеротических изменений в условиях выздоровления, то во втором чаще всего можно говорить лишь о стадии более или менее устойчивой компенсации.

В настоящее время тщательными морфологическими исследованиями установлено, например, что ревматизм — непрерывно текущий процесс, и поэтому можно говорить лишь о более или менее длительной и полной компенсации, но не о прекращении процесса, даже временном. В соединительной ткани при ревматизме постоянно и непрерывно чередуются процессы дезорганизации и склероза, особенно выраженные в клапанах и периваскулярной ткани миокарда. Причем ревматические гранулемы и эндокардит могут отсутствовать, и это вовсе не свидетельствует о приостановке ревматического процесса.

Л. Д. Крымский, исследуя биопсийный материал ушек сердца больных, подвергшихся комиссуротомии, установил, что в подавляющем большинстве случаев в так называемом клинически холодном периоде ревматизма, допускающем даже проведение внутрисердечной операции, в миокарде обнаруживаются ревматические гранулемы в различных стадиях развития. Это значит, что в этом периоде болезни, клинически вполне благополучном, ревматический процесс неуклонно продолжается.

При многих видах врожденных пороков сердца и магистральных сосудов клиническая картина часто свидетельствует о нарастании тяжести болезни. Это объясняют прогрессированием вторичных изменений внутренних органов, особенно мышцы сердца в связи с непрерывной ее работой в условиях нарушенной

гемодинамики и повышенной функциональной нагрузки. В то же время считают, что сами анатомические изменения в месте порока стабильны, т. е. степень сужения аорты, выносящего тракта правого или левого желудочка сердца и т. д. остается примерно одинаковой на протяжении многих лет. Этим, следовательно, врожденные пороки сердца принципиально отличаются от приобретенных, которые, как известно, характеризуются нарастанием сужения или, наоборот, расширением клапанных отверстий по мере непрерывного прогрессирования основного заболевания (например, ревматизма).

Однако гистологическое и гистохимическое исследование соединительной ткани в области врожденных сужений кровеносного русла (сужение артериального конуса правого желудочка при тетраде Фалло, коарктация аорты) показало, что здесь непрерывно происходят циклические изменения, заключающиеся в набухании соединительной ткани, накоплении кислых гликозаминогликанов и в последующем склерозировании. Степень сужения сосуда или выносящего тракта увеличивается. Процесс ускоряется вследствие того, что в месте разрыхления интимы на ней могут образовываться бородавчатые тромботические наложения, в дальнейшем подвергающиеся организации. В результате функциональная нагрузка различных органов (в первую очередь сердца) непрерывно повышается и обуславливает все более тяжелые вторичные анатомические их изменения. Такая динамика процесса при врожденных пороках сердца в какой-то мере «сближает» эти пороки с приобретенными, в частности с ревматическими, которые, как отмечалось, также характеризуются непрерывным прогрессированием изменений соединительной ткани. Разница заключается в том, что если при ревматизме эти изменения бывают обусловлены в первую очередь специфическим процессом в соединительной ткани, то при врожденных пороках сердца они возникают в результате нарушения гемодинамики в месте сужения (повышение давления крови, вихревые движения ее, непрерывное усиленное массирование стенки и др.). Следовательно, врожденные пороки сердечно-сосудистой системы представляют собой не стабильные патологические состояния, а непрерывно текущий процесс, обусловленный рецидивирующими изменениями соединительной ткани и прогрессирующим сужением просвета сосуда.

Такие же взаимоотношения между состоянием компенсации и процессами выздоровления существуют и при других болезнях. Пока еще нет средств радикального устранения причин, лежащих в основе многих хронических болезней, сопровождающихся развитием склероза органов (гипертоническая болезнь, атеросклероз, язвенная болезнь желудка, хронические формы нефрита, холецистит, цирроз печени, хроническая пневмония, ревматизм

и др.). Лечение этих болезней по сути сводится не к устранению причин их развития, а лишь к замедлению в той или иной степени патологического процесса путем усиления компенсаторных реакций организма.

Обратимость острых и особенно хронических изменений органов практически важно рассмотреть не только в морфологическом, но и в клинко-анатомическом плане. Это касается, во-первых, временных взаимоотношений между динамикой нормализации нарушенных функций органа и восстановлением его структуры и, во-вторых, функционального значения так называемых остаточных морфологических изменений. В отношении первого положения следует отметить следующее. Сопоставление данных биохимического и гистологического исследований регенерирующей цирротически измененной печени свидетельствует о том, что показатели функционального состояния возвращаются к уровню, близкому к норме, раньше, чем в печени заметно уменьшается количество фиброзной ткани. Это следует объяснить тем, что определяющим фактором, «целевой установкой» всего процесса восстановления является именно нормализация функции органа. Последняя может обеспечиваться не только за счет новообразования клеточных элементов, в процессе которого и происходит наиболее заметное обратное развитие склеротических изменений, но и в результате нормализации функции, а затем и ее усиления в клетках, сохранившихся после повреждения, т. е. за счет внутриклеточной регенерации, которая резорбцией разросшейся фиброзной ткани обычно не сопровождается. В связи с этим необходимость в увеличении числа клеток отпадает раньше, чем это произошло бы в том случае, если бы восстановление работоспособности обеспечивалось исключительно таким путем.

А как только в результате уже происшедшей нормализации функции начинает снижаться интенсивность гиперплазии клеток, замедляется и процесс резорбции фиброзной ткани. Степень завершенности последнего, таким образом, определяется в каждом случае долей участия различных форм регенерации в восстановительном процессе: чем в большей степени этот процесс обеспечивается гиперплазией клеток, тем полнее резорбция склеротических изменений, и наоборот. В железистых органах, в которых от случая к случаю пропорция форм регенераторной реакции значительно варьирует, степень остаточного склероза также бывает различной. В миокарде же, в котором всегда преобладает или является даже единственной формой регенерации внутриклеточная гиперплазия ультраструктур, остаточный фиброз с самого начала есть явление обязательное, «законное».

Отсюда вытекает решение и второго вопроса, а именно вопроса о *функциональном значении остаточных склеротических из-*

менений. В самом деле, если восстановление нарушенной функции может обеспечиваться не только размножением клеточных элементов, что приводит к резорбции избыточно разросшейся фиброзной ткани, но и внутриклеточными гиперпластическими процессами, которые обратимостью склероза не сопровождаются, то это значит, что одно только наличие фиброзных изменений того или иного органа само по себе еще не свидетельствует о текущем патологическом процессе. При условии полного восстановления функции фиброзные изменения являются не показателем степени выздоровления, а свидетельством того, каким образом последнее было обеспечено в данном конкретном случае — путем ли образования и включения в работу новых клеток или главным образом путем усиления деятельности оставшихся. В обоих случаях при условии полного устранения причины, вызвавшей патологический процесс, восстановление жизнедеятельности органа может оказаться одинаково полным.

Оценка клинического значения склеротических изменений органов нередко производится на основе чисто эмпирического представления о «склерозе» и «склеротических изменениях» как синонимах тяжелых и необратимых поражений тканей. Наличие этих изменений не только считается безусловным свидетельством патологического процесса, но иногда именно в этих изменениях и видят причину патологии. Такая ориентация лишь на сам факт наличия склеротических изменений может привести к ошибочным выводам. Например, наличие рубцовых изменений миокарда, не локализующихся по ходу проводящей системы и необширных, мало о чем говорит без сведений о том, прекратилось ли или еще продолжается действие причин, обусловивших возникновение этих изменений. Рубец после инфаркта миокарда может «отягощать» деятельность больного сердца при продолжающейся гипертонии и атеросклерозе. Такой же рубец при отсутствии других патологических изменений сердца и всего организма в целом может клинически ничем существенным не проявляться. Об этом свидетельствуют, например, многочисленные наблюдения за отдаленными последствиями слепых огнестрельных ранений сердца. Можно сделать заключение о том, что больные, перенесшие инфаркт, нередко остаются больными не столько вследствие наличия рубца миокарда, сколько в результате того, что сохраняются и продолжают действовать все те патогенные факторы, которые привели к возникновению инфаркта (атеросклероз, гипертоническая болезнь). Это тем более вероятно потому, что в большинстве случаев размер инфаркта миокарда бывает таким, что сама по себе убыль этого объема мышечной ткани через определенное время вполне компенсируется за счет остальной массы ткани.

Из сказанного не следует, что разрастание фиброзной ткани само по себе вообще не имеет никакого значения и не может существенно влиять на функцию органа. Напротив, хорошо известны случаи, когда остаточный склероз после перенесенного заболевания служит причиной серьезных функциональных нарушений, клинически нередко выливающихся в новый, обусловленный уже этими нарушениями патологический процесс. Это бывает, во-первых, при определенной локализации склеротических изменений. К ним следует отнести, например, рубцовый стеноз привратника после заживления язвы желудка, рубцы, даже небольшие, но располагающиеся в области проводящей системы сердца, пороки клапанов сердца (особенно врожденных), когда склероз створок представляет собой главную причину тяжелых нарушений гемодинамики, склеротические изменения стенок бронхов после прекращения различных специфических и неспецифических воспалительных процессов, связанные с последующим развитием бронхоэктазов, стриктуры мочевыводящих путей, склерозы желчных протоков и др. Не менее важное значение имеет и объем склеротических изменений: диффузный и резко выраженный кардиосклероз, надо полагать, уже сам должен существенно влиять на работу миокарда, в частности на его сократительную функцию. То же в еще большей степени касается крупных аневризм сердца. Следует, однако, учитывать, что клинический опыт указывает на возможность компенсации даже таких обширных склеротических изменений, конечно, при строгом соблюдении соответствующего режима и особенно при условии устранения всех других патогенных влияний. Это обеспечивается высокой степенью гипертрофии сохранившихся участков сердечной мышцы, т. е. ее внутриклеточной регенерацией.

Из рассмотренных данных об обратимости патологических изменений органов вытекают некоторые общие положения.

Можно считать установленным, что не только так называемые острые изменения внутренних органов (дистрофия, скопление экссудатов), но и хронические (атрофия, гипертрофия, склероз) в принципе обратимы, т. е. могут исчезнуть при благоприятных условиях. Важнейшим таким условием является полное устранение причины, приведшей к развитию указанных изменений. Если причина болезни не устранена, то в лучшем случае мы имеем дело со стадией компенсации патологического процесса, при которой структурные изменения тканей только стабилизируются или даже медленно прогрессируют. Отсюда вытекает первостепенное значение идентификации этиологического фактора в каждом случае.

Формирование как острых, так и хронических изменений органов происходит в значительно более короткие сроки, чем их «обратное развитие». Последнее растягивается на несколько не-

дель, а в случае склеротических изменений — на месяцы и годы. Следует отметить, что в силу ряда рассмотренных причин функциональные показатели нормализуются значительно быстрее, чем исчезают морфологические изменения. Такое отставание «морфологического выздоровления» от клинического проявляется еще более отчетливо в современных условиях, поскольку многие эффективные средства лечения, благоприятно действуя на самочувствие больного и быстро улучшая некоторые функциональные показатели, не способствуют ускорению «обратного развития» структурных изменений. Поэтому очень важно понимать, что полное, клинико-анатомическое выздоровление, как правило, наступает позже видимого, клинического. Недочет этого положения приводит к формированию остаточных склеротических изменений тканей и переходу патологического процесса в хроническую форму.

Хронические изменения внутренних органов, будучи принципиально обратимыми, все менее становятся таковыми по мере прогрессирования патологического процесса, и на некотором этапе развития последнего о возможности восстановления исходной структуры органа говорить уже не приходится. Это обстоятельство наряду с другими является главным аргументом в пользу необходимости наиболее ранней диагностики и ранних терапевтических и хирургических вмешательств при различных болезнях.

Возможности «обратного развития» хронических (особенно склеротических) изменений в разных органах и тканях неодинаковы. Так, если в печени при определенных условиях можно наблюдать почти полное исчезновение избыточно развившейся фиброзной ткани, то, например, в миокарде и легких это или совсем не наблюдается, или во всяком случае выражено в ничтожной степени, особенно если речь идет о диффузных и значительно выраженных склеротических изменениях. Следует также подчеркнуть, по-видимому, полную необратимость склеротических изменений сосудов, что в условиях широкого распространения гипертонической болезни, атеросклероза и других заболеваний сосудистой системы приобретает особенно важное практическое значение и переносит центр тяжести борьбы с этими изменениями на их предупреждение и по возможности наиболее раннее проведение лечебных (особенно хирургических) мероприятий.

Глава 14 | ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ ДИАГНОЗА, НОЗОЛОГИЯ, СИНДРОМОЛОГИЯ И СИМПТОМАТОЛОГИЯ

Диагноз — это краткое заключение о болезни, ее сущности, осложнениях и исходах, сформулированное врачом на основании его наблюдений, жалоб больного, результатов объективных методов исследования и выраженное в терминах, предусмотренных принятыми классификациями и номенклатурой болезней. Этому предшествует диагностика — процесс, посредством которого врач, использующий различные методы исследования (наблюдение, осмотр, анамнез, клиничко-лабораторные, морфологические и др.), формулирует заключение о болезни, т. е. ставит диагноз.

Несмотря на то что учение о принципах построения и формулирования диагноза является одним из важнейших разделов общей патологии, знание которого необходимо врачу в не меньшей мере, чем всех других, серьезного внимания этому учению в процессе медицинского образования до сих пор не уделяется. Утверждают, что значительная часть выпускников медицинских вузов не имеет даже самых общих представлений о принципах построения диагноза. В этих условиях, да еще при том, что на страницах большого числа журналов уже в течение многих лет периодически проводятся дискуссии о структуре диагноза, заканчивающиеся обычно весьма неопределенными и противоречивыми выводами, как у молодого, так и у опытного врача могут создаться столь же двусмысленные представления.

До XVII—XVIII вв. научно обоснованного учения о болезни еще не было. Различным страданиям человека произвольно давали названия в зависимости от личных представлений и взглядов тех, кто их первым увидел. Хотя при интерпретации причин и условий развития болезней древними и средневековыми врачами и были сделаны гениальные догадки и некоторые в принципе правильные общие заключения, к действительной сущности этих болезней они, однако, никакого отношения не имели. Это вполне понятно, поскольку не могли возникнуть правильное понимание и название болезней при полном отсутствии в то время научных представлений об их этиологии и патогенезе. Скорее всего, только травматические повреждения, да и то лишь те из них, которые видны глазом (открытая рана, ожог), были первыми нозологическими формами, правильно квалифицированными врачами далекого прошлого. При таком положе-

нии дел не стоял и вопрос о диагнозе как о научной медико-биологической категории.

В XVII в. и преимущественно в XVIII в. в связи с развитием физиологии, анатомии и особенно патологической анатомии начали постепенно формироваться правильные представления об отдельных болезнях, их специфической клинической картине и патологической анатомии. Это позволило приступить к научно обоснованной дифференцировке болезней на самостоятельные, четко отграниченные друг от друга формы. Стали говорить и писать об уплотнении стенок сосудов (в нашем понимании — об атеросклерозе), увеличенном сердце, апоплексиях мозга, сморщенных почках и т. д. Благодаря этому началось формирование нозологии как важнейшего раздела теоретической и практической медицины, а вместе с тем и научной теории диагноза. Тенденция выделения отдельных нозологических форм особенно усилилась в первой половине XIX в. в связи с интенсивным развитием патологической анатомии.

Весьма характерным для этого этапа развития нозологии было то, что идентификация и дифференциация различных болезней происходили преимущественно на основании их клинико-анатомических особенностей (симптоматика, морфологические изменения органов и тканей) и в несравненно меньшей степени вследствие понимания причин их возникновения, а также патогенетических механизмов становления и развития болезней. В соответствии с этим и диагнозы в то время строили, опираясь прежде всего на «внешние» признаки болезни, а не на существенные проявления каждой из них. Формулировали диагноз на основании того, что видели у больного или при аутопсии («водянка», «отек стопы», «расширение сердца», «желтая атрофия печени», «брюшной тиф», «сыпной, голодный тиф» и т. п.).

Мощный стимул для прогресса нозологии во второй половине XIX в. дало развитие микробиологии. В первую очередь именно в связи с этим диагноз чем далее, тем во все большей степени становился этиологическим, т. е. строящимся на знании причин возникновения многих болезней, в качестве которых выступили различные микроорганизмы. В этих условиях уже нельзя было говорить только о миокардитах, менингитах, пневмониях и других болезнях в качестве основных заболеваний без уточнения того, о каких конкретно в этиологическом отношении миокардите, менингите, пневмонии идет речь в каждом отдельном случае — стафилококковых, стрептококковых, вирусных или каких-нибудь иных. Это требование — непреложное условие проведения наиболее эффективной и перспективной этиотропной терапии.

Еще раз отметим, что бурное развитие биохимии, патологической физиологии, вирусологии, иммунологии, генетики и дру-

гих наук в XX в. привело к формированию научно обоснованной нозологии — *учения о болезнях человека и их классификации, основанных на знании причин их возникновения (этиологии) и механизмов развития (патогенеза)*. На основе этого в первой половине XX в. начали складываться научные представления об основных принципах и правилах составления клинического и патологоанатомического диагнозов, что можно обозначить как формирование учения о диагнозе. Оно является учением о болезни в «приложении» к каждому конкретному больному. Диагноз — это результат сложного творческого осмысления патологического процесса врачом, синтетического понимания им всего, что происходит с больным, выраженный в логичной, четкой и ясной формулировке. Составленный врачом диагноз является одним из важных показателей уровня его медицинского образования, знания современного положения медицинской науки и практики, теоретической «подкованности», общей культуры, способности мыслить самостоятельно, не трафаретно. Строгое соблюдение принципов структуры диагноза имеет важное значение не только для воспитания клинического мышления врача, но и в научном обобщении огромных клинико-анатомических материалов прошлого и настоящего.

Исходной точкой построения диагноза, его «фундаментом» является принцип *нозологии*, т. е. учение о болезни. Это учение прошло многовековую историю от учета самых внешних признаков болезни, наблюдавшихся еще первобытным человеком (недомогание, слабость, травматические повреждения и др.) до глубокого понимания сущности патологических процессов, основанного на достижениях медицинской науки. Составными элементами нозологии в свою очередь являются *этиология* (учение о причинах и условиях возникновения болезней), *патогенез* (знание механизмов возникновения, развития и течения болезней) и *клинико-анатомическая картина*, характерная для данной конкретной формы болезни. Таким образом, под *отдельной нозологической формой* следует понимать *болезненный процесс, характеризующийся определенной причиной, вызывающей его (этиологией), механизмами развития (патогенезом) и клинико-анатомической картиной, специфичными для этой болезни и отличающими ее от всех других*.

Развитие нозологии является генеральной линией прогресса теоретической и практической медицины. Будучи основанным на успехах в изучении этиологии и патогенеза болезней человека, на все более глубоком понимании сущности каждой болезни, это учение знаменует собой непрерывный переход от общего к частному, от неопределенного к конкретному, от таких внешних проявлений болезней, как симптомы и синдромы (групповые симптомы), которые нередко бывают сходными при разных бо-

лезнях, к четкому разграничению различных по своему происхождению патологических процессов и на основе этого — к более обоснованному и эффективному их лечению и профилактике. Действительно, может ли быть радикальным лечение тех или иных симптомов или синдромов, если они бывают сходными при недомоганиях разной этиологии и, следовательно, требуют принципиально различной терапии?

Если кратко определить основное направление в многовековой истории клинической медицины, то в первую очередь следует говорить о *непрерывном движении от симптоматологии и синдромологии к нозологии*. Значит ли это, что первыми двумя можно пренебрегать? Нет, потому что еще и сегодня мы не знаем сущности многих болезней и их клинические симптомы и синдромы продолжают оставаться важными, а подчас и единственными сигналами о нарушениях, происходящих в организме. Кроме того, существуют и так называемые патогномоничные симптомы и синдромы, которые, будучи более типичными для той или иной конкретной болезни, являются ценным подспорьем в ее диагностике. Наконец, симптомы и синдромы были и остаются первыми сигналами болезней: именно они чаще всего начинают обращать на себя внимание больного, а затем и врача и именно от них отталкивается врач, приступая к лечению. Дело не в том, чтобы придавать симптомам и синдромам в какой-то мере второстепенное значение в диагностике и лечении, а в том, чтобы не останавливаться на их распознавании, а через них идти дальше, к нозологии, т. е. к установлению существования этих симптомов и синдромов и тем самым — от малоэффективного симптоматического лечения к рациональной и радикальной этиотропной и патогенетической терапии. Не следует переоценивать научную значимость симптоматологии и синдромологии еще и в связи с тем, что в современной клинике наблюдается возросшее увлечение именно этой стороной диагностического процесса. В настоящее время ряд отечественных терапевтов, слепо следуя за безусловно ошибочной установкой и тактикой некоторых зарубежных терапевтов, руководствующихся прежде всего интересами не столько теоретическими, сколько узкопрактическими и прагматическими, пропагандируют синдромологический принцип клинического мышления в ущерб нозологическому, т. е. встают на позицию отхода от строгой науки к эмпиризму, а по существу и «фельдшеризму». Очевидно, сколь опасна такая тенденция в педагогическом процессе, главной целью которого является заложить в сознание студента прочный фундамент основных принципов врачевания.

Нозологию не следует рассматривать как «застывшее» учение. Напротив, это учение характеризуется высокой динамичностью: оно непрерывно развивается, модифицируется и совершенствуется.

ся в прямой зависимости от успехов медицинской науки. Как только углубляются представления об этиологии и патогенезе тех или иных болезней, тотчас вносятся соответствующие коррективы в нозологическую классификацию болезней человека. При этом некоторые нозологические формы распадаются на ряд самостоятельных. Например, ранее единая гипертоническая болезнь теперь модифицировалась в эссенциальную и симптоматические — эндокринную и почечную (тоже разных генезов). Таким же образом ранее единая нозологическая форма «гепатит» сегодня в связи с успехами вирусологии распалась на несколько самостоятельных нозологических форм — гепатиты А, В, С, D и др., которые требуют разной профилактики и разного лечения. Наряду с этим появляются новые, ранее неизвестные болезни (СПИД и др.). Этот вполне естественный и закономерный процесс отражает прогресс знаний о сущности болезней человека.

Развитие нозологии характеризуется не только появлением новых нозологических форм, распадом существующих на несколько самостоятельных, но и теми изменениями, которые происходят в клинико-анатомической картине той или иной болезни под влиянием меняющихся факторов окружающей среды, применения новых методов лечения, благодаря естественной эволюции болезней и многих других факторов. Такого рода изменения типичного характера той или иной болезни человека называют *патоморфозом*.

Возможность формулирования строго нозологического диагноза еще представляет большие трудности. Это объясняется тем, что достаточно четкое представление сразу о всех трех составных элементах той или иной нозологической формы — ее этиологии, патогенезе и клинико-анатомической характеристике — пока можно составить в весьма ограниченном числе случаев. Так, в частности, при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях лучше известна этиология болезни, хотя и в этих случаях мы знаем только одну сторону проблемы возникновения этих болезней — внедрившегося в клетку вируса — и не представляем, как и почему он внедрился в клетки именно этой ткани. Таким же образом в качестве причины болезни можно устанавливать «полóm» того или иного звена генетического аппарата, не имея понятия о том, что явилось причиной этого «полома» и как конкретно он произошел. Что же касается огромного большинства других болезней человека, особенно так называемых соматических (атеросклероз, язвенная болезнь желудка, некоторые формы гипертонической болезни, многие психические и неврологические болезни и др.), то мы пока вообще не имеем представления об их истинной этиологии, ограничиваясь рядом гипотез.

Не лучше мы знаем патогенез болезней человека. Мы чаще не столько обладаем знанием обо всей сложной патогенетической цепи событий, сколько представлениями лишь об отдельных ее звеньях.

Значительно более уверенно врач чувствует себя, опираясь в диагностике болезней на третий составной элемент нозологической формы — клинико-анатомическую характеристику. Здесь важным подспорьем служит специфическая клиническая картина болезни, подкрепленная соответствующими данными лабораторных исследований. Важным опорным пунктом диагностики являются также типичные морфологические изменения, особенно когда они имеют специфическое выражение в виде гранулем (ашофф-талалаевские узелки, туберкулезные, саркоидные и др.), в форме тех или иных опухолевых процессов и т. д.

Таким образом, в настоящее время нозологическая характеристика чаще всего основывается не на полноценном комплексе всех трех ее составных элементов, а только на различных их комбинациях, в которых в каждом конкретном случае ведущее место и значение имеет то один из них, то другой, то два и очень редко все три. Прогресс в этом отношении определяется достижениями медицинской науки и выражается в том, что со временем, по ходу изучения этиологии и патогенеза болезней человека, знания о каждой конкретной нозологической форме становятся все полнее и точнее. В этих условиях врачу приходится ограничиваться не столько нозологическим, сколько синдромологическим диагнозом. Число таких диагнозов будет непрерывно сокращаться благодаря успехам в разработке этиологии и патогенеза болезней человека.

В соответствии с прогрессом нозологии менялась и структура диагноза. Он становился все более точным в том отношении, что теперь уже говорили не только о «внешних» клинико-анатомических особенностях патологических процессов, но и о причинах, о последовательности развития структурно-функциональных нарушений органов и механизмах, лежащих в их основе. На этой основе постепенно выработались современные правила составления диагноза. В главном они сводятся к следующему. *Диагноз должен отражать ту или иную нозологическую единицу, ее этиологию, динамику развития во времени (патогенез), осложнения, возникшие по ходу болезни или в процессе ее лечения и, наконец, обнаруженные, кроме основной, и другие болезни, обозначаемые как сопутствующие.* Другими словами, диагноз в идеале должен быть нозологическим, этиологическим, патогенетическим и «историческим», т. е. отражать картину болезни в виде последовательной причинно-обусловленной смены различных ее этапов. Он является документом, представляющим историю болезни в концентрированном, предельно лаконичном изложении.

Наибольший вклад в формулирование основных принципов построения диагноза внесли отечественные патологоанатомы А. И. Абрикосов, Н. Н. Аничков, И. В. Давыдовский, С. С. Вайль, Г. В. Шор и др. разработавшие эти принципы в 30-х годах совместно с группой клиницистов и организаторов здравоохранения.

Правила составления диагноза идентичны как для клинического, так и патологоанатомического вариантов: терминологические отличия, отражающие разные проявления одного и того же патологического процесса — преимущественно клиничко-функциональные в клиническом диагнозе (стадия болезни, степень компенсации, фаза ремиссии и др.) и структурные — в патологоанатомическом, не имеют принципиального значения.

В клиническом диагнозе в качестве основного заболевания выявляется нозологическая единица, имеющая в данный момент наиболее выраженные проявления, которые угрожают здоровью и жизни больного и требуют основного внимания и усилий врача. В клинике, где болезнь наблюдается в динамике, в непрерывно меняющихся ее проявлениях, в предварительном, поэтапном и окончательном диагнозах под основным заболеванием могут значиться разные нозологические формы. Это обусловливается, во-первых, тем, что по мере развертывания диагностических мероприятий у врача может меняться представление об основном заболевании, а во-вторых, в процессе пребывания в клинике заболевание, с которым больной поступил и которое фигурировало как основное, может смениться другим, более тяжелым и требующим переориентации главных усилий врача именно в отношении этого нового заболевания. Так, у пожилого больного, поступившего в больницу по поводу перелома кости средней тяжести, могут на каком-то этапе возникнуть тяжелый инфаркт миокарда, инсульт и др.

Во главе *патологоанатомического диагноза* в качестве основного заболевания должна стоять *нозологическая единица, которая сама по себе или через тесно связанные с ней осложнения привела больного к смерти.* Как в клинике, так и после аутопсии иногда не удается установить сущность болезни, ее этиологию и патогенез. В этих случаях в диагноз вносят обнаруженные морфологические изменения органов и указывают, что они «невыясненного происхождения».

После основного заболевания в клиническом и патологоанатомическом диагнозах отмечают осложнения, возникшие по ходу основного заболевания. *Осложнение* — это патологический процесс, который является, во-первых, неблагоприятным отклонением от типичного («неосложненного») течения той или иной болезни, связанным с патогенетическими и морфологическими особенностями последней (кровотечение из язвы желудка, прободе-

ние кишки при брюшном тифе, эмболия сосудов мозга при бо-
родавчатом эндокардите, сепсис при наличии карбункула и др.).
Во-вторых, к осложнениям относят неблагоприятные последствия
терапевтического или хирургического лечения основного забо-
левания (кровотечение, расхождение швов анастомоза с разви-
тием перитонита, повреждение сосудов или протоков во время
операции, осложнения лекарственной терапии и др.). В отдель-
ных случаях бывает нелегко установить возникновение осложне-
ния и его характер, и клиницист на основании появления тех
или иных симптомов может только подозревать, что оно возник-
ло. В подобной ситуации предполагаемое осложнение указыва-
ют в клиническом диагнозе под вопросом.

Вслед за осложнениями основного заболевания в диагнозе
вносят *сопутствующие болезни*, т. е. такие, которые ни в этио-
логическом, ни в патогенетическом отношении не связаны с ос-
новным заболеванием.

Обязательным послесловием к диагнозу должен быть клини-
ческий или патологоанатомический *эпикриз*, который является
своеобразным комментарием к диагнозу. В нем клиницист или
патологоанатом в лаконичной форме, но обстоятельно излага-
ет свою точку зрения на общий ход болезни, взаимосвязь и
взаимовлияние различных ее проявлений, т. е. рассматривает
происходящие и прошедшие события не с позиций их условной
рубрикации на основные заболевания, сопутствующие, ослож-
нения и другие, а с учетом реактологических особенностей дан-
ного конкретного пациента, т. е. с позиций не формального
«диагноза болезни», а «диагноза больного». Здесь же поясня-
ется то, что в диагнозе было только предположением, а при
летальном исходе освещаются и вопросы *танатогенеза*, т. е.
наиболее вероятные механизмы наступления смерти и ее непосред-
ственная причина. Если при сравнении клинического и па-
тологоанатомического диагноза отмечают расхождения в
данных того и другого, в эпикризе объясняют возможные при-
чины этих расхождений и ставят вопрос об их обсуждении на
клинико-анатомической конференции. В эпикризе раскрываются
степень профессионализма врача, широта его теоретических
познаний и общепатологического мышления.

Изложенная принципиальная схема построения диагноза
была, как отмечено выше, разработана в 30-х годах и остава-
лась фактически неизменной до 60—70-х годов, когда начали
предприниматься попытки ее усовершенствования, а иногда и
существенной реорганизации. Эти нововведения заключались в
следующем.

Известно, что человек может иметь не одну, а две серьезные
болезни, каждая из которых чревата тяжелыми осложнениями и
смертельным исходом. В этих случаях возникают трудности в

определении основного заболевания. Так, у больного раком, давшим метастазы, и атеросклерозом последний может осложниться тяжелым инфарктом миокарда. Хотя оба заболевания (рак и атеросклероз) между собой не имеют ничего общего ни в этиологическом, ни в патогенетическом плане, почти не представляется возможным на основании патологоанатомической картины достаточно обоснованно расценить одно из них в качестве основного заболевания, а другое — только как сопутствующее. В этой ситуации, когда каждое из двух (и более) заболеваний само по себе или через свои осложнения может обусловить смертельный исход, в диагнозе в рубрике основного заболевания предложено отмечать *конкурирующие заболевания*, раскрывая сущность каждого из них. В приведенном примере в качестве конкурирующих заболеваний следует рассматривать рак и атеросклероз как две нозологические единицы, а метастазы опухоли и инфаркт миокарда — как их осложнения.

Могут встретиться и такие случаи, когда каждое из двух заболеваний само по себе в принципе не является смертельным, однако их сочетание и взаимное «усиление» обуславливают тяжелую клиническую картину и летальный исход. В этих случаях предложено в качестве основного заболевания рассматривать *сочетающиеся заболевания*. Наконец, полагают, что основным заболеванием может быть и такое сочетание двух болезней, при которых одна из них является ведущей, определяющей, а другая — своеобразным фоном, который способствует прогрессированию ведущего процесса. Таким фоновым процессом, например, при туберкулезе легких является сахарный диабет, на фоне последнего нередко возникает фурункулез, заканчивающийся сепсисом, и др. В подобных случаях предлагают говорить о *сочетании основного заболевания с фоновым*.

Обсуждая эти терминологические нововведения, следует отметить, что, несмотря на известную их обоснованность, возникают сомнения в целесообразности безоговорочного их принятия. В качестве ведущего критерия отнесения двух заболеваний к конкурирующим или сочетающимся рассматривается обнаруженная на аутопсии патологоанатомическая картина, т. е. предлагается не широкий клинико-анатомический подход к анализу патологического процесса, а односторонний, узкоморфологический. В самом деле, клиницист на основании функциональной оценки двух болезней может более определенно, нежели патологоанатом, высказаться в отношении того, какая из них при одинаковой выраженности морфологических изменений играла все же большую (или меньшую) роль в общей картине заболевания и «внесла преимущественный вклад» в наступление смертельного исхода. Разве столь уж редки ситуации, когда при одной и той же болезни в одном случае выраженные морфологические

изменения, оцениваемые как опасные для жизни, сопровождаются незначительными функциональными нарушениями, в то время как в другом случае наблюдается обратная картина: весьма умеренные патологоанатомические изменения клинически проявляются в неадекватно тяжелых функциональных нарушениях и вызывают серьезную тревогу врача? И разве не редко после вскрытия приходится только удивляться тому, как мог существовать больной при столь тяжелых, явно несовместимых с жизнью структурных изменениях органов? Причина такого рода несоответствий клинической и патологоанатомической картин болезни состоит в *разной степени компенсации нарушенных функций* в каждом отдельном случае, факторе, который в полной мере может быть учтен только в случае клинико-анатомического, структурно-функционального подхода к оценке патологоанатомических изменений, обнаруженных на аутопсии. Поэтому патологоанатом в своей самостоятельной сравнительной оценке двух болезней в плане их значимости для наступления смертельного исхода менее объективен (а точнее, с более узких позиций рассматривает события), нежели в том случае, если он это делает вместе с лечащим врачом. В этом последнем случае то, что патолог квалифицирует в качестве конкурирующих или сочетающихся заболеваний, с позиций клинициста, т.е. при всесторонней дифференциально-диагностической оценке клинической картины, может быть достаточно обоснованно разделено на основное заболевание и сопутствующее, хотя и очень важное.

В дискуссиях по теории диагноза ряд сомнений высказывается и в отношении целесообразности выделения понятия о *фоновых болезнях*. Прежде всего следует учитывать условность разграничения фоновых и сопутствующих болезней. В самом деле, определение сопутствующего заболевания как этиологически и патогенетически не связанного с основным вовсе не означает, что оно как бы полностью «обособлено» и никакого влияния на состояние больного не оказывает. Если мы принимаем тезис «организм как единое целое», то в принципе никакая, даже умеренно выраженная болезнь не может быть безразлична для организма больного и всегда при наличии еще более серьезного (основного) заболевания она автоматически должна учитываться в качестве фонового патологического процесса по отношению к последнему. Строго говоря, в научном плане сопутствующие заболевания всегда (только в большей или меньшей степени) являются фоном, отягощающим течение основной болезни.

Принципиально новым является предложение А.В.Смоляникова выделять в диагнозе так называемые *вторые болезни*, которые вследствие различных причин могут возникать после врачебных вмешательств по поводу той или иной болезни. В качестве примеров приводятся спаячная болезнь после абдоминаль-

ных операций, развитие стриктуры того или иного протока после извлечения его опухоли, сопровождающейся формированием рубца, необходимость ряда конструктивных операций на желчных путях вследствие неудачно выполненной холецистэктомии и др. Иногда предлагается рассматривать вторые болезни как основные и помещать их на соответствующее место в диагнозе. Последнее, по-видимому, не лишено смысла в тех случаях, когда намечается достаточно большой временной разрыв между начальным вмешательством и появлением необходимости в последующих, т. е. когда первичный процесс можно считать угасшим. Но и в этих случаях в диагнозе (или, лучше, в эпикризе) должна быть четко изложена вся цепь событий, нередко растягивающихся на годы. Это нужно делать, в частности, в научных целях, например, для решения вопроса о частоте возникновения спаечной непроходимости после различных операций на органах брюшной полости, для выяснения исходов туберкулезного процесса при различных методах его лечения и др. Ясно, что указание в эпикризе о первичной нозологической единице принципиально важно даже в тех случаях, когда патолог решается поставить в диагнозе вторую болезнь в качестве основной.

Если рассмотренные нами нововведения в отношении структуры диагноза не бесспорны, вызывают некоторые возражения и вследствие своей дискуссионности сегодня не должны восприниматься как строго обязательные, то некоторые другие, вносящие «коренные» изменения в установившиеся принципы построения диагноза, заслуживают более резкой критики.

Прежде всего следует отметить попытку вернуться от нозологического, этиопатогенетического принципа построения диагноза к синдромологическому, о чем было сказано выше. Наиболее показательным примером может служить рекомендация ввести в употребление понятие «ишемическая болезнь сердца» (ИБС). Является ли такое нововведение шагом вперед в развитии теории диагноза или, наоборот, шагом назад? Диагноз, в котором в качестве основного заболевания фигурирует «ишемия», не является ни нозологическим, ни этиологическим, ни патогенетическим, поскольку он свидетельствует только о недостаточности кислородного обеспечения органа, не отмечая ни этиологии, ни патогенеза болезни, при которой возник этот дефицит в данном конкретном случае. Ишемия — явление, которое в той или иной мере сопровождает практически любой патологический процесс и служит одним из его симптомов. Ишемия сердца, в частности, наблюдается при поражении коронарных артерий сердца при атеросклерозе, ревматизме, гипертонической болезни (спазмы), артериитах инфекционно-аллергической (синдром Такаюсу) и аутоиммунной (болезнь Кавасаки) природы, невоспалительной окклюзирующей артериопатии (синдром Снеддо-

на) и других, требующих не какой-то однотипной «антиишемической» терапии, а различных лечебных мероприятий в соответствии с этиологической и патогенетической спецификой каждого из этих заболеваний. Аналогичная ситуация имеет место в случае нарушений мозгового кровообращения («ишемическая болезнь мозга»). Рекомендовать, как это делают сегодня, в качестве основного заболевания в диагнозе «цереброваскулярную недостаточность» — значит идти по пути игнорирования серьезных успехов современной неврологии, свидетельствующих о том, что это не более чем синдром, в основе которого могут лежать разные нозологические формы (атеросклероз, гипертоническая болезнь и гипертонии различного происхождения, пороки развития мозговых сосудов, в частности патологическая извитость их экстракраниальных стволов, остеохондроз, аортоартериит, коарктация аорты и др.). В качестве основного заболевания в диагнозе должны фигурировать именно эти требующие различной лечебной тактики заболевания, а не тот или иной симптом, общий для всех них.

Врач, интересующийся проблемами патологии сосудов нижних конечностей, мог бы с таким же правом, как это делают в отношении патологии сердца, назвать предмет своих исследований «ишемической болезнью нижних конечностей». Но в настоящее время такое «обобщение» было бы шагом не вперед, а назад, к середине прошлого века, когда, мало зная об атеросклерозе и ничего не зная о других болезнях сосудов конечностей, диагноз начинали с «гангрены пальцев стопы». Такое «нововведение» означало бы сведение на нет достигнутых с тех пор огромных успехов медицинской науки и усилий клиницистов и патологов, направленных на то, чтобы как можно более точно отграничить «простой» атеросклероз нижних конечностей от таких патологических процессов, как облитерирующий эндартериит, болезнь Бюргера и многочисленные системные артерииты иного происхождения, найти «опорные пункты» для их дифференциальной диагностики и на основе этого изыскать специфические методы профилактики и лечения каждого из них. Трудно представить себе дальнейший прогресс в понимании патогенеза, лечения и профилактики всех этих разных патологических процессов при условии объединения их под рубрикой «Ишемическая болезнь нижних конечностей». То же самое случилось бы, если бы мы решили сегодня пропагандировать в качестве некоего прогрессивного начинания, например, диагноз «острый живот» или «перитонит», не подчеркивая, что это лишь самое начало диагностики, за которым обязательно должна следовать идентификация той или иной конкретной нозологической формы (непроходимость кишечника, острый аппендицит, прободение язвы желудка и др.).

Приведенные рассуждения не являются праздным теоретизированием: они имеют непосредственное отношение к практической деятельности врача. Дифференциация синдромов на самостоятельные, строго очерченные нозологические формы проводится прежде всего с целью разработки столь же дифференцированных, специфичных для каждой из них этиотропных методов лечения. В настоящее время терапевт и хирург лечат не «ишемическую болезнь нижних конечностей», а тот процесс, который вызвал эту ишемию, — атеросклероз, облитерирующий эндартериит, тромбоэмболию, тромбофлебит и т. д., используя в зависимости от этого различные методы.

В последнее время появилась тенденция пользоваться наряду с понятиями о *симптоме, синдроме, нозологической единице* еще и представлением о *группе болезней*, якобы объединенных общностью этиологии, патогенеза и некоторых других признаков. В частности, к этой группе болезней предлагают отнести и ИБС, аргументируя это тем, будто бы «ишемическая болезнь сердца» представляет собой *группу заболеваний*, обусловленных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения. Выше, однако, было сказано, что абсолютная или относительная недостаточность коронарного кровообращения может быть обусловлена разными причинами, т. е. является *полиэтиологическим клиническим симптомом*. Из этого следует, что введение понятия о группе болезней есть шаг не вперед ко все более точной дифференциации болезней по этиопатогенетическому признаку, т. е. по пути совершенствования *нозологии*, а тенденция к движению назад, к симптоматологии и синдромологии. Хорошо известно оказавшееся в принципе бесперспективным увлечение «группами» болезней соединительной ткани (коллагенозами), так называемыми гранулематозными болезнями и другими именно вследствие того, что в этих «группах» исчезла этиологическая специфика каждой из них, а следовательно, и этиотропность лечения. Движение вперед по этиопатогенетической дифференциации этих болезней, а, следовательно, и их лечения, привело к тому, что представление об этих группах теперь имеет лишь исторический интерес. Еще раньше, в конце прошлого века, такая же судьба постигла понятие «артериосклероз», когда на основе углубленных клинико-морфологических исследований было установлено, что это не самостоятельная нозологическая форма, а «группа» этиопатогенетически различных заболеваний, в частности атеросклероз и различные виды воспалительных и невоспалительных процессов в стенке артерий.

Таким образом, ИБС как «групповое» *родовое* понятие не может рассматриваться в качестве нозологической единицы и стоять во главе диагноза в качестве основного заболевания, последним может быть только один из его *видовых* элементов,

например атеросклероз. По той же причине нельзя ставить в качестве основного заболевания ту или иную «гранулематозную болезнь», не сказав перед этим, идет ли речь о туберкулезе, саркоидозе и т. д., или просто «травму», поскольку за этим родовым понятием скрывается большое число видовых травм (ожоговая болезнь, акустическая травма, вибрационная болезнь и др.), каждая из которых требует своего специфического лечения. Другими словами, родовое понятие может упоминаться в диагнозе, но оно не должно стоять во главе его в качестве основного заболевания, поскольку в случае, например, «ИБС» за ней скрываются такие различные нозологические формы, как атеросклероз, различные артерииты, неврозы и т. д. В связи со сказанным считают, что такие групповые, но не нозологические понятия как, например, «ишемическая болезнь сердца», «цереброваскулярные заболевания» в качестве диагноза недопустимы (В.В.Серов).

По существу же ИБС является ненужным «довеском» к диагнозу. Между прочим, ряд последних международных конференций, касающихся патологии сердца, проходят уже под вывеской не «ИБС», а «коронарной болезни».

Если быть последовательным и идти далее по пути нивелирования нозологической специфики болезней человека, тогда облитерацию мелких сосудов легких, сопровождающую самые различные болезни этого органа и требующую поэтому различного терапевтического и хирургического лечения, следует именовать «ишемической болезнью легких», болезнь Киари — «ишемической болезнью печени», гломерулонефрит на определенных этапах его развития — «ишемической болезнью почек» и т.д. Если уж придерживаться той или иной точки зрения, то следует доводить рассуждения до логического конца, а не ограничиваться половинчатыми выводами.

Таким образом, диагнозы типа «ишемическая болезнь сердца», «ишемическая болезнь головного мозга», «ишемическая болезнь нижних конечностей» и т.д. сами по себе ничего конкретного не означают и не подразумевают какой-либо специфической этиотропной терапии, если за этими терминами не следует расшифровка того, что за ними скрывается в нозологическом смысле в каждом отдельном случае, — атеросклероз, гипертоническая болезнь, артерииты и др. Тогда зачем вообще эти этиологически и патогенетически безликие «преднозологические вывески»?

Если идти этим путем, то в конце концов может случиться так, что будут рекомендовать начинать диагноз с «воспаления», «отека», «тромбоза», «кровоизлияния», «эмболии» и других процессов, как это делали в XIX в., когда еще не знали ни этиологии, ни патогенеза многих болезней человека. *В соответствии*

с непреложными правилами общей патологии «ишемия», «инфаркт» в принципе не могут рассматриваться в качестве нозологических единиц, равно как не может быть «ишемической», «воспалительной», «эмболической», «пролиферативной» (вместо конкретной опухоли) и тому подобных болезней.

На вопрос о целесообразности введения термина «ишемический» в качестве характеристики основного заболевания может быть только один ответ: это нововведение находится в полном противоречии с основной тенденцией исторического развития нозологии и не только ничего не дает теоретической и практической медицине, но даже является вредным, поскольку отвлекает исследовательскую мысль от ее движения в направлении дальнейшей все более четкой этиологической и патогенетической дифференциации болезней с целью повышения эффективности борьбы с ними.

Магистральный путь развития медицинской науки и практики — от синдромологии к нозологии, от симптоматического к этиотропному лечению. Именно поэтому в настоящее время говорить об «ишемических болезнях» сердца, головного мозга, нижних конечностей и т. д. — это анахронизм, за который давно уже перешагнула современная наука.

Не лучше с позиций теоретической медицины выглядит и предложение модернизировать структуру диагноза выдвиганием в ряде случаев на первое место, т. е. основным заболеванием (нозологической формой) тот процесс, который всегда относили к разряду осложнений, а фигурирующий ранее как основное заболевание рассматривать не в качестве такового, а лишь в виде фонового. Подобное «возвышение» значимости того, что всегда считали осложнениями, касается как таких процессов, которые возникают по ходу болезни независимо от действий врача, так и явившихся неудачами, связанными непосредственно с действиями терапевта или хирурга. Что касается первого, то в качестве примера можно сослаться на атеросклероз и гипертоническую болезнь. Речь идет о том, чтобы такие их осложнения, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и кровоизлияние в мозг, хроническая аневризма сердца, постинфарктный кардиосклероз, инфаркт кишки, гангрена нижних конечностей и др., располагать в диагнозе на первом месте, т. е. в качестве основного заболевания, а их самих рассматривать не более чем фон, на котором разворачиваются эти тяжелые патологические состояния.

Если критически проанализировать аргументы, приводимые для обоснования подобного рода метаморфозы, а точнее, грубой деформации сложившихся правил составления диагноза, то легко обнаружить их полную несостоятельность. Так, в частности, рассмотрение инфаркта миокарда и инсульта в качестве

основных заболеваний обосновывают их значительным учащением в настоящее время, а следовательно, и возросшей социальной значимостью. Такая аргументация ошибочна в теоретическом и историческом отношении: частота того или иного патологического процесса сама по себе никогда не влияла и в принципе не может влиять на теоретические положения и установки, выработанные медицинской наукой. История последней свидетельствует о том, что часто встречающаяся болезнь может быть важным *социальным заказом* ученым, привлекая их внимание к разработке проблем, имеющих в данный момент первостепенное значение для здравоохранения. Но никогда социальный фактор не являлся поводом для изменения тех или иных положений учения о болезни и диагнозе и вытекающих из них практических рекомендаций.

Действительно, в период гражданской войны, в 20-е и 30-е годы главными заботами теоретической и практической медицины были инфекционные болезни. Причем, например, такие болезни, как тифы и туберкулез, уносили не меньше жизней, особенно молодых людей, чем сегодня инфаркт миокарда. Затем по мере выполнения социального заказа и достижения успехов в борьбе с инфекционными болезнями на первый план стали выдвигаться сердечно-сосудистые заболевания, особенно ревматизм. Во время Великой Отечественной войны перед советской медицинской наукой и практикой главным социальным заказом медикам были проблемы боевой травмы и ее осложнений. После войны все настойчивее стали заявлять о себе онкологические и сердечно-сосудистые болезни, а в последнее время к ним присоединились болезни, обусловленные аллергией, иммунными нарушениями и др. Но хорошо известно, что при всех крутых переменах социальной значимости разных болезней правила составления диагноза совершенствовались, развивались, но *никогда не менялись в своих принципиальных положениях*. Например, в «досульфаниламидный» и «доантибиотический» периоды весьма высокая смертность от перитонита и послеоперационных пневмоний служила важным социальным заказом медицинской науке и практике, но при этом никто не ставил вопроса о переводе в диагнозе этих процессов из разряда осложнений в ранг основных заболеваний. Таким же образом и инфаркт миокарда не следует рассматривать в качестве основного заболевания только потому, что он является одним из важнейших осложнений атеросклероза.

История медицины свидетельствует о том, что все успехи в борьбе с болезнями человека обусловлены исключительно достижениями исследовательской мысли. На этих успехах основаны теоретические и практические установки современной нозологии, в том числе принципы построения диагноза. Меняться эти

положения и установки могут только при совершенствовании медицинских и других знаний, но не на основе социальных мотивов, не имеющих непосредственного отношения к так называемой чистой науке. Действительно, что изменится в нашем представлении о патогенетических механизмах развития инфаркта миокарда только от того, что мы примем волевое решение рассматривать его в качестве не осложнения атеросклероза коронарных артерий сердца, а основного заболевания? Никакого «прибавления» медицинской науке от такого рода терминологических игр не будет.

Рекомендация считать ИБС основным заболеванием, а атеросклероз — лишь фоном, на котором она развивается, приводит к курьезным ситуациям, которые весьма нередки в клинике сосудистой хирургии. Так, при операции по поводу атеросклероза каротидных артерий («ишемическая болезнь мозга») послеоперационный период может осложниться инфарктом миокарда, в сосудах которого атеросклероз развит в столь же сильной степени («ИБС»); при аортобедренном шунтировании по поводу атеросклероза («ишемическая болезнь нижних конечностей») в послеоперационном периоде может развиваться инсульт или инфаркт миокарда и т.д. Эта мозаика осложнений объясняется одинаково выраженным атеросклерозом сосудов мозга, сердца, нижних конечностей и др. Так что же, в этих случаях ставить во главе диагноза в качестве основных сразу 2—3 ишемические болезни — «мозга», «сердца», «сосудов нижних конечностей» — или считать, что это три разных органических проявления *одной* болезни — атеросклероза? Вряд ли кто будет возражать, что наука и логика требуют придерживаться второй точки зрения.

Предложение ориентироваться на социальный заказ при составлении диагноза может способствовать только разрушению исторически сложившихся теоретических установок в отношении принципов его построения, поскольку в этом случае в основу этих принципов кладется не нозология как учение о болезни, а то, что в данный момент чаще встречается. Сегодня в качестве основного заболевания рассматривается та или иная болезнь, завтра — одно из ее осложнений, послезавтра — другое, а затем и характерные для нее сопутствующие, фоновые и другие болезни и т. д. По существу такая установка так или иначе приводит к отмене необходимости вообще каких-либо правил в формулировании диагноза. В самом деле, где элементарная логика хотя бы в том, что инфаркт миокарда и мозга рассматриваются в качестве основного заболевания, а инфаркты других органов (легких, почек, селезенки и др.) — только как осложнения, хотя они так же, как и инфаркт миокарда, иногда могут сопровождаться самыми тяжелыми последствиями (гангрена ко-

нечности вследствие эмболии сосудов, инфаркты легких, сопровождающиеся развитием обширной пневмонии). Совершенно очевидно, что ориентация на социальный заказ представляет собой не что иное, как пропаганду беспринципности, хаоса и неразберихи вместо дальнейшей разработки крайне важного для клиники стройного, научно обоснованного учения о диагнозе. Это ничуть не умаляет большой значимости социального заказа в решении проблем клинической медицины, но этот заказ в равной мере может быть «направлен» как на основное заболевание, так и на то или иное его осложнение, причем без того, чтобы в связи с этим осложнение автоматически возводилось в ранг основного заболевания.

Утверждать, что атеросклероз и гипертоническая болезнь, а также различные их сочетания являются только фоном, на котором развивается особая ишемическая болезнь сердца, имеющая свою этиологию, патогенетические механизмы и т. д., можно только после строго научного обоснования этого утверждения, а такого обоснования пока нет. Когда от общих рассуждений о нозологической самостоятельности ишемической болезни сердца переходят к изложению конкретной этиологической и патогенетической ее характеристике, дело всякий раз не идет дальше все того же сочетания атеросклероза, гипертонической болезни и неврогенных вазомоторных нарушений, которым уже в 20—30-е годы придавали очень важное значение в происхождении инфаркта миокарда («вегетоневроз сердца», «грудная жаба», «коронарная болезнь» и др.). Кстати, что касается научной разработки проблемы, то основные ее достижения выражаются в дальнейшем углублении представлений о механизмах развития атеросклероза сосудов вообще и коронарных артерий сердца в частности. В отношении же знаний о втором, нервном, специфически органном (сердечном) компоненте ишемической болезни сердца мы и сегодня ничего конкретного не можем добавить к теоретически правильному, но до сих пор остающемуся не расшифрованным положению, высказанному Д. Д. Плетневым еще в 1907 г.: «Необходим еще плюс, который должен присоединиться к анатомическому субстрату для того, чтобы припадок грудной жабы проявился. В самом деле, если налицо анатомические изменения в венечных сосудах, они существуют постоянно, припадки же стенокардии появляются лишь время от времени, и этим временно наступающим припадкам должен соответствовать известный физиологический коррелят».

Трудно предвидеть, как в будущем решится эта важная проблема, но непонятно, почему не допускают и во всяком случае не пишут о том, что, возможно, анатомические изменения, например, коронарных артерий сердца и их функциональные нарушения — не «оторванные» друг от друга процессы, а тесно

связанные. Иными словами, такие анатомические изменения являются не только причиной стабильного сужения просвета сосуда, но одновременно и причиной извращения его афферентной, эфферентной иннервации и функциональной лабильности в широком смысле. Современные нейроморфологические исследования свидетельствуют о повреждении рецепторного аппарата, нервных проводников периадвентициального и внутрисосудистого сплетений атеросклеротически измененного сосуда, о повышении активности его холинергической и снижении адренергической иннервации, ответственной за трофику тканей и их реактивность. Отмечают, что реактивность атеросклеротически измененного сосуда существенно изменяется и, в частности, ангиоспастические реакции коронарных артерий на различные вредные воздействия «связаны с гиперчувствительностью локального участка сосудистой стенки, расположенного в зоне атеросклеротической бляшки...». Полагают, что «в основе патологических ангиоспастических реакций коронарных артерий лежат гиперактивность гладкомышечных элементов сосудистой стенки и снижение синтеза местного вазодилататора простаглицина в связи с повреждением эндотелия сосудов». А. М. Вихерт приводит новейшие данные, свидетельствующие о нарушениях функции атеросклеротически измененного сосуда вследствие биохимических изменений эндотелия и других клеток его стенки. Как видим, накапливаются свидетельства того, что «плетневский плюс» «стоит» не в стороне от атеросклеротических изменений сосуда, а является функциональным проявлением этих изменений.

При обсуждении вопроса о правомочности рассмотрения инфаркта миокарда и инсульта в качестве основных заболеваний, а атеросклероза и гипертонической болезни только как фона, на котором они развиваются, нельзя пройти и мимо того, что такая установка находится в полном противоречии с генеральным направлением научных исследований и лечебно-профилактических мероприятий по этой проблеме. Так, основная масса фундаментальных исследований в области сосудистой патологии нацелена исключительно на изучение патогенеза и морфогенеза атеросклероза и гипертонической болезни с целью их лечения и особенно профилактики. Одна из отечественных, а также американских важнейших государственных программ по медицине называется не «Инфаркт миокарда», а «Атеросклероз»: «Изучение молекулярных и клеточных процессов атеросклеротического поражения сосудов. Разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений». Исходя из этого, А. М. Вихерт подчеркивает, что «в настоящее время стратегическая задача медицинской науки заключается в выяснении этиологии и патогенеза атеросклероза и гипертонической болезни, а тактическая — в лечении их осложнений».

Успехи в профилактике инфаркта миокарда и инсульта достигнуты в США и ряде других стран исключительно с помощью лекарственных средств, хирургических вмешательств (аортокоронарное шунтирование, баллонная ангиопластика) и соответствующих режимов питания, направленных на борьбу с атеросклерозом и высоким АД. В итоге снизилось число инфарктов миокарда, т. е. важнейшего *осложнения* атеросклероза. В отличие от этого мы, которым внушают, что основное заболевание не атеросклероз, а инфаркт миокарда, являющийся на самом деле его осложнением, более активно боремся с ним, чем с болезнью, к нему приводящей, и в отличие от упомянутых стран, в которых правильно смотрят на эту проблему, имеем не снижение, а увеличение числа случаев инфаркта. Допустимо ли сегодня, когда так называемая эссенциальная гипертоническая болезнь становится все более распространенной и нередко протекает в злокачественной форме с очень высоким АД и тяжелейшими осложнениями, рассматривать ее только в качестве фонового процесса, занимающего место где-то в середине, а то и в конце диагноза?

Если, наконец, мы не на словах, а на деле считаем важнейшей основой медицины профилактику болезней, то последняя должна быть направлена в первую очередь на основное заболевание, особенно на его этиологические факторы, а не на возможные осложнения этого главного заболевания, уже далеко зашедшего в своем развитии. И поэтому основное направление борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время заключается не столько в профилактике инфаркта миокарда, сколько в разработке вопросов этиологии и патогенеза ряда нозологических форм, в первую очередь атеросклероза и гипертонической болезни, осложнением которых являются инфаркт миокарда и инсульт.

Говорят, что «инфаркт миокарда» и «кровоизлияние в мозг» следует рассматривать в качестве основного заболевания и ставить их «во главу» диагноза, поскольку, когда они возникли, основное внимание врача полностью переключилось на борьбу с этими состояниями, от качества лечения которых зависит жизнь больного. Это верно, но лишь отчасти. Все более отчетливо вырисовывается иной магистральный путь борьбы с этими тяжелыми состояниями. Он заключается в том, чтобы не допустить возникновения этих патологий путем максимально ранней диагностики атеросклеротических изменений сосудов и артериальной гипертензии, в разработке эффективных терапевтических мероприятий и проведении оперативных вмешательств на сосудах мозга и сердца в ранние сроки, а не тогда, когда они уже превратились в окостеневшие трубки и возникла ситуация, готовая каждый момент «разрядиться» инфарктом миокарда, ишемическим или геморрагическим инсультом. Это положение продиктовано мировым опытом лечения атеросклероза и гипер-

тонической болезни. Таким образом, стратегия борьбы с этими болезнями заключается не столько в лечении их осложнений, сколько в предупреждении последних с помощью ранней диагностики атеросклеротических изменений сосудов и артериальной гипертензии, рассматриваемых в качестве основных заболеваний, а вовсе не фоновых процессов.

Динамика развития клинико-анатомической картины при атеросклерозе сосудов того или иного органа складывается из сменяющих друг друга этапов: 1) атеросклероз только как морфологические изменения сосудов этого органа, не сопровождающиеся функциональными нарушениями (доклиническая бессимптомная стадия болезни); 2) атеросклероз, уже начинающий сопровождаться соответствующими клиническими симптомами, регистрируемыми, в частности, как коронарная недостаточность, перемежающаяся хромота, начальные неврологические проявления нарушений мозгового кровообращения и др.; 3) инфаркты органов. Следовательно, профилактика должна начинаться не в клинике, а в поликлинике, в медико-санитарной части (при диспансеризации), т. е. там, где инфаркт не фигурирует в диагнозе ни как основное заболевание, ни как его осложнение. Весьма нередки случаи, когда больной умирает от инфаркта миокарда, ишемического инсульта или кровоизлияния в мозг внезапно, почти мгновенно. Логично ли в этих случаях считать подобные скоротечно наступающие неблагоприятные исходы болезни основными заболеваниями, а атеросклероз и гипертоническую болезнь, от которых больного лечили годами, только какими-то мифическими фоновыми процессами? Ведь тогда получается, что многие годы больного лечили от одной болезни (атеросклероза, гипертонической болезни), а умер он от другой (инфаркт, инсульт).

В дискуссии, проведенной в журнале «Архив патологии» в 1990—1992 гг. по затронутым выше вопросам формулировки диагноза, приняли участие многие ведущие патологи страны. Большинство их высказались против нововведений, рассмотренных выше, полагая, что они способствуют не дальнейшему развитию сложившегося учения о диагнозе, а его ломке и возврату к давно «состарившимся» теоретическим позициям медицины прошлого века.

Таким образом, требования социального заказа медикам, с одной стороны, и принцип нозологии в диагностике, с другой, — это две одинаково важные, но вместе с тем несовместимые, ничего общего между собой не имеющие проблемы, любые попытки совмещения которых всегда окажутся и бесперспективными, и вредными.

Еще более странным, чем рекомендация рассматривать инфаркт миокарда и инсульт в качестве основных заболеваний, а

атеросклероз и гипертоническую болезнь — только как фоновые процессы, является предложение возвести в ранг основных заболеваний и помещать на первое место в патологоанатомическом диагнозе все те патологические процессы, которые возникают в результате неудач хирургических вмешательств и терапевтического лечения и которые всегда рассматривались как осложнения. В диагнозах, составленных по таким «правилам», в качестве основного заболевания на первом месте фигурируют «перитонит» (после грыжесечения и других операций на органах брюшной полости), «пересечение общего желчного протока» (при холецистэктомии), «пневмония оставшегося легкого» (после пневмонэктомии по поводу рака легкого), «воздушная эмболия» (при различных операциях по поводу тех или иных болезней), «прошивание коронарной артерии» (во время протезирования клапана сердца при ревматическом пороке), «кровотечение вследствие ранения крупного сосуда» (при операции по поводу рака), «анафилактический шок» (при введении лекарств по вполне обоснованным показаниям), «катетеризационный сепсис», «перфорация предсердия катетером» и др., а все то, что выше помещено в скобках, переходит в разряд фоновых процессов.

При такой трактовке событий, происшедших у больного, без какого-либо анализа оказываются «сваленными в кучу» явления, совершенно различные по своим причинам, природе и значению. Начать хотя бы с того, что при этом нарушается последовательность событий и, конечно, ни о какой взаимозависимости и взаимообусловленности их не может быть и речи. В самом деле, ведь не для того больные поступают в клинику, чтобы у одного из них повредили кишку, а у второго прошили коронарную артерию сердца, и вовсе не с этого началась длинная цепь болезненных явлений, приведших больного на операционный стол. Случайная перерезка желчного протока во время холецистэктомии, ранение полого органа, закончившееся летально, неправильно наложенный протез сердечного клапана и подобные ошибки в принципе не могут стоять во главе диагноза в качестве основного заболевания. Это место может занимать только та или иная болезнь как биологическое явление, в качестве которого врачебные манипуляции, естественно, рассматриваться не могут. Наконец, постановка в диагнозе на первое место таких осложнений, как анафилактический шок, бронхоспазм, неадекватная реакция на наркоз и прочие, за редким исключением не могут рассматриваться сами по себе в качестве основного заболевания, поскольку в основе их нередко лежат не только дефекты качества средств для наркоза, лекарственных препаратов, вакцин и сывороток и т. д., но и особые, во многом еще загадочные предшествующие патологические состояния организма. Последние и являются по существу главной причиной тяжелых,

подчас смертельных осложнений и поводом для дальнейших научных разработок.

Нелогичность указанного подхода к структуре диагноза усугубляется еще и тем, что все разнообразие этих «издержек лечения», возводимых теперь в ранг основных заболеваний, предлагается именовать ятрогениями, что в точном переводе следует понимать как «явления, индуцированные, порожденные врачом». При таком безграничном расширении понятия о ятрогенных заболеваниях, к которым, как известно, всегда относили только психические нарушения, вызванные неосторожно брошенным словом врача (Р. А. Лурия), в их разряд теперь попадают практически все негативные явления, которые могут произойти с больным в клинике (неудачи при диагностических манипуляциях, осложнения лечения, различные врачебные ошибки и др.). Конечно, многие осложнения бывают связаны с действиями врача, но причины этих осложнений самые разнообразные: еще недостаточно изученные индивидуальные особенности реактивности организма, непредвиденные аномалии строения и пороки развития, неожиданно обнаруживаемые на операции или даже остающиеся незамеченными, несовершенство современных методов диагностики и лечения и, наконец, ошибочные действия врача, которые в свою очередь далеко не однозначны и подлежат тщательному анализу в каждом конкретном случае. Покрывать все эти издержки диагностики и лечения термином «ятрогения», понимаемым как «вред, нанесенный больному врачом», было бы не только формальным, но и по меньшей мере незтичным по отношению к честно и самоотверженно работающим медикам, поскольку последние в этом случае рассматриваются в качестве непосредственной причины всех неудач лечения. Но так ли это на самом деле?

Химическая промышленность в том или ином регионе по вине безответственных руководителей предприятий годами отравляет местность, резко ухудшая экологическую ситуацию и как одно из следствий этого — здоровье населения. На фоне таким образом измененной реактивности организма у отдельных пациентов этого района при приеме лекарств или после оперативного вмешательства возникают непредвиденные осложнения, подчас весьма тяжелые. И что же, причиной этого является конкретный лечащий врач или медицина в целом? Наша влачащая жалкое существование фармацевтическая промышленность предоставляет в руки врача лекарства, сильно уступающие как по ассортименту, так и по качеству мировым образцам, и это нередко ставит в худшие условия работы анестезиолога, реаниматолога, хирурга, обуславливает более тяжелое течение послеоперационного периода и возникновение различных осложнений. Логично ли, имея в виду истинные причины этих «неприятнос-

тей», считать виновниками работников клиники? Ятрогенными ли следует называть становящиеся все более разнообразными и частыми проявления патологии родов и новорожденных, оторвав их причинно от общей экономической ситуации в стране, материального положения и, в частности, состояния питания матери, проблем алкоголизма, наркомании, курения и т.п.? Главный ли врач, не имеющий возможности вследствие убогого бюджета больницы и дезорганизованной системы снабжения обеспечить производство операций даже самым необходимым, отвечает вместе с хирургом за осложнения, возникшие после технически правильно выполненного неотложного вмешательства? И разве так уж редки (особенно теперь) случаи прекращения иммунизации вследствие забравки очередной серии вакцины, применение которой вызвало тревожные сигналы со стороны врача? Врач ли, первым предупредивший о грозящей детям опасности, является источником происшедшего, или те, кто отвечает за качество вакцинного производства? Многие тяжелые и неожиданные осложнения диагностики и лечения во многом бывают обусловлены чисто биологическими причинами — еще неизвестными механизмами патологических реакций, неизученными индивидуальными особенностями реактивности организма и т. п., т. е. обстоятельствами, зависящими не столько от врача, сколько от современного состояния медико-биологической науки. Подобные примеры можно приводить и дальше. Все они свидетельствуют о том, что в основе неудач диагностики и лечения, подчас оканчивающихся летально, лежат самые различные причины, по существу не имеющие между собой ничего общего и в достаточно большом числе случаев не обусловленные непосредственно действиями врача.

Не следует думать, что речь идет о чисто теоретическом вопросе терминологического плана, не имеющем прямого отношения к практике. Это далеко не так. Достаточно прочитать статьи, в которых классифицируются ятрогенные заболевания, чтобы сразу увидеть, что последние почти полностью «поглощают» все то, что раньше всегда называлось осложнениями, как известно, во многих случаях не зависящими от врача. Если при этом учесть, что в таких классификациях подавляющее большинство «ятрогений» составляют именно осложнения оперативных вмешательств, диагностических и других манипуляций, то рубрика «осложнения» вообще должна исчезнуть из диагноза и замениться различными ятрогенными. Между тем не вызывает сомнений, что гораздо правильнее и важнее заниматься классификацией осложнений, которые наблюдаются в современной клинике, чем неких надуманных ятрогений. Н. К. Пермяков правильно отмечает, что расширение представлений о ятрогенных привело к появлению патологоанатомов, стоящих на крайних, ортодоксаль-

ных позициях, нисколько не стесняющихся помещать в диагнозе на первое место послеоперационные кровотечения, случайное повреждение общего желчного протока во время холецистэктомии и рассматривать это в качестве не послеоперационных осложнений, а ятрогений. Патологоанатом, вставая на эту ортодоксальную позицию в отношении формулирования диагноза, в своей деятельности неизбежно отходит от традиционной роли собеседника и помощника клинициста, превращаясь в своего рода надзирателя, не только выискивающего неудачи диагностики и лечения, но и афиширующего их предоставлением им первого места в диагнозе и квалифицирующего все это как ятрогению, т. е. как вред, нанесенный врачом больному.

В связи со сказанным не будет лишним обратить внимание на одну весьма примечательную деталь. В последнее время разбором неудач клиницистов (особенно хирургов) под углом зрения «ятрогений» наиболее пристально занимаются патологоанатомы, что само по себе возражений в принципе не вызывает. Непонятно только, почему в их многочисленных статьях и классификациях практически вовсе не упоминается о таких «ятрогениях», которые обусловлены неточными или ошибочными заключениями прозектора при анализе биопсийного материала при различных (в первую очередь онкологических) заболеваниях, что, как показало специальное исследование в этом направлении, в практике встречается не так уж редко и доставляет немало хлопот хирургу и неприятностей больному.

Как отмечено выше, вопросы «ятрогенной патологии», разбираются патологоанатомами исключительно под углом зрения «промахов» клиницистов и никогда — собственных. А между тем сейчас, когда число прижизненных морфологических исследований сравнительно с прошлыми годами возросло в сотни и тысячи раз, вряд ли ошибки прозекторов при разных патологических процессах не возросли примерно в той же пропорции. В связи с этим не мешало бы столь же тщательно, как и в отношении ошибок клиницистов, заняться и диагностическими ошибками патологоанатомов, а также теми нередко тяжелыми последствиями, которые влияют на лечение больных.

Как бы сторонники придания всеобъемлющего значения термину «ятрогенная патология» ни старались сгладить и смягчить его бросающуюся в глаза антиврачебную направленность («это не только ошибки врачей, а все недостатки, неудачи и неполадки в медицине вообще» и т. п.), все-таки он производит какое-то негативное и даже устрашающее впечатление, потому что, несмотря на все оговорки, в точном переводе «ятрогенная патология» означает не что иное, как «вред, нанесенный больному врачом». И именно таким этот термин представляется многим клиницистам.

Кстати говоря, сейчас пишут о снижении роли и падении значимости клинико-анатомических конференций — замечательно-го нововведения советской медицины, инициатором которого был И. В. Давыдовский. Много десятилетий они являются прекрасной школой обоюдного повышения квалификации клиницистов и патологоанатомов. В настоящее время интерес к ним упал по ряду причин. И. В. Давыдовский считал эти конференции школой воспитания врача и расширения его научного кругозора, где разбор ошибок диагностики и причин расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов занимают важное, но далеко не единственное место наряду с анализом редких, поучительных наблюдений и т. д. Однако со временем процент расхождения диагнозов начал приобретать самодовлеющее значение, характер обсуждения подобных случаев в условиях почему-то возросшей прокурорски-контрольной роли и соответствующего этому поведению патологоанатомов (против чего всегда предостерегал И. В. Давыдовский) становится все более жестким, работа главных врачей, да и всего коллектива в целом, невзирая на ряд важных превходящих обстоятельств, в глазах вышестоящих инстанций все чаще оценивается под углом зрения этого «процентного» показателя расхождения диагнозов как одного из главных. В результате всего этого естественно, что поначалу высокий «интеллектуально-учебно-воспитательный» уровень клинико-анатомических конференций начал снижаться, врачи стали их побаиваться и менее охотно посещать, поскольку мнение прозектора становилось все более безапелляционным, а дискуссии, как следствие этого, — менее творческими, свободными и интересными. В свете этого расцвет «ятрогенического» направления, все более «подогреваемый» патологоанатомами, почти несомненно явился новым, дополнительным к упомянутым выше, разрушительным фактором клинико-анатомических конференций, новым «клином», забитым в это и без того уже серьезно «больное» мероприятие. В самом деле, одно дело идти на клинико-анатомическую конференцию, зная, что это будет объективное рассмотрение неудач лечения, связанных и не связанных с деятельностью врача, а среди связанных с этой деятельностью — и таких, которые, строго говоря, к врачу прямого отношения не имеют и от него не зависят, и совсем другое дело, когда при всех тех же обстоятельствах надо всем мероприятием заранее, как бы профилактически довлечет вывеска «ятрогенной патологии». И анализ осложнений лечения и оперативных вмешательств, несмотря на множество причин, часто не имеющих отношения к действиям терапевта и хирурга, в конце концов заканчивается разговором о ятрогениях, т. е. об ущербе, наносимом врачом больному, и т. д. При всех оговорках общая тональность, которую придает «ятрогенная патология» клинико-анатомическим

конференциям, — это не лучшее условие для творческого проведения таких конференций. Начинать борьбу за повышение значения и интереса к клинико-анатомическим конференциям следует с совсем другого конца, а именно — с повышения уровня теоретического образования студента-медика и лечащих врачей и привлечения к проведению конференций наиболее авторитетного профессорского состава.

Самая большая опасность широкого распространения понятия о «ятрогенной патологии» состоит в том, что при этом в расшифровке недостатков и неудач в лечебном деле смешиваются чисто медицинские факторы с социальными, нередко (особенно в современных условиях) становящихся ведущими в снижении здоровья населения и к собственно медицине не имеющих никакого отношения. Состояние здоровья населения на 75—80% обуславливается социальными факторами и только на 15—20% — чисто медицинскими, поэтому широкое использование слова «врач» (*iatros*) при анализе недостатков лечебного дела означает не что иное, как перекладывание ответственности за эти недостатки с правительственных органов на работников лечебно-диагностических учреждений.

Причина появления отмеченных выше нововведений в современном учении о диагнозе заключается в следующем. Соответствующим подразделением ВОЗ давно уже составлена и периодически пересматривается с целью усовершенствования *Международная статистическая классификация болезней (МСКБ)*. Как нередко бывает, то, что приходит к нам с Запада, слепо воспринимается как руководство к действию. Так произошло и в данном случае: исторически сложившееся в нашей стране на прочной научной основе учение о диагнозе стало в срочном порядке переделываться под установки МСКБ, что сопровождалось большой, бессмысленной и ничем не оправданной ломкой этого учения. И делалось это без всяких на то оснований. А. В. Смольяников обращал внимание на то, что «МСКБ не является инструкцией к составлению диагноза и вообще к этому делу прямого отношения не имеет, помогая только в унификации представлений об основном заболевании и основной причине смерти с чисто *статистических* позиций». Следует говорить не о Международной классификации болезней, а, как это и есть в действительности, о Международной *статистической* классификации болезней, разработанной с целью *статистического* учета наиболее важных в данный исторический момент показателей заболеваемости и летальности в мировом масштабе. При такой целевой установке вполне правомерно, что основным в справке, отправляемой в статистическое управление (свидетельство о смерти), может оказаться не только нозологическая единица, но и ее осложнение, наиболее частые ошибки лечения и

др. Это документ, непрерывно совершенствуемый в своем конкретном содержании в соответствии с меняющейся значимостью той или иной болезни и ее осложнений в общем балансе заболеваемости и смертности населения планеты. Такая классификация, бесспорно, нужна и даже необходима. Но следует учитывать ее принципиальное отличие от нозологической классификации болезней. Оно заключается в том, что статистическая классификация учитывает не только нозологические формы, но и синдромы, симптомы и осложнения болезней в качестве основных показателей, а нозологическая классификация нацелена исключительно на выделение отдельных нозологических форм, т.е. болезней, четко очерченных в этиологическом, патогенетическом и клинико-анатомическом отношениях. Строго говоря, МСКБ есть классификация не болезней, а их отдельных проявлений (симптомов, синдромов, осложнений, итогов ошибочного лечения и др.), имеющих сегодня большее значение, чем другие. Клинический и патологоанатомический диагнозы следуют «целям воспитания врачебного мышления о возникновении, развитии патологического процесса и исходе заболевания» (М. И. Авдеев). Поэтому-то строиться и совершенствоваться диагноз должен на принципах нозологической, а не статистической классификации болезней. *Диагноз — это научный документ (не менее важный и для статистики), в основе которого лежат современные теоретические представления об этиологии и патогенезе болезней человека.* Они тоже периодически меняются, но в отличие от положений МСКБ не вследствие изменения степени социальной значимости (частоты) той или иной болезни и отдельных ее проявлений в общей структуре смертности населения, а исключительно по научным соображениям, т.е. в связи с успехами в понимании существа патологических процессов. Следовательно, интересы и установки статистики — это одно, а учение о нозологии и диагнозе — совсем иное, и диагноз и составленное на основе требований МСКБ медицинское свидетельство — документы, разные по своей сущности.

Несмотря на сказанное, была предпринята попытка совместить установки МСКБ с давно уже разработанными патологоанатомами принципами составления диагноза. На соответствующем совещании возражение патологоанатома А. М. Вихерта, заключающееся в том, что такого рода новшества противоречат существующим принципам составления диагноза, учтено не было, в частности, терапевтами-кардиологами (П. Е. Лукомский и др.). Решение по этому вопросу, принятое по существу под давлением, без широкого обсуждения с медицинской общественностью, А. М. Вихерт совершенно правильно рассматривает как типичное проявление административно-командного подхода к обсуждению научных проблем. Вслед за клиницистами эту точ-

ку зрения стали пропагандировать и некоторые патологоанатомы, несмотря на то, что они имели на вооружении давно уже научно обоснованные позиции в отношении теории диагноза. Время показало, что попытки искусственно совместить требования МСКБ со сложившимися принципами формулировки диагноза окончились тем, что некоторые патологоанатомы пошли на полный отказ от этих принципов и тем самым фактически на подмену научно обоснованного диагноза свидетельством о смерти, составленным в интересах статистики. В связи с этим следует считать более чем странной позицию тех медиков, кто считает, что пересмотр классических правил составления диагноза диктуется интересами медицинской статистики. Так, Г. Г. Автандилов полагает, что «в свете требований современной медицинской информатики должна перестраиваться и патологическая анатомия как теоретическая и практическая база медицины». Стоит ли подробно останавливаться на критике этой точки зрения, ставящей дальнейший прогресс одной из важнейших теоретических медицинских дисциплин в зависимость не от углубленных научных исследований структурных основ и патогенеза болезней человека, а от удобств и требований статистики и информатики?

Из изложенного вытекают и некоторые общие выводы. Нельзя принципиальные вопросы общей патологии, теории и практики медицины решать административно-командным способом, под давлением «авторитетов», без широких периодически проводимых дискуссий с целью выяснения всех позиций и всех точек зрения. А ведь именно так, в порядке, скорее, указаний, нежели предложений, внедрялись новшества в формулировку диагноза. Это тем более недопустимо потому, что, когда речь идет о теории диагноза, затрагивается еще более крупная, по существу центральная проблема — *учение о болезни*, и вносить какие-либо коррективы в это учение только на основании мнения группы экспертов, мягко говоря, легкомысленно. Не последнюю роль, как уже было отмечено, сыграло и то, что это новшество пришло к нам из-за рубежа. Несомненно, что если бы отечественный автор предложил ввести понятие «ишемическая болезнь сердца» и, руководствуясь значением «социального фактора», рекомендовал бы считать инфаркт миокарда основным заболеванием, а атеросклероз и гипертоническую болезнь — только фоном, на котором инфаркт возникает, судьба такого предложения и престижа автора были бы незавидными.

В этой главе, казалось бы, слишком много внимания уделено попыткам модернизировать, а подчас и коренным образом изменить сложившиеся в течение последних 100 лет основные принципы и правила составления диагноза. Но сделано это не случайно. Во-первых, любое стремление внести что-то новое в

учение о диагнозе, усовершенствовать его на основе учета новейших достижений стремительно развивающейся современной медицинской науки — дело первостепенной важности. Во-вторых, относиться к этому следует критически, в первую очередь — с научных позиций. Рассматривая упомянутые нововведения под этим углом зрения, можно сказать, что одни из них заслуживают дальнейшего обсуждения, а другие, которые подробно обсуждались выше, приняты быть не могут. Они, во-первых, полностью противоречат единственно правильному нозологическому, этиологическому, патогенетическому и «историческому» принципу составления диагноза. Во-вторых, указанные нововведения вносят существенные элементы конфронтации в отношения клинициста и патологоанатома, в известном смысле превращая патологическую анатомию из прогрессивной в агрессивную, что ей никогда не было свойственно. В-третьих, и это, может быть, самое главное, предлагаемые «усовершенствования» в построении диагноза наносят непоправимый вред воспитанию логического мышления врача, его пониманию основных теоретических положений современной медицины, превращают его в узкого, ограниченного прагматика, что создает препятствия для дальнейшего прогресса клинической медицины. Все эти и подобные им манипуляции, касающиеся теоретических основ диагноза, не имеют никакого отношения к действительно научной их разработке. Они свидетельствуют только о том, что в отечественной медицине эти основы были разработаны и раньше, и значительно глубже, чем за рубежом. Отказываться от них сегодня — означает сделать шаг не вперед, а назад, т. е. от прогрессивного к регрессивному.

Научные принципы формулирования диагноза, которые составляют основу его теории, остаются незыблемыми. В то же время эти традиционные правила не должны превращаться в догму. Напротив, учение о диагнозе — одно из самых динамичных в медицине, оно непрерывно развивается и совершенствуется. В основе такого прогресса всегда лежал, лежит и должен в будущем быть только один движущий фактор — успехи теоретической медицины, учения о нозологии, этиологии и патогенезе болезней человека.

Глава 15 | ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

Медицинские термины являются специфическим признаком языка, на котором медики общаются между собой и с больными. Эти термины проникают в обыденную речь, в литературу и кино, на телевидение и в другие средства массовой информации. Естественно, что при этом в русский литературный язык привносится много новых слов, с одной стороны, обогащающих этот язык, а с другой — деформирующих его, нарушающих его красоту и благозвучность. Борьба с принявшим в настоящее время широкий размах нововведением специальных, часто малоудачных медицинских терминов, засоряющих русский язык, представляет ответственную и важную задачу.

Такая постановка вопроса особенно правомочна в связи с тем, что негативные явления в современной медицинской терминологии в значительной, если даже не в решающей, степени объясняются совсем не объективными причинами. Винаваты в этом сами медики, которые нередко усложняют текст нагромождением малопонятных иностранных слов с единственной целью придания своему труду большей «научности», стараются ввести в обиход свой собственный, хотя и не лучший, термин вместо ставшего уже привычным, по возможности модифицируют ту или иную общепринятую классификацию, не меняя сущности этой классификации, а только усложняя и «утяжеляя» ее излишними подробностями, и т.д. Все это объясняется только одним — стремление авторов к самоутверждению и самовозвеличиванию.

На это давно уже обратили внимание так называемые старые авторы. А. И. Герцен писал: «Ревнивая каста ученых хочет удержать свет за собою, окружает науку лесом схоластики, варварской терминологии, тяжелым отталкивающим языком. Так, огородники сажают около своих гряд колючее растение, чтобы дерзкий, намеревающийся перелезть, сперва десять раз уколосся и разорвал платье в клочки». Касаясь требований, предъявляемых к языку науки в педагогике, А. И. Герцен говорил о том, что «в том-то и состоит вся задача педагогики — сделать науку до того понятной и усвоенной, чтоб заставить ее говорить простым, обыкновенным языком. Трудных наук нет, есть только трудные изложения... по мере того, как мы из учеников переходим к действительному знанию, стропила и подмости ста-

новятся противны — мы ищем простоты. Кто не заметил, что учащиеся вообще употребляют гораздо больше трудных терминов, чем выучившиеся». А. К. Тимирязев подчеркивал: «Нельзя без улыбки читать выражение беспомощности, вырвавшееся недавно у одного английского ботаника по поводу града терминов новейшего производства, сыплющихся на ботаника-систематика, который попытался бы из своей специальной области перешагнуть в смежную область анатомии и физиологии. И, действительно, для одной протоплазмы мы уже имеем чуть ли не десять терминов, худо определенных, покрывающихся то вполне, то лишь отчасти, так что порой действительно представляется мысль о необходимости в недалеком будущем составить для терминологии такие же словари синонимов, какие в систематике существуют для номенклатуры».

По этому же вопросу о терминологии О. Д. Хвольсон отмечал: «... гораздо худшее впечатление производит присутствие некоторых определенных признаков, составляющих специальную принадлежность каждой должной науки. Сюда относится, как известно, замена ясной мысли, или научно обоснованного, и во всех его последствиях изученного предположения, совершенно новой, замечательно красивой комбинацией слов, или просто новыми терминами, корни которых непременно должны быть взяты из классических языков. Пустые ослепляющие слова, которые автор выдвигает, чтобы заставить думать, что он открыл истину и решил загадку. Наивный профан с удивлением прислушивается к новому слову и взаправду видит научную реальность там, где ничего нет, кроме пустого звука, кроме призрака без всякого содержания».

При том небывало высоком темпе развития, которое приняли современные биология и медицина, в условиях нарастающего «ветвления» их на все новые специальные области знания опасность засорения языка науки сейчас не только не снизилась, но, наоборот, во много раз возросла. Отечественная медицинская литература буквально наводняется новыми терминами, отличающимися «тяжестью», «грубостью», неблагозвучностью и, наконец, просто бессмысленностью. В качестве примеров можно привести такие термины, как «резектат», «резектабельность», «диссертабельность», «концептуальность» (подходов, решений) и многие другие. Вот как выглядит фраза, построенная с использованием такого рода терминов, которая взята из одной журнальной статьи: «При соответствующем лечении нерезектабельные опухоли становятся резектабельными». Не лучше выглядят такие термины, как «протезный сепсис», «головчатый панкреатит», под которым следует понимать панкреатит преимущественно головки поджелудочной железы (хотя рак головки этого органа не называют «головчатым раком»), «клапанная болезнь сердца» и др.

Ничем и никем не сдерживаемое засорение нашего научного языка достигает крайних степеней, когда вместо «длительного наблюдения» пишут о «лонгитудинальном наблюдении», вместо всем понятного «восстановления, отдыха» — о «рекреации» (устаревшее название перерыва для отдыха учеников между уроками), взамен «улучшения качества учебного процесса» говорят о его «оптимизации», что принято употреблять только по отношению к одушевленным предметам, методы выведения из организма токсических веществ обозначают загадочным термином «эфферентные методы в медицине», в число которых формально может быть включен и метод катетеризации при нарушениях мочеиспускания. Трудно понять смысл словосочетания «метод выбора», которым широко пользуются хирурги, характеризуя наиболее целесообразный из всех возможных вариантов выполнения того или иного оперативного вмешательства. На вопрос о том, что это такое, обычно отвечают: «Это лучший метод».

Равнодушное отношение к плохим новым терминам приводит к тому, что в научной литературе совсем нередкими стали почти бессмысленные термины или просто курьезы типа «профилактического лечения», что на обычном языке должно означать предупреждение рецидива болезни. Более подробно останавливаться на критике такого рода терминов не имеет смысла. Вооруженные подобными словесными нововведениями, мы в этом ничуть не уступаем приведенному А. И. Герценом образцу так называемого птичьего языка, в качестве примера которого он приводил следующую фразу: «Конкресцирование абстрактных идей в сфере пластики представляет ту фазу самоищущего духа, в которой он, определяясь для себя, потенцируется из естественной имманентности в гармоническую сферу образного сознания в красоте». У русского (!) философа А. Ф. Лосева встречаем фразу, не уступающую предыдущей: «Органическая энергема слова есть принцип раздражающего организма, а раздражение сводится к знанию внешнего себе предмета, с его внешней же стороны, без знания себя самого и без знания самого факта знания внешнего предмета и без факта знания себя самого».

Сказанное не означает того, что следует всячески избегать иностранных терминов, тем более таких, которые лучшим образом отражают новые факты, положения, концепции. Такого рода малообоснованную попытку еще в начале века предпринял М. М. Покровский, написавший по тем временам неплохое руководство по общей патологии, в котором, однако, в целях «общедоступности» многие иностранные термины были заменены русскими. Нельзя не отметить, что использование М. М. Покровским вместо «желез внутренней секреции» термина «замкнутые железы», вместо «гиперемии» — «краснокровие», вместо «эмбола» — «заносная пробка» и т. д. не способствовало улучшению

качества этого руководства и делало язык его тяжеловесным не менее, чем в случае перегрузки его иностранными терминами. По-видимому, последние следует вводить в нашу научную литературу не формально, не обязательно в буквальном их звучании, а с осторожностью, обдуманно, по возможности путем преломления их смысла через призму исторически сложившегося словарного фонда русского литературного языка.

Естественно, что какая-то группа новых терминов, особенно точно и кратко отражающих то или иное биологическое явление, должна восприниматься буквально. По мере прогресса научной мысли время от времени соответствующим образом должна меняться и терминология. При этом смена старых терминов новыми должна быть естественной, необходимой, она должна как бы закреплять успехи науки, следуя за принципиально новыми представлениями о сущности того или иного явления, процесса, реакции. Сейчас же мы являемся свидетелями такой замены старых, прочно устоявшихся в науке терминов новыми, которая часто происходит без существенной связи с прогрессом знаний. Классификационный «зуд» все усиливается и резко опережает действительный прогресс наших знаний о той или иной болезни. Создается впечатление, что некоторые современные исследователи считают даже плохим тоном не предложить в конце работы собственную новую классификацию или собственные термины, кажущиеся им более подходящими, чем уже существующие.

Периодически появляются все новые и новые классификации различных болезней и патологических процессов, несмотря на самое скромное «продвижение» в понимании их этиологии, морфогенеза и патогенеза. Именно поэтому эти классификации ничего не дают ни теории, ни практике и не только не выходят за рамки формально-описательных, но все в большей мере приобретают именно эти отрицательные черты. Какое серьезное научное достижение явилось поводом для замены старой классификации желтух («механическая, паренхиматозная, гемолитическая») на новую («подпеченочная, печеночная и надпеченочная»), в которой в отличие от первой нет даже намека на патогенетические механизмы, лежащие в основе каждой из форм желтухи и, кроме того, строго говоря, справедлива только для того случая, когда больной стоит: как только он ляжет, эта классификация должна изменить формы желтухи на «впередипеченочную, печеночную и позадипеченочную». Несмотря на уже широкое использование термина «эпидемиология» применительно к атеросклерозу и злокачественным опухолям, трудно отказаться от мысли о качественном различии эпидемических и неэпидемических болезней, верно подмеченном врачами еще на заре истории человечества и заключающемся в стремительном

развитии первых и охвате ими в очень короткие промежутки времени больших групп населения, контагиозности и роли живого возбудителя в их возникновении. Ни один из этих факторов не характеризует атеросклероз и по крайней мере два первых фактора — злокачественные опухоли. Известно, что А. Л. Мясников, говоря об эпидемиологии атеросклероза, слово «эпидемиология» брал в кавычки. Какая острая необходимость диктует распространение исторически закрепленного за инфекционными процессами термина «эпидемиология» на атеросклероз и опухоли вместо традиционно используемых по отношению к ним понятий «распространенность», «частота» и т. д.? Разве последние снижают актуальность этих проблем, а термин «эпидемиология» повышает ее? Неясно, чем руководствовались ученые, переименовавшие одну из кафедр «Инфекционных болезней» в кафедру «Инфектологии», т. е., строго говоря, в кафедру, где преподают учение о возбудителях инфекционных болезней, но не об инфекционных процессах и болезнях в целом?

Замену исторически сложившегося понятия о «капиллярном кровообращении» термином «микроциркуляция» объясняют тем, что, во-первых, принципиально изменился методический уровень изучения этой проблемы, а во-вторых, как бы расширился диапазон самой проблемы, объектом изучения которой теперь стал уже не только капилляр, но и примыкающие к нему с обеих сторон более крупные сосуды и комплекс окружающих тканевых структур. Не вдаваясь в подробности этих терминологических новшеств, отметим только, что изменение методического подхода к любой проблеме не может быть поводом для смены ее названия. Что же касается утверждения о том, будто бы современное понимание проблемы капиллярного кровообращения стало более широким, чем ранее, то следует подчеркнуть, что «старые» авторы никогда не смотрели на нее столь узко, как это сейчас пытаются им приписать, и всегда изучали капилляр в связи с артериолой, венулой, во взаимодействии с окружающей тканью, нервными волокнами и их окончаниями. Но жаждающим нововведений не удалось избежать искушения навесить на весь этот комплекс давно и хорошо известных структур более «научно звучащий», по их мнению, термин «гистион». Современные исследования структурного и функционального аспектов «микроциркуляции» являются прямым продолжением и развитием классических работ по «капиллярному кровообращению» [Крог А., 1927, и др.].

В течение многих лет ставился вопрос о трудностях изучения физиологической регенерации, т.е. непрерывной смены клеточного состава органов в процессе их дифференцировки, роста, старения и т. д., в связи с тем, что детали этого медленно, почти незаметно протекающего процесса очень трудно было уло-

вить с помощью светооптического микроскопа: рассматривая в этом микроскопе, например, печень, невозможно сказать, какой гепатоцит молодой, а какой старый, готовый к смене на новый. Именно поэтому закономерности репаративной регенерации, по ходу которой процесс новообразования клеток резко усиливается и становится хорошо видимым, изучены несравненно лучше, чем закономерности физиологической регенерации. Большую роль в изучении физиологической регенерации сыграла радиоавтография, т.е. использование радионуклидов, но и после этого многие вопросы физиологической смены клеточного состава органов оставались открытыми.

В последние годы существенный прогресс в изучении этой проблемы был обусловлен развитием молекулярной биологии и патологии и, в частности, появлением электронной микроскопии. Стало возможным наблюдать невидимые ранее сложные внутриклеточные процессы, отражающие конечные этапы жизни клетки и формы ее гибели. Казалось, не вызывает сомнений, что речь шла о продолжении разработки все той же старой проблемы физиологической регенерации органов в условиях принципиально новых методических возможностей изучения лежащих в ее основе тончайших ультраструктурных и молекулярных изменений. По существу это означало новый этап в изучении механизмов физиологической регенерации. Но за рубежом не удержались от введения загадочного термина «апоптоз», под которым было предложено понимать «генетически запрограммированную гибель клетки», осуществляющуюся через ряд фаз отмирания ядра и цитоплазматических ультраструктур и финальную элиментацию из органа «клеточного трупa». При этом так увлеклись изучением апоптоза как такового, что возвели его в разряд принципиально новых явлений и крупных актуальных проблем, совершенно забыв о «дочерней» связи этой проблемы с еще более крупной и более широкой проблемой механизмов физиологической регенерации органов и тканей. Более крупной и более широкой потому, что явление апоптоза ограничивается обновлением только клеточного состава, в то время как физиологическая регенерация происходит и в тех органах (в частности, в таких жизненно важных, как ЦНС и миокард), где имеет место исключительно или почти исключительно внутриклеточное обновление структур (см. главу 8) и поэтому апоптоза там нет и физиологическая регенерация происходит на основе своих специфических механизмов, кстати, пока еще почти совсем не изученных. Из сказанного следует, что, исходя из безусловной необходимости соблюдения исторической преемственности в вопросах терминологии, проблему апоптоза следует рассматривать не в качестве принципиально новой, самостоятельной, возникшей вне связи с другими, а как проблему, отражающую дальнейший этап

разработки механизмов физиологической регенерации некоторых органов и тканей с помощью современных методов молекулярной биологии и патологии. Феномен замедления тока крови в мелких сосудах с последующей его остановкой, морфологически давно уже детально изученный и получивший еще в прошлом веке вполне обоснованное греческое название стаз (*stasis* — остановка), почему-то заменили бессмысленным английским термином «сладж» (*sludge* — тина, грязь), не приводя при этом сколь-ко-нибудь убедительных доводов в пользу такой замены.

В настоящее время мы являемся свидетелями прямо-таки широкого движения (иначе это и не назовешь) за смену исторически сложившихся и устоявшихся названий патологических процессов, отдельных реакций организма, опухолей, клеток, вырабатываемых ими веществ новыми терминами. Но всегда ли это оправдано? Полезно ли, например, при каждом новом расширении наших представлений о функции той или иной клетки тут же менять ее название, например, клетку, бывшую 100 лет «тучной», теперь называть «лаброцитом»? Правильно ли, что при крайне медленном продвижении вперед в понимании гистогенеза различных опухолей человека происходит не только непропорциональное этому стремительное и многократное их переименование, но и столь же быстрое конструирование все новых и новых онкологических классификаций? В последнее время «скирр» желудка заменили на его «аденогенную опухоль». Но что нового мы узнали об этой опухоли, чтобы традиционное ее название, известное еще с прошлого века каждому медику, менять на новое?

Разве задержится в своем развитии исследовательская мысль кардиологов, если ее прогресс не будет сопровождаться скучным и схоластическим обсуждением того, как правильнее говорить — «миокардиодистрофия», «кардиомиопатия», «миокардоз» и т. п.? А между тем за этими ненужными дискуссиями оказались забытыми уже давно и хорошо разработанные нашими крупными клиницистами и патологами (Г. Ф. Ланг, С. С. Вайль, Я. Л. Рапорт и др.) принципиальные теоретические положения в отношении тех же «кардиомиопатий», «миокардиодистрофий», «миокардозов» и других, но фигурирующих в крупных руководствах 30—40-летней давности не под этими терминами, а под давно укрепившимся и прочно вошедшим в литературу понятием о «дистрофии миокарда». Прогресс кардиологии состоит не в этой перестановке «табличек», а в том, что старое понятие «дистрофия миокарда» с помощью современных методов молекулярной биологии и патологии неуклонно «наполняется» новым и все более глубоким содержанием.

Подобная игра терминами может дезориентировать пришедших в науку молодых исследователей, которые будут представ-

лять себе, что «лаброцит», «микроциркуляция», «апоптоз», «миокардиодистрофия» и другие являются новейшими и вполне самостоятельными проблемами науки, не имеющими исторических корней и никакого отношения к встречающимся им в старой литературе «тучной клетке», «капиллярному кровообращению», «физиологической регенерации», «дистрофии миокарда» и т. д.

Широкое развитие, которое в настоящее время получили знахарство, колдовство и другие действия множества доморощенных безграмотных целителей и шарлатанов, одурманивающих людей с помощью предоставляющих им полную свободу действий столь же малограмотных руководителей средств массовой информации (телевидения, радио, прессы), привело к появлению множества новых определений медицины: «нетрадиционная», «традиционная», «альтернативная», «комплементарная», «конвенциональная» и др. Как бы ни обосновывали каждый из этих терминов, за всем этим стоит одно: всеми правдами и неправдами освободиться от исторически сложившегося понятия о сущности медицины, которую всегда составляла строгая Наука. Сегодня, оглядываясь на тысячелетнюю историю медицины, можно смело утверждать, что все грандиозные ее успехи в борьбе с болезнями человека были достигнуты «каторжным», самоотверженным трудом сотен и тысяч ученых, работавших по принципу «в грамм добыча, в год труды», протекавшим в ожесточенной и нередко трагически для них заканчивающейся борьбе с мракобесием, мистицизмом и невежеством. Все эти новые определения медицины потребовались только для того, чтобы развязать руки и предоставить простор тем, кто вразрез с клятвой Гиппократата хочет на несчастьях людей построить собственное материальное благополучие. Действительная же надежда на победу в борьбе с болезнями по-прежнему и всегда будет возлагаться исключительно на Научную медицину и ее мощный потенциал в виде так называемой медицины Народной. Нередко высказываемое скептическое, подчас и презрительное отношение к «чистой науке» и к «науке для науки» как к каким-то идеальным, далеким от реальной жизни чудачествам ученых, не имеет под собой никаких оснований потому, что, во-первых, никто не дал и не может дать четкого определения этих понятий, а во-вторых, история науки говорит о том, что даже самый отвлеченный и кажущийся сегодня бесконечно далеким от практики взлет исследовательской мысли завтра может «заземлиться» и обусловить переворот в лечебном деле. Поэтому бояться следует не «чистой науки», которая, если только она настоящая, рано или поздно даст свои плоды, а узкого практицизма, который, процветая, преграждает путь всякой исследовательской мысли и губит ее в самом зародыше.

Что скрывается за упомянутым «терминологическим бумом»?

Как раньше, так и теперь это прежде всего та самая наукообразность, которая позволяет делать из ничего видимость чего-то, бесконечно повторять на новый лад хорошо известное старое, подавая его в ином оформлении, камуфлированным модными научными этикетками. Терминологическое раздолье, как ничто другое, дает возможность скрывать нищету научной мысли, прикрывая пустое место ширмой «высокой академичности». Еще в средние века Агрикола утверждал, что «у кого отсутствует способность к новым открытиям, тех мучает зуд изобретения новых терминов». А. Е. Браунштейн по этому поводу писал: «Многие теоретики и клиницисты, не желая или не умея довести анализ до логического завершения, превращают не доведенные до конкретной расшифровки термины в ходовые этикетки. Ими начинают оперировать, пытаются этой ложной фразеологией прикрыть свое незнание. Так создаются термины, не имеющие никакого содержания, например, понятие коллоидоклазии, получившее широкое распространение, но по сути дела лишенное какого-либо смысла». Возможность бесконтрольной игры терминами является прекрасной питательной средой для той «золотой середины» кадров, которой во что бы то ни стало нужно «задержаться» в науке, «осесть» в ней. К сожалению, в последние годы все более настойчиво поддерживается мысль о том, что цитирование работ, выполненных в далекие прошлые годы, является как бы некорректным, поскольку они устарели и должны уступить место новейшим литературным источникам. Это означает попытку предать забвению историю разработки того или иного конкретного вопроса, т. е. сам принцип исторического подхода к решению любой проблемы. Одни старые работы действительно могут быть сданы в архив, тогда как другие навсегда останутся вехами на историческом пути развития медицинской науки. Если же придерживаться упомянутой выше точки зрения, то попутчики науки будут иметь полную возможность беспрепятственно двигаться вперед под старинным лозунгом: «*Pereant, qui ante nos nostra dilixerunt*» («да погибнут те, кто раньше нас высказал наше убеждение»).

Если говорить в самой общей форме о том главном, что характеризует любое подлинно научное достижение в любой области знания, то это в конечном счете внесение ясности в тот или иной вопрос. Это внесение ясности органически сопряжено с упрощением представлений и понятий: непонятное и кажущееся бесконечно сложным становится простым и ясным вследствие того, что хаотически расположенные, как будто не связанные друг с другом детали в соответствии с открытым законом вдруг становятся каждая на свое место. Так, при перестановке беспорядочно расположенных кубиков может получиться мозаика, а из груды кирпичей по замыслу архитектора может вырасти

стройное здание. И чем крупнее открытие, т. е. чем более общий закон природы удалось подметить ученому, тем резче выступают эти сопряженные друг с другом ясность и простота. Вспомним, что загадочная, казалось бы, непостижимая движущая сила такого всеобъемлющего явления, как развитие мира животных и растений, оказалась сведенной всего к трем основным механизмам — изменчивости, наследственности и отбору. Один из крупнейших шагов в раскрытии загадочной сущности наследственности выразился в четкой формуле закона расщепления наследственных признаков. Открытие периодического закона превратило «бесформенную грудку» химических элементов в понятную и довольно простую таблицу. Учение об условном рефлексе открыло перспективы изучения самого таинственного и, казалось, непознаваемого явления природы — человеческого сознания — с помощью точных и весьма простых методических приемов. Установление системы взаимодействий ДНК—РНК—белок представляет собой, безусловно, не только внесение ясности в проблемы взаимоотношений ядра и цитоплазмы клетки, но одновременно и упорядочение и упрощение этой проблемы. Возвращаясь в свете сказанного к вопросу о классификациях, следует подчеркнуть, что их главное назначение состоит в том, чтобы в концентрированном виде отразить успехи науки, и чем значительнее успехи в изучении того или иного явления, тем соответственно проще и короче становится его классификация. Только такие классификации полностью отвечают предъявляемым к ним требованиям, громоздкие же и длинные являются свидетельством не большой работы, проделанной ее автором, а лишь того, что данная проблема еще очень далека от своего разрешения.

В целом можно прийти к выводу, что движение исследовательской мысли, открывая все новые закономерности в деятельности живых организмов, способствует расширению и усложнению наших представлений о них, но одновременно оно же и упрощает эти представления, рано или поздно сводя их к немногочисленным, элементарным механизмам, к «таблицам умножения» для каждой отрасли знаний. Известный биолог Э. Вильсон писал: «Впредь наша работа будет предъявлять к нам серьезные технические требования. Пионерские дни в науке прошли. Натуралист будущего должен быть воспитан в методах и достижениях физико-химических наук. Он должен быть готов к интенсивной работе при условии высокой специализации, но в будущем, даже еще больше, чем в прошлом, он будет тщетно блуждать в бесплодной пустыне специальных мелочей, если будет упускать из виду широкие проблемы и общие цели своей науки. Эти общие цели являются путеводными огнями прогресса, и хотя наука, если смотреть на нее с близкого расстояния, пред-

ставляется во все более и более возрастающей сложности, но более широкий взгляд показывает, что ее значительные открытия часто бывают особенно просты. Это поможет нам сохранить живой дух пионеров, который руководил успехами в бесхитрое время, и в этом — надежда будущего».

Отсюда вытекает, что словесное выражение действительно научных достижений требует только простоты и ясности, не нуждаясь в терминологической вычурности. Многочисленные примеры свидетельствуют о том, что тот исследователь, который достаточно четко представляет себе сущность наблюдаемого явления, обычно излагает его простым и понятным языком, не утруждая себя изобретением новых терминов. Больше того, некоторые исследователи придают красоте изложения своих материалов не меньшее значение, чем их получению, вставляя их, как образно выразился И. П. Павлов в отношении Гейденгайна, «в раму высокого литературного искусства». Классическим примером того, как, не пользуясь специальными терминами, великий писатель — врач А. П. Чехов в «Черном монахе» и в «Палате № 6» предельно грамотно с медицинской точки зрения и филигранно в художественном отношении описал сложный процесс зарождения и развития психического заболевания. А разве менее показательна в этом отношении «Смерть Ивана Ильича»? Подобные примеры свидетельствуют о том, что хорошее владение русским литературным языком в сочетании с рациональным, т. е. там, где без этого обойтись нельзя, использованием специальных терминов делает последние не «довлеющими» над русским языком, а органически вписывающимися в его строй и звучание. Разве позволил бы себе А. П. Чехов при описании двойственного значения того или иного процесса, переживания, вызывающего одновременно два противоположных чувства, например симпатию и антипатию, употребить термин «амбивалентность», который нередко используют в современной медицинской литературе не иначе как с целью придания тексту большей «научности»? Правильно сказала малограмотная невеста в «Свадьбе»: «Они хотят свою ученость показать и все время говорят о непонятном».

Многие фактические материалы «старых» авторов давно утратили свою актуальность, но мы и теперь перечитываем их произведения, потому что они доставляют нам эстетическое удовольствие тем ярким, простым, подчас высокохудожественным языком, которым в них излагались большие научные проблемы. Все сказанное свидетельствует о том, что среди элементов, из которых складывается понятие об общей культуре отечественного ученого-медика, одним из важнейших является хорошее знание русской классической литературы, стоящей на прочном фундаменте языка Пушкина, Лермонтова, Чехова и др. Многие из

того, что говорилось выше о терминологических недостатках современных медицинских текстов, определяется прежде всего недостаточно свободным владением авторами русским литературным языком, что они и «компенсируют» перегрузкой терминами и вульгаризмами.

Не стоило бы так далеко уходить в проблему засорения языка науки множеством надуманных понятий, в разбор этого действительно эпидемического наплыва новых терминов и замены ими старых, если бы эта проблема имела только, так сказать, эстетическую сторону. Дело в том, что не менее, а может быть, еще более важна и принципиальна другая ее сторона, заключающаяся в том, что *движение исследовательской мысли представляет собой исторический процесс, отличающийся строгой преемственностью многих поколений ученых*. А. В. Некрасов, рассказывая о тесных связях ученых — борцов за дарвинизм, говорит об их «идеях, переходящих, как гены биологов, от одного поколения людей к другому, чтобы дать при скрещивании иногда неожиданные комбинации, наиболее интересные из которых и наиболее типичные для времени сохранил нам естественный отбор истории». Огромное, решающее значение этой преемственности для прогресса науки обуславливается тем, что разработка многих проблем растягивается на десятки и сотни лет. Ясно, как в этих условиях важно сохранить язык, понятный ученым, «разделенным» этими многими годами. Не случайно подчеркивалось, что успехи математики в значительной мере обусловлены тем, что соответствующие специалисты уже тысячи лет говорят на языке цифр, одинаково понятном всем, в котором «действительно с большим приближением осуществлен идеал однозначного соответствия между понятиями и знаками» (В. Оствальд). Вот по этой-то идейной преемственности, по языку науки, в равной мере понятному ученому и XVIII, и XIX, и XX вв., и наносит тяжелый удар эта терминологическая «вакханалия», дробящая непрерывную спираль, по которой развивалось и поднималось знание, на отдельные, не связанные друг с другом обрывки и осколки. Из-за такого легкомысленного отношения к терминологическим традициям будет «сбита с толку» прежде всего большая армия молодых ученых, которые, конечно, не смогут догадаться, что в литературе последних 30—50 лет под самыми различными названиями часто фигурируют одни и те же патологические процессы, тканевые изменения, симптомы, клетки и т. д.

В дополнение к этому начинающий исследователь столкнется с множеством длинных, свинцово-тяжелых, несуразных названий клеток, структур, процессов, которыми, вытравливая из науки остатки историзма и признательности потомков, с непонятной поспешностью заменяют сейчас славные имена выдающихся естествоиспытателей в связи с принятием Международным

терминологическим комитетом по меньшей мере странного принципа полного отказа от использования эпонимов. Речь при этом идет не только о пренебрежении памятью о тех исследователях, чьи труды стали вехами на многовековом трудном пути медицины, кто заслужил благодарность человечества и право на единственно возможный для ученого вариант памятника — сохранение своего имени в энциклопедиях, руководствах, учебниках, статьях, докладах и т. д. Не менее важно и то, что столь широко развернувшаяся сейчас слепая борьба с эпонимами одновременно способствует ликвидации и одного из животворных и неисчерпаемых источников общего развития и воспитания молодых кадров — знакомства с образцами научного творчества на личных примерах великих представителей естествознания. В самом деле, увидев в старом учебнике анатомии и гистологии имена Граафа, Фаллопия, Евстахия, Морганьи, Мальпиги, Пуркинье, Гиса, знаменитых неврологов и других, иной студент задумывается над тем, кто были эти люди, когда они жили, как занимались своим делом, как разглядели то, чего не видели другие, и только раздумывая над этим, он тем самым уже незаметно свяжет свои интересы с историей науки. И не полезнее ли тому же любознательному студенту встретить в учебнике не «Х-лучи», а лучи по имени Рентгена и «через» это познакомиться с замечательной и в высшей степени поучительной историей этого открытия, образно именуемой «одной из сказок науки»? Нам, отечественным ученым, просто приятнее видеть бывшую ранее во всех зарубежных руководствах «опухоль Абрикосова», а не заменившую ее теперь «зернистоклеточную опухоль» (классический пример формально описательной терминологии), «миоциты Аничкова», ставшие теперь «клетками с зазубренным, пилообразным ядром», «клетки Беца», а не «большие пирамидные нейроны», и др., потому что мы гордимся этими учеными и их научными достижениями. В целом замена собственных имен чисто описательными названиями привела к тому, что анатомическая и особенно гистологическая номенклатуры «отяжелели», как бы обесцветились, стали состоять из многословных, не сразу понятных терминов. К примерам этого, приведенным выше, можно добавить множество других: «столбы и рога» спинного мозга без имен Голля, Бурдаха и др., «правая, левая ножки и их ветви» особых пучков в сердце без упоминания Гиса, вместо прочно вошедшей в медицинский словарный фонд «клетки Купфера» — «звездчатый ретикулоэндотелиоцит», не менее трудные для восприятия и произношения «узловой перехват нервного волокна», заменивший «перехват Ранвье» или длинное «проводящее сердечное мышечное волокно», а не «волокно Пуркинье», и др. В итоге видим, что и у нас, и за рубежом этих новых оторванных от жизни и истории науки классификаций и номен-

клатур сторонятся, их стараются по возможности обойти, пользуются ими все меньше и меньше: серьезному ученому, занятому делом, они мешают. И ничем, кроме как курьезом, не назовешь тот факт, что проводимое авторскими комитетами и комиссиями ученых непрерывное «усовершенствование» анатомической номенклатуры происходит при том условии, что уже в течение очень многих лет не открыто ни одного принципиально нового анатомического или гистологического образования тела человека. Становится уже традицией почти каждый крупный форум анатомов и гистологов заканчивать созданием новой международной анатомической и гистологической классификации, заключающейся в изменении названий тканей, клеток, внутриклеточных структур, «присвоенных» этим же самым образованиям 6—7 лет назад.

Борьба с эпонимами в известной мере отражает реакцию на противоположное явление в современной медико-биологической литературе — на буквально каждодневное появление новых синдромов, симптомов, даже самых незначительных признаков, обозначаемых именами выделивших их исследователей. Разумеется, это другая крайность, столь же нежелательная, как и первая. В этом случае, по-видимому, как всегда, требуется разумный подход, основанный на всесторонней, в частности исторической, оценке, значимости сделанного тем или иным ученым. Но, конечно, самым парадоксальным является то, что упомянутый выше принцип ликвидации эпонимов, выдвинутый Международным терминологическим комитетом, вовсе не принимается во внимание при происходящем сейчас стремительном увеличении числа симптомов, синдромов и болезней, которым присваиваются имена авторов (чаще англо-американского происхождения). Создается впечатление, что провозглашается и проводится борьба с эпонимами не всеобщая, а избирательно направленная против «старых» великих представителей медицины при сохранении полной лояльности в отношении внедрения в литературу множества имен современных ученых, причем нередко не внесших в науку достаточно весомого вклада.

Поспешное введение новых терминов, столь же энергичная замена старых названий частей тела, болезней, симптомов и т.д. новыми, неразборчивое вытравливание из литературы эпонимов наносят существенный вред истории науки, как бы заматывая ею след, тем самым затуманивая и перспективы ее дальнейшего развития. Введение новых терминов представляет собой не только важное и нужное, но и чрезвычайно ответственное дело. Оно не должно, как это нередко происходит сейчас, опережать успехи науки, двигаться впереди науки, напротив, предпочтительно даже некоторое его отставание от хода исследовательской мысли, т. е. введение того или иного термина толь-

ко тогда, когда это уже безусловно необходимо, когда мы имеем дело с действительно новым явлением, механизмом, процессом, не укладывающимися в рамки старых понятий или существенно углубляющими их. Другими словами, желательно, чтобы терминологический аспект в научной работе был более консервативным, более инертным и традиционным, чем существенные достижения науки. Если старые термины и понятия будут постепенно наполняться все новым и новым содержанием, мы сможем легче следить за историей разработки той или иной проблемы, четче отличать новое от уже сделанного и яснее видеть перспективы, чем в том случае, если мало меняющееся содержание различных проблем будет «покрываться» все новыми и новыми терминологическими напластованиями. Р. Вирхов (1859) считал, что «по мере прогресса науки нельзя советовать тотчас же переделывать всю терминологию по этой точке зрения и давать всему новые названия; вещи, давно всем известные, под новыми именами могут сделаться непонятными». Это тот редкий случай, когда интересы дела требуют, чтобы форма отставала от содержания. Помимо сказанного, осмотрительность в нововведении терминов и замене их новыми является одним из способов уберечь науку от множества авантюристических «новых» концепций, теорий и точек зрения, от тех словесных баррикад, которыми все более загромождается сейчас и без того сложная и трудная дорога к истине.